

**ГОДЗЕНКО**

**Алла Александровна**

**ВНЕСКЕЛЕТНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ  
АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА:  
КЛИНИКА, ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва — 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

**Научный консультант:** **Бадюкин Владимир Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Шостак Надежда Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. академика А.И.Нестерова лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Абдулганиева Диана Ильдаровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Заводовский Борис Валерьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБНУ «Научно - исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б.Зборовского, руководитель лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова»

Защита состоится 22 февраля 2019 года на заседании диссертационного совета Д 001.018.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru)

Автореферат разослан

г. Москва

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук



И. С. Дыдыкина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность темы исследования.** Анкилозирующий спондилит (АС) является одним из наиболее социально значимых воспалительных ревматических заболеваний, что обусловлено высокой частотой, молодым возрастом начала, хроническим прогрессирующим течением заболевания, необходимостью постоянного многолетнего приема лекарственных препаратов, в том числе дорогостоящих. При этом прогноз болезни может определяться поражением не только опорно-двигательного аппарата, но и других органов — внескелетными проявлениями (ВП), к которым относятся поражение глаз, сердца, кишечника, кожи, почек. Показано, что какое-либо из ВП выявляется почти у 42% больных АС, а увеит и кардиальная патология считаются факторами неблагоприятного прогноза и инвалидизации пациентов с АС [Vander Cruyssen, 2007; Российские клинические рекомендации. Ревматология, 2017].

Несмотря на давний интерес к поражениям различных органов при АС со стороны исследователей и практических врачей-ревматологов, до сих пор сохраняется много спорных вопросов и противоречий, связанных с ВП. Прежде всего, это относится к дефиниции и критериям ВП: какие поражения являются ВП, как их разграничить с сопутствующей патологией и осложнениями — на эти вопросы внятных ответов нет в отечественной и зарубежной литературе, в том числе в рекомендациях экспертов Европейской группы по изучению спондилоартритов (СпА) [Sieper, 2009]. Отсутствие единого подхода к определению ВП осложняет постановку диагноза АС и других СпА. Это, в частности, относится к случаям, протекающим с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) или псориазом, при которых особенно часто возникают разногласия в постановке диагноза.

Традиционно самым частым и клинически значимым ВП АС считается увеит, который составляет более 50% в структуре всех ВП при АС [Vander Cruyssen, 2007]. Проблема увеита при АС на протяжении многих лет представляла большой научный интерес. Существенный вклад в изучение увеита при АС и других ревматических заболеваниях внесли отечественные и зарубежные исследователи: Л. А. Кацнельсон,

В. Э. Танковский, Л. А. Катаргина, Е. А. Дроздова, J. Rosenbaum, T. Martin и др. В их работах рассматриваются вопросы иммунопатогенеза увеита, роль ряда провоспалительных цитокинов в индукции глазного воспаления, ассоциация увеита при АС с различными генами главного комплекса гистосовместимости (HLA). Однако многие аспекты, касающиеся природы и течения увеита, его взаимоотношений с поражением опорно-двигательного аппарата и других органов, а также подходы к лечению недостаточно освещены в исследованиях и требуют дальнейшей разработки. С точки зрения практического здравоохранения актуально определение значимости правильной оценки увеита для ранней диагностики АС, а также возможных исходов увеита и предотвращение осложнений, влияющих на зрение. Известно, что увеит может за много лет предшествовать первым проявлениям АС или дебютировать на фоне мало-симптомно протекающего АС [Кацнельсон, 2003]. Указание на увеит в анамнезе приобретает особое значение для ранней диагностики АС у пациентов со слабо выраженными болью в спине и лабораторными признаками воспаления [Gouveia, 2012].

Тщательного анализа требуют имеющиеся в литературе данные о поражении сердца и аорты при АС, которое может быть ведущим клиническим синдромом у больных АС. Сегодня можно встретить противоречивые сведения как о частоте встречаемости этих изменений, так и об их клиническом значении. Ряд публикаций характеризуют поражение сердца как редкое и «доброкачественное» проявление АС [Lautermann,2002; Gupta,2003]. В то же время, по данным С. Roldan и соавторов, частота аортальной регургитации у больных АС может достигать 50–82%, а нарушения сердечной проводимости, в том числе требующие имплантации кардиостимулятора, встречаются почти у 1/3 пациентов [Roldan,1998]. В отечественной литературе имеются лишь отдельные публикации, посвященные этой проблеме. Изучению поражения клапанов сердца и аорты при АС в России в значительной мере способствовали работы, выполненные в 1980–1990-х гг. [Котельникова,1993; Пронин,1988]. Однако в этих работах не представлена оценка клинической значимости и прогноза кардиальных поражений у больных АС, не рассматривались принципы ведения этих пациентов.

Клиническими предпосылками изучения поражения сердца при АС послужили высокая частота разнообразных кардиологических феноменов в процессе рутинного клинического обследования пациентов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой) — нарушения проводимости, утолщения створок клапанов и аорты и т.д., а также выявление у отдельных пациентов клапанных пороков, требующих оперативного лечения, полных блокад сердца. Следовательно, актуальной для практической ревматологии является разработка рекомендаций по своевременной диагностике, мониторингу и правильной стратегии лечения пациентов, имеющих даже субклинические признаки поражения сердца.

Другие ВП, в том числе воспаление кишечника, кожи, почек также отражаются на течении и прогнозе болезни. Наличие и выраженность этих проявлений необходимо учитывать при выборе тактики лечения больных АС. Так, к пациентам с ВЗК и нефритом требуется особый подход в связи с ограничением назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих нефротоксичностью и патологическим воздействием на слизистую кишечника. Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) заставило по-новому взглянуть на ВП: оказалось, что эти препараты могут по-разному влиять на такие процессы, как спондилит, увеит, ВЗК, псориаз.

В ряде работ представлены данные об отсутствии корреляции течения ВП с воспалительной активностью АС и тяжестью поражения опорно-двигательного аппарата [Essers, 2015]. Однако в большинстве случаев не учитывались стойкие органические повреждения и осложнения, обусловленные собственно ВП. Свидетельством актуальности изучения ВП АС и других СпА является попытка Н. Zeidler и В. Amor в 2011 г. выделить своеобразный клинический вариант АС — экстраартикулярный, при котором на первый план в клинической картине выходят разнообразные органические проявления, а поражение опорно-двигательного аппарата протекает малосимптомно. Таким образом, своевременное выявление, правильная оценка и ведение больных АС с ВП имеют важное значение для практической медицины. Проблемы идентификации, оценки течения и тяжести ВП, их взаимоотношения с

другими проявлениями и общей активностью АС, определения подходов к ведению пациентов с ВП являются недостаточно разработанными и требуют дальнейшего изучения.

**Цель исследования:** комплексная оценка внескелетных проявлений с определением их спектра и клинической значимости для течения и прогноза анкилозирующего спондилита.

**Задачи исследования:**

1. Определить структуру внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита и выявить наиболее частые и значимые из них.

2. Охарактеризовать течение, клинические проявления и исходы увеита по данным комплексного исследования и выявить осложнения, влияющие на зрительные функции.

3. Оценить значимость клинических особенностей увеита для ранней диагностики анкилозирующего спондилита.

4. Сравнить влияние различных методов лечения — генно-инженерных биологических препаратов, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), нестероидных противовоспалительных препаратов — на частоту рецидивов увеита.

5. Выявить клинические особенности поражения сердца и аорты при анкилозирующем спондилите по данным клинико-инструментального исследования и оценить их течение и исходы по результатам динамического наблюдения.

6. Выявить и проанализировать взаимосвязь внескелетных проявлений и их взаимоотношение с другими клиническими проявлениями анкилозирующего спондилита.

7. Оценить ассоциацию внескелетных проявлений с показателями воспалительной активности и тяжести анкилозирующего спондилита и их влияние на общий прогноз болезни.

**Научная новизна исследования.** Впервые в Российской Федерации на большом клиническом материале по результатам длительного наблюдения дана детальная характеристика ВП АС, представлена оценка частоты и структуры ВП

в российской когорте пациентов, что подтвердило системный характер воспаления при АС, включающий поражение не только позвоночника и суставов, но и других органов. Разработаны критерии определения ВП, что позволило выделить 5 основных ВП, свойственных АС.

Также впервые дана подробная характеристика течения и исходов увеита у больных АС с оценкой влияния рецидивирующего течения увеита при АС на развитие осложнений и нарушение зрения. Показана значимость клинической оценки увеита для ранней диагностики АС и других СпА, что позволило определить факторы, способствующие выявлению АС у больных увеитом. Проведена оценка влияния различных методов лечения, в том числе ГИБП, БПВП, НПВП, на частоту обострений увеита при АС. Впервые в России выполнено сравнительное исследование HLA I класса у больных передним увеитом (ПУ) с АС и без АС, что подтвердило приоритетную роль антигена В27 в развитии и АС, и увеита.

На российской когорте больных АС оценена частота кардиальной патологии: изменений клапанов сердца и аорты, нарушений проводимости, их клиническое значение и эволюция; выявлены клинико-инструментальные особенности поражения сердца при АС. Длительное проспективное наблюдение подтвердило прогрессирование повреждения аорты и клапанов при АС с возможностью развития гемодинамически значимых пороков сердца. Впервые при АС выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с целью визуализации активного воспаления в аорте и показаны возможности этого исследования для диагностики аортита при АС. Выявлена взаимосвязь ВП, их частое сочетание у одного больного, продемонстрированы особенности взаимоотношения ВП с другими клиническими параметрами АС. На основании комплексной оценки доказано, что ВП являются самостоятельным критерием тяжести АС, влияющим на течение и прогноз заболевания, а также на выбор тактики лечения.

**Теоретическая и практическая значимость.** В работе систематизированы представления о ВП АС: выделены 5 основных вариантов ВП, дано определение ВП, обозначены критерии, по которым следует отличать ВП от других синдромов, сопровождающих АС. На основании детального клинического анализа со-

стояния пациентов обоснован диагностический подход при сочетании АС с ВЗК и псориазом, что позволяет стандартизировать диагностику, обследование и тактику лечения больных АС с вовлечением других органов. Проведено генетическое исследование большой группы больных увеитами российской популяции, оценено влияние антигенов HLA I класса на развитие увеита и АС.

Результаты работы могут быть использованы ревматологами в процессе комплексного обследования и лечения пациентов с АС в поликлинике и стационаре. В практику здравоохранения по итогам проведенной работы будет рекомендовано внедрение методов обследования, выявляющих не только поражение позвоночника и суставов, но и других органов. При этом понимание системного характера воспаления позволит уделять необходимое внимание не только патологии опорно-двигательного аппарата, но и целенаправленно выявлять поражение глаз, сердца, кожи, кишечника, почек, а также выработать лечебную стратегию с учетом наличия и тяжести ВП. Разработаны алгоритмы диагностики АС на основании клинической оценки увеита, лечения увеита при АС в зависимости от частоты обострений. Результаты анализа эффективности различных методов лечения увеита при АС могут быть использованы ревматологами и офтальмологами для рационализации терапии больных АС с увеитом.

В результате проспективной оценки поражения аорты и клапанов сердца обоснована необходимость постоянного наблюдения за состоянием структур сердца при АС путем проведения регулярного электрокардиографического и эхокардиографического (ЭхоКГ) обследования.

Раннее выявление, динамическое наблюдение и коррекция глазной, сердечно-сосудистой и другой органной патологии помогут предотвратить серьезные осложнения и улучшить прогноз заболевания. Знание особенностей системных проявлений АС позволит врачам других специальностей, в первую очередь офтальмологам, терапевтам, кардиологам, своевременно направлять пациентов к ревматологам для выявления АС.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. АС является системным воспалительным заболеванием, что подтверждается частым развитием ВП. Среди ВП преобладают увеит и поражение сердца: повреждение аорты, клапанов и нарушение проводимости.

2. ВП как проявления системного воспалительного процесса часто ассоциированы с высокой воспалительной активностью болезни и существенно ухудшают течение АС вследствие осложнений увеита, возможности развития пороков и блокады сердца, нарушения функции почек и кишечника.

3. Знание клинических особенностей ВП, в частности, увеита, важно для диагностики АС и позволяет инициировать поиск характерных проявлений АС у пациентов с малосимптомным течением спондилита.

4. Наличие и характер ВП определяют тактику лечения пациентов с АС, в частности, потребность в назначении ГИБП, системных глюкокортикоидов (ГК), БПВП и влияют на выбор препаратов.

**Конкретное участие автора в получении научных результатов.** Все представленные к защите данные получены автором лично. Результаты являются подлинными и оригинальными. В рамках диссертационного исследования автором выполнено следующее:

- определение актуальности проблемы на основании данных литературы и собственной клинической практики;
- разработка дизайна, формулировка цели и задач исследования;
- разработка тематических карт для пациентов с ВП (увеитом, поражением сердца, ВЗК, псориазом, нефритом);
- отбор пациентов, включая первичные консультации, стационарное обследование и лечение в качестве лечащего врача и последующее длительное наблюдение. Все пациенты с ВП осматривались и наблюдались автором лично;
- формирование групп пациентов для дальнейшего анализа;
- сбор информации, на основании которой выполнен последующий анализ данных;

- полная статистическая обработка полученных результатов с использованием адекватных методов статистического анализа.

**Достоверность и апробация результатов работы.** Достоверность исследования обоснована большой выборкой пациентов — 651 человек, позволившей провести качественный анализ и сделать корректные выводы. При обследовании пациентов применялись современные методы лабораторного и инструментального исследования, валидированные опросники оценки активности болезни. Специализированные исследования и консультации выполнены с участием ведущих высококвалифицированных специалистов: офтальмологов, кардиологов, гастроэнтерологов, нефрологов, дерматологов в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и других ведущих учреждениях России: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России.

Результаты работы были представлены в виде устных и постерных докладов на V Съезде ревматологов России (Москва, 2009), VII Съезде ревматологов России, Москва, 2017), 2-й Российской конференции по спондилоартритам «SpArKLe» (Суздаль, 2013), Всероссийской конференции «Спондилоартриты в 21 веке» (Казань, 2016), III Междисциплинарном саммите по вопросам лечения аутоиммунных заболеваний (Сочи, 2017), Ежегодном конгрессе «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2017), Европейском конгрессе ревматологов EULAR (Копенгаген, 2009, Париж, 2014, Рим, 2015).

По материалам работы опубликовано 45 печатных работ, в том числе 17 в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования результатов диссертационного исследования. Материалы работы использованы в написании главы «Анкилозирующий спондилит» в руководстве «Ревматология. Клинические лекции» под редакцией В. В. Бадюкина (Москва: Литтерра, 2012). Издана монография «Увеит в практике ревматолога» (LAMBERT Academic Publishing, 2012).

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

13 октября 2015г. Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании Ученого совета ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой 21 ноября 2017 г.

**Внедрение в практику.** Результаты работы используются ревматологами в клинике и научно-консультативном отделении ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в процессе диагностики, обследования и лечения пациентов с АС, в том числе алгоритмы ранней диагностики АС на основании клинической оценки увеита, алгоритм лечения увеита при АС в зависимости от частоты обострений, принципы обследования и наблюдения больных АС с поражением сердца. Методика ранней диагностики спондилоартрита на основании клинической оценки увеита, алгоритм противорецидивного лечения увеита используются офтальмологами и внедрены в клиническую практику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней». Результаты анализа клинических проявлений, течения и лечения увеита легли в основу анкеты для выявления увеита у пациентов с АС, размещенной на сайте «Общества взаимопомощи при болезни Бехтерева». Материалы работы внедрены в процесс обучения слушателей циклов последипломного образования кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в разделах «Воспалительные заболевания суставов и позвоночника», «Дифференциальная диагностика заболеваний суставов», «Лечение ревматических заболеваний».

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 251 странице и состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 369 источников, из них 39 на русском и 330 на иностранных языках, 5 приложений. Текст диссертации иллюстрирован 35 таблицами, 47 рисунками, 15 клиническими примерами.

# СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

## Материал и методы исследования

Основная часть исследования выполнена на собственной группе больных АС, состоящей из 452 человек с достоверным диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [Van derLinden, 1984], которым проведен комплексный анализ ВП:

1. Ретроспективное исследование: определение структуры и тяжести ВП АС.
2. Ретроспективное исследование: оценка течения и исходов увеита у больных АС — 140 из 452 пациентов с АС, имевших увеит.
3. Ретроспективное исследование: сравнение влияния различных методов лечения — ГИВП, БПВП, НПВП — на частоту рецидивов увеита у 140 пациентов с АС и увеитом.
4. Одномоментное наблюдательное исследование: оценка клинических особенностей поражения сердца и аорты при АС по данным клинико-инструментального исследования.
5. Проспективное исследование: оценка течения и исходов поражения клапанов сердца и аорты по результатам динамического наблюдения — 45 из 452 больных АС.
6. Ретроспективное исследование: анализ взаимосвязи ВП, их взаимоотношений с другими клиническими параметрами АС и влияния на общий прогноз болезни.

Проведено всестороннее обследование всех больных с детальной оценкой проявлений АС. Прицельное внимание обращалось на воспаление глаз (увеит), жалобы со стороны сердца, кишечника, почек, наличие псориатического поражения кожи и ногтей. У пациентов с увеитом в анамнезе учитывалось общее количество обострений к моменту наблюдения, среднее число обострений в год, наличие осложнений увеита.

172 больным проведена трансторакальная ЭхоКГ на ультразвуковых аппаратах системы GE Vivid7 (США), ESAOTE TWICE (Италия) сотрудником отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой Ю. О. Корсаковой. При анализе ЭхоКГ-изменений принимались во внимание следующие признаки: утолщение стенок аорты (толщина задней стенки аорты на расстоянии 2–3 см от аортального клапана более 3 мм); дилатация корня аорты (более 3,7 см); утолщение створок клапанов сердца (более 3 мм); наличие и выраженность клапанной регургитации; наличие субаортального гребневидного утолщения (subaortic bump) [Фейгенбаум,1999; Bulkley,1973]. Пяти пациентам, у которых предполагался активный аортит, сделана ПЭТ. Она выполнялась в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России на аппарате ECAT EXACT-47, Siemens, с использованием внутривенного введения 18F-фтордезоксиглюкозы в режиме обследования всего тела.

Помимо основной части исследования, в которую включены пациенты с установленным диагнозом АС, выполнено 2 подисследования:

- подисследование 1. Одномоментное исследование: оценка диагностической значимости увеита для раннего выявления СПА. Объектом исследования были 105 пациентов с разными формами увеитов, направленные офтальмологами в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с целью уточнения природы увеита, у которых сравнивались клинические параметры увеита.

- подисследование 2. Ретроспективное исследование ассоциативной взаимосвязи антигенов HLA класса I с ПУ в зависимости от наличия или отсутствия СПА — 148 пациентов с ПУ. Проведено типирование HLA антигенов класса I с исследованием локусов A, B, Cw в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста с использованием специфических анти-HLA-сывороток ЗАО «Гисанс» старшим научным сотрудником канд. мед. наук И. А. Гусевой.

Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 651 человек. На основании клинической, лабораторной, инструментальной оценки каждого пациента, с учетом данных литературы и предшествующих клинических наблюдений были выделены следующие симптомокомплексы, которые расценивались как ВП и подверглись дальнейшему анализу: увеит, поражение аорты и клапанов сердца и нарушение сердечной проводимости, ВЗК, псориаз, нефрит.

Критерии тяжести увеита разработаны на основании собственных данных и представлены в главе «Результаты исследования». Критерии тяжести других ВП приведены в таблице 1.

**Таблица 1.** Критерии тяжести ВП АС

Поражение аорты и клапанов сердца	Нарушение проводимости	Нефрит	ВЗК	Псориаз
Аортальная/митральная регургитация 3-4-й степени, протезы клапанов	АВ-блокада II–III степени, наличие ЭКС	ХБП $\geq 2$ -й стадии, макрогематурия	НВІ > 10	BSA $\geq 10\%$ , PASI $\geq 10$

*Примечание:* АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада; ХБП — хроническая болезнь почек; НВІ — индекс R. Harvey и J. Bradshaw (Harvey-Bradshaw Index); BSA — общая площадь поражения тела (Body Surface Area); PASI — индекс распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area Severity Index).

### Результаты исследования

При общей оценке структуры ВП в исследуемой группе больных АС оказалось, что какое-либо из ВП за период болезни было отмечено у 218 из 452 пациентов (48%): увеит — у 140 (30%), нарушение проводимости сердца — у 61 (13,4%), повреждение аорты и клапанов сердца — у 71 (41,2%) из 172, псориаз — у 17 (3,7%), ВЗК — у 16 (3,5%), нефрит — у 16 (3,5%).

**Увеит.** У 140 из 452 (30,9%) пациентов с АС отмечен по крайней мере 1 эпизод увеита к моменту наблюдения. У большинства больных — 82 из 140 (58,6%) — увеит дебютировал в первые 10 лет после начала АС. В поздние сроки болезни — после 10 лет — начало увеита отмечено у 21 (15,0%) пациента. У 37 пациентов (26,4%) дебют увеита состоялся до начала клинических проявлений спондилита (рисунок 1).

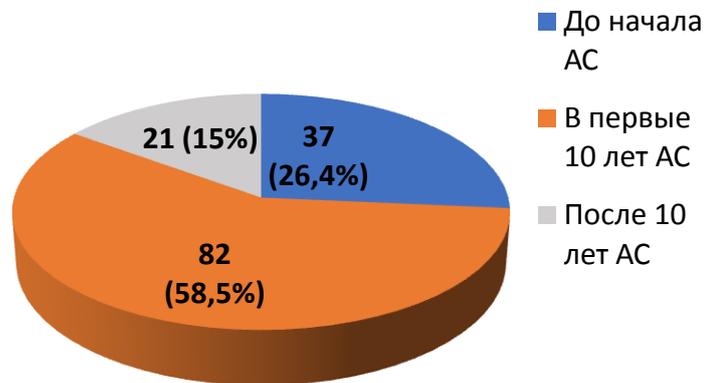


Рисунок 1. Дебют увеита у больных АС, n=140

До 2 эпизодов увеита к моменту наблюдения отмечено у 35 (25,0%) человек, у 33 (23,8%) — более 10 атак увеита на протяжении болезни, у 54 (38,6%) — от 2 до 10 обострений. При этом у 34 (24,2%) больных регистрировалось в среднем более 2 обострений увеита в год, у 41 (29,3%) — 1–2 атаки увеита в год, у 65 (46,4%) — менее 1 (рисунки 2, 3).

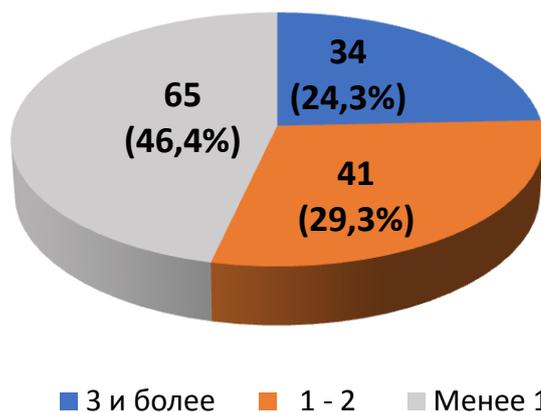


Рисунок 2. Число обострений увеита в год, n=140

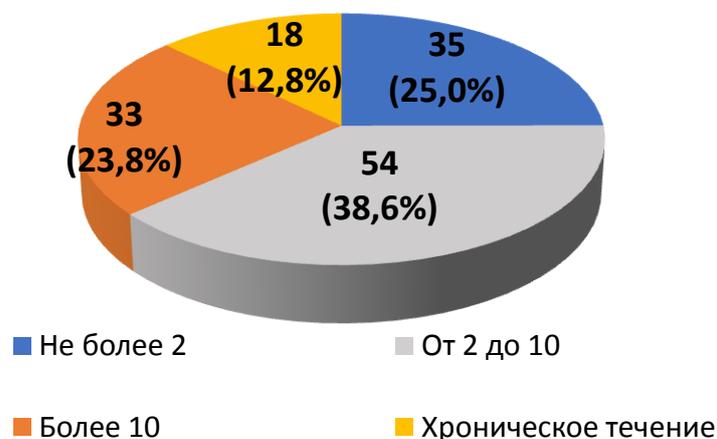


Рисунок 3. Число обострений увеита к моменту наблюдения

При оценке продолжительности обострений оказалось, что у 48 (34,3%) больных средняя длительность атаки увеита была не более 12 дней, у 45 (32,1%) — от 12 дней до 1 месяца, у 29 (20,7%) — от 1 до 3 месяцев (рисунок 4).

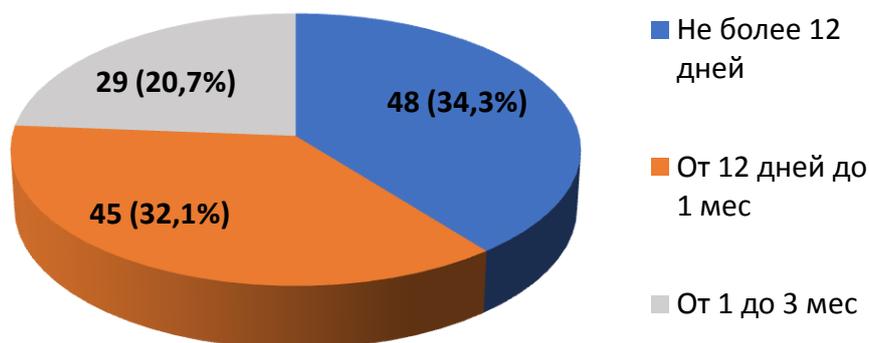


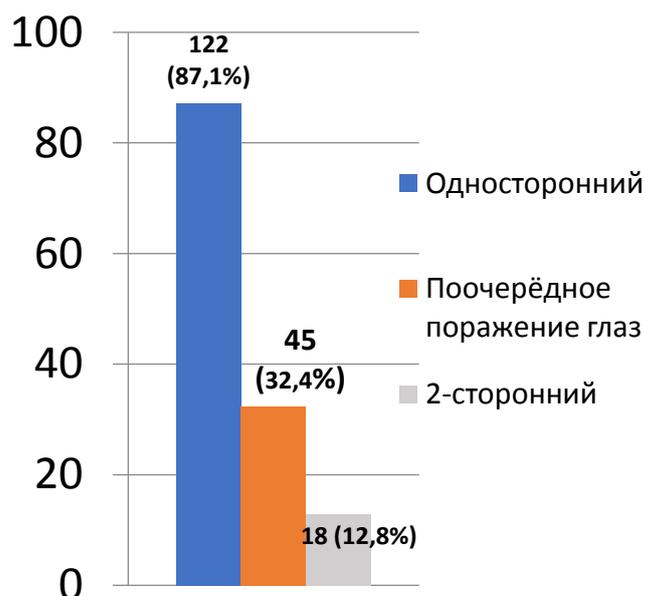
Рисунок 4. Средняя продолжительность обострений увеита у больных АС,  $n=140$

У большинства больных — 118 (84,3%) наблюдался изолированный иридоциклит; изолированное поражение задних отделов глаза выявлено только у 2 (0,01%) пациентов. У 20 (14,2%) из 140 пациентов наблюдался панuveит, у 3 из них наряду с иридоциклитом выявлен экссудативный хориоретинит, у 5 — кистовидный макулярный отек, у 1 — геморрагический хориоретинит, у 3 — ретиальный васкулит, у 2 — отек зрительного нерва (нейроретинит).

Одностороннее воспаление наблюдалось у 122 (87,1%) больных, из них у 45 (32,4%) было поочередное поражение глаз (OD-OS). Двусторонний увеит (одновременное вовлечение обоих глаз) отмечен у 18 (12,8%) человек (рисунки 5, 6).



Рисунок 5. Локализация увеита у больных АС ( $n=140$ )



*Рисунок 6.* Соотношение пациентов с односторонним, поочередным и двусторонним поражением глаз

Осложнения увеита со снижением зрения выявлены у 41 (29,3%) пациента. Среди них преобладали синехии — у 26 (18,6%), катаракта — у 32 (22,8%), деструкция стекловидного тела — у 20 (14,3%), постувеальная глаукома — у 13 (9,3%), макулопатия (кистовидный макулярный отек) — у 6 (4,3%), лентовидная дегенерация роговицы — у 6 (4,3%), частичная атрофия зрительного нерва — у 3 (2,1%) (таблица 2).

У 7 (5,0%) пациентов отмечалась полная слепота одного из глаз, обусловленная в 5 случаях катарактой, в 2 случаях — атрофией зрительного нерва. Сочетание нескольких осложнений наблюдалось у 22 (15,7%) человек. В большинстве случаев отмечалось сочетание синехий, катаракты, деструкции стекловидного тела.

**Таблица 2.** Осложнения увеита у больных АС,  $n=140$

Осложнение	$n$	%
Синехии	26	18,6
Окклюзия зрачка	5	3,5
Постувеальная глаукома	13	9,3
Катаракта	32	22,8
Лентовидная кератопатия	6	4,3
Деструкция стекловидного тела	20	14,3
Макулопатия	6	4,3
Атрофия зрительного нерва	3	2,1
Слепота	7	5,0
Сочетание нескольких осложнений	22	15,7
Всего	41	29,3

При исследовании взаимосвязи между характером течения увеита и развитием осложнений были выявлены следующие корреляции:

- прямая корреляционная связь между частотой обострений увеита и образованием синехий, катарактой, глаукомой, деструкцией стекловидного тела (таблица 3);

- прямая корреляционная связь между продолжительностью обострений и синехиями, катарактой, деструкцией стекловидного тела (таблица 3).

**Таблица 3.** Корреляция ( $r$ ) между частотой и длительностью обострений и осложнениями увеита

Показатель	Синехии	Катаракта	Глаукома	Деструкция стекловидного тела
Общее число атак увеита >10	$r=0,310,$ $p=0,000291$	$r=0,388,$ $p=0,000003$	$r=0,372,$ $p=0,000008$	$r=0,210,$ $p=0,013$
Среднее число атак увеита в год $\geq 3$	$r=0,398,$ $p=0,000002$	$r=0,351,$ $p=0,000094$	$r=0,415,$ $p=0,000001$	$r=0,241,$ $p=0,01$
Длительность обострений от 12 дней до 1 мес.	$r=0,365,$ $p=0,00023$	$r=0,336,$ $p=0,00023$	$r=0,315,$ $p=0,00065$	$r=0,296,$ $p=0,009$
Длительность обострений более 1 мес.	$r=0,660,$ $p=0,0003$	$r=0,460,$ $p=0,00015$	$r=0,697,$ $p=0,00034$	$r=0,480,$ $p=0,006$

Выявленная положительная корреляция между развитием осложнений и частотой и длительностью обострений увеита позволила разработать критерии тяжести течения увеита при АС: число обострений в год  $\geq 3$ , длительность обострений  $\geq 1$  мес., наличие осложнений, влияющих на зрение.

**Антигены гистосовместимости HLA класса I у больных ПУ со СпА и без него.** В группе ПУ со СпА HLA-B27 выявлен у 96,1% (у 50 из 52) пациентов, в группе ПУ без СпА — у 40,6% (у 39 из 96), в контрольной группе — у 7,3% (у 11 из 150) [Яздовский, 1998]. Таким образом, при наличии в генотипе HLA-B27 риск развития (отношение шансов (ОШ)) совместной патологии (ПУ со СпА) составляет 315,9 (95% доверительный интервал (ДИ) 61,9–2176,7),  $p<0,0000001$ ; риск развития ПУ — 8,7 (95% ДИ 3,9–19,4),  $p<0,000001$ . Среди антигенов локуса С выявлена высокая частота антигена Сw2 в группе ПУ со СпА и группе ПУ в сравнении с контрольной группой (64,0; 36,3 и 10,0% соответственно): ПУ со СпА при сопоставлении с группой контроля —  $p<0,000001$ , ПУ при сопоставлении с контрольной группой —  $p<0,00001$ . Отмечена тенденция к повышению частоты антигена Сw1 в группе ПУ со СпА в сравнении с группой ПУ без СпА и кон-

трольной группой: (20,5; 5,2 и 8,0% соответственно): ПУ со СпА в сравнении с контрольной группой —  $p=0,037$ , ПУ со СпА в сравнении с ПУ —  $p=0,02$ , а также к снижению частоты антигенов В15 и Сw3 в группе ПУ со СпА в сравнении с группой контроля: 1,9 и 12,0% ( $p_{\text{Fisher}}=0,03$ ) и 5,1 и 21,3% ( $p=0,018$ ) соответственно. Однако при расчете  $p_{\text{corr}}$  достоверных различий между группами не получено. Антиген Сw7 выявился достоверно реже в группе ПУ со СпА в сравнении с контрольной группой: 12,8 и 38,7% ( $p=0,002$ ). В группе ПУ без СпА частота этого антигена достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе и группе ПУ со СпА. Статистически значимых различий в частоте других антигенов класса I в группе ПУ со СпА в сравнении с группой ПУ без СпА и контрольной группой не установлено.

**Эффективность различных методов лечения увеита.** В ретроспективный анализ эффективности сульфасалазина включены 111 пациентов с увеитом из 452 больных АС, у которых сравнивалась частота обострений увеита на фоне комбинированной терапии сульфасалазином и НПВП и монотерапии НПВП. Сведения об эпизодах увеита были собраны на основании сообщений пациентов и данных медицинской документации. 49 человек получали комбинированную терапию, включавшую сульфасалазин 2 г в сутки и НПВП в течение не менее 1 года. Средняя продолжительность комбинированной терапии составила  $3,9 \pm 2,28$  лет. У 6 из 49 пациентов было часто рецидивирующее течение увеита — более 3 эпизодов в год, у 43 — не более 3 эпизодов в год.

62 пациента принимали только НПВП на протяжении всего периода наблюдения, средняя длительность лечения составила  $7,2 \pm 6,4$  лет. У 9 из них средняя частота увеита составила более 3 атак в год, у 53 — не более 3 атак в год. Из 49 пациентов, получавших комбинированную терапию НПВП и сульфасалазином, 23 принимали только НПВП в течение не менее 1 года до начала комбинированной терапии, у 10 из них было течение с частыми рецидивами — более 3 эпизодов увеита в год, у 13 — не более 3. Среднее число обострений увеита для всей группы на фоне монотерапии НПВП составило  $2,06 \pm 2,04$  в год, на фоне комбинированной терапии НПВП и сульфасалазином меньше —  $1,41 \pm 1,83$  в год, однако различия были недостоверны:  $p=0,08$ .

Среди пациентов с частотой атак увеита не более 3 в год среднее число обострений на фоне комбинированной терапии было достоверно меньше, чем на монотерапии НПВП:  $0,99 \pm 0,87$  и  $1,37 \pm 0,91$  соответственно,  $p=0,04$ . Среди пациентов с часто рецидивирующим течением увеита (более 3 атак в год) среднее число обострений в год достоверно не различалось на фоне монотерапии НПВП и комбинированной терапии:  $5,7 \pm 2,5$  и  $5,5 \pm 2,7$  соответственно,  $p=0,9$  (рисунки 7, 8).

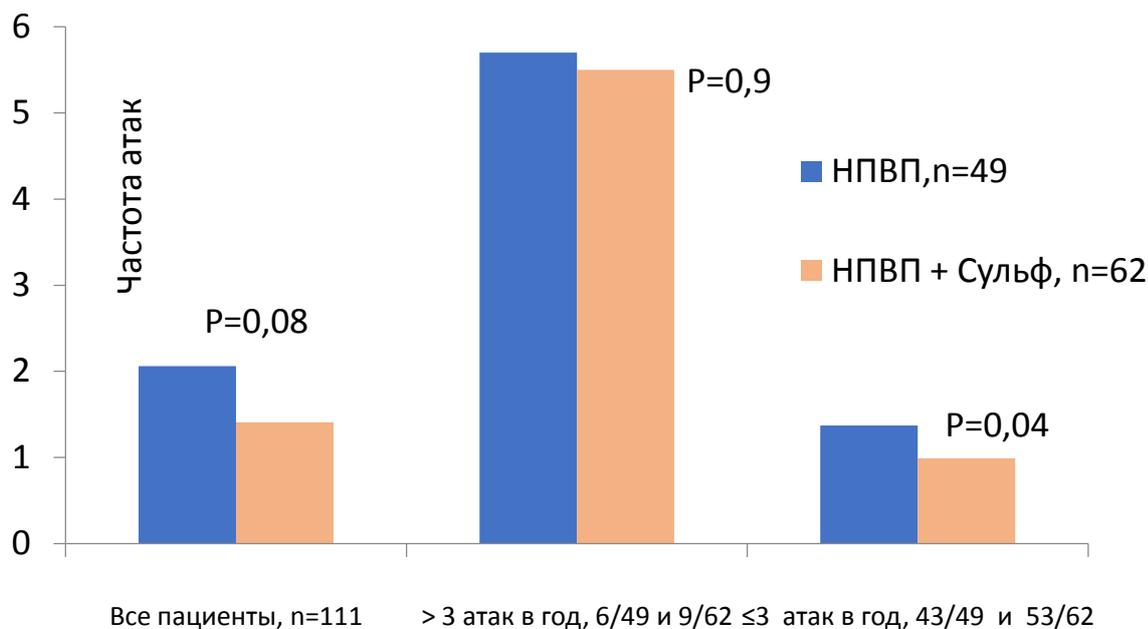


Рисунок 7. Средняя частота атак увеита на фоне монотерапии НПВП в сравнении с комбинированной терапией НПВП и сульфасалазином

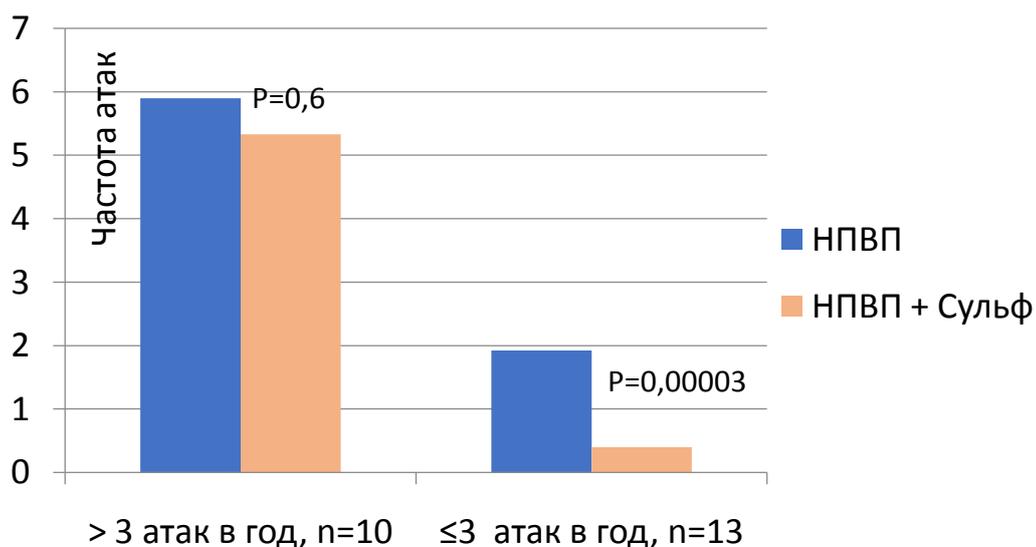


Рисунок 8. Снижение частоты атак увеита у пациентов, последовательно получавших монотерапию НПВП и комбинированную терапию НПВП и сульфасалазином, n=23

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

В исследование эффективности ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ) для лечения увеита при АС включены 48 пациентов с АС и рецидивирующим увеитом, получавших ингибиторы ФНО $\alpha$  не менее 1 года и имевших в анамнезе более 1 эпизода увеита; 25 человек получали инфликсимаб, 15 — адалимумаб, 11 — этанерцепт. Медиана числа обострений увеита в период до начала лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  составила 1 (0,4–3) [0,1; 12] в год для всех пациентов. Наибольшим этот показатель был у пациентов, которым назначили адалимумаб — 1,75 (1–4,5) [0,2; 12] атак в год, наименьшим — в группе этанерцепта — 0,95 (0,5–1,75) [0,1; 3], до начала терапии инфликсимабом среднее число обострений увеита было 1 (0,2–2,75) [0; 8] в год.

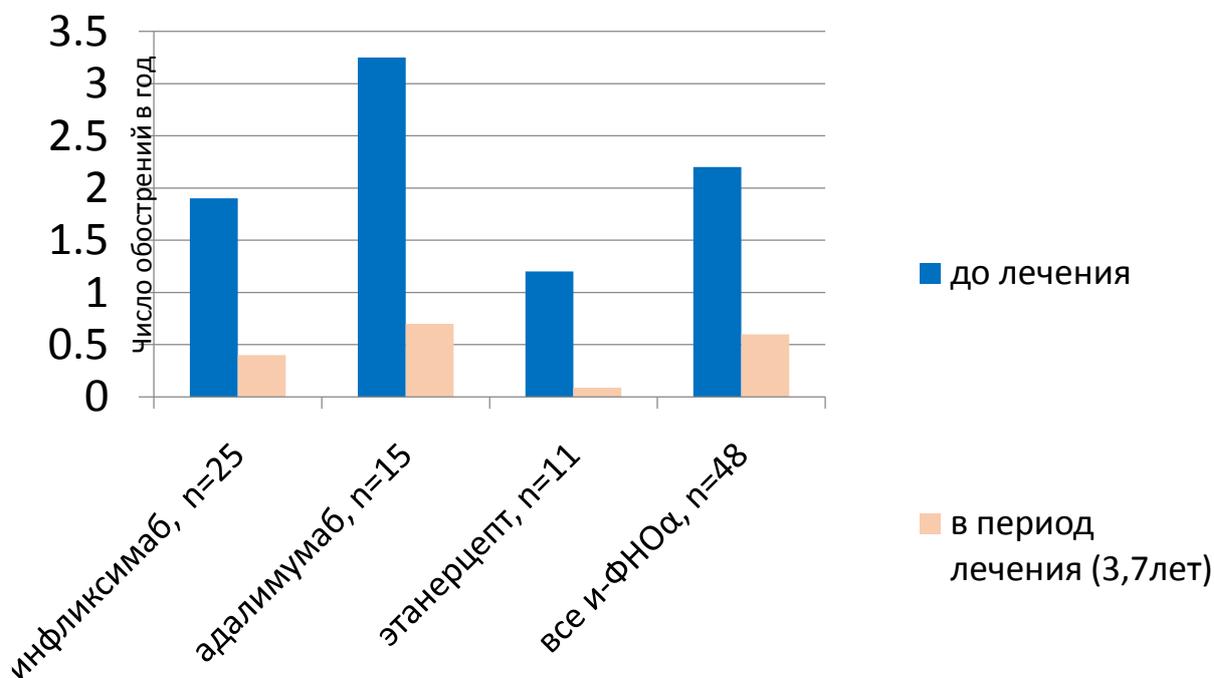


Рисунок 9. Снижение частоты обострений увеита у больных АС на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$

В период применения ингибиторов ФНО $\alpha$  отмечено достоверное снижение числа обострений увеита (рисунок 9). Среднее число атак увеита (медиана) для всех препаратов на фоне лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  уменьшилось с 1 (0,4–3) [0,1; 12] до 0 (0–0,5) [0; 8] в год,  $p=0,0007$ . Частота обострений увеита при использовании инфликсимаба снизилась с 1 (0,2–2,75) [0; 8] до 0,1 (0–0,8) [0; 2] в год,  $p=0,002$ , адалимумаба — с 1,75 (1–4,5) [0,2; 12] до 0 (0–0,07) [0; 7] в год,  $p=0,04$ , этанерцепта — с 0,95 (0,5–1,75) [0,1; 3] до 0 (0–0,07) [0; 0,6] в год,  $p=0,001$ . У 19 из 48 пациентов (40%) во время применения ингибиторов ФНО $\alpha$  не отмечалось обострений увеита, из них 10 получали инфликсимаб, 7 — адалимумаб и 7 — этанерцепт. Результаты анализа влияния различных препаратов на течение увеита у наших пациентов позволили предложить алгоритм подхода к лечению рецидивирующего увеита при АС (рисунок 10).

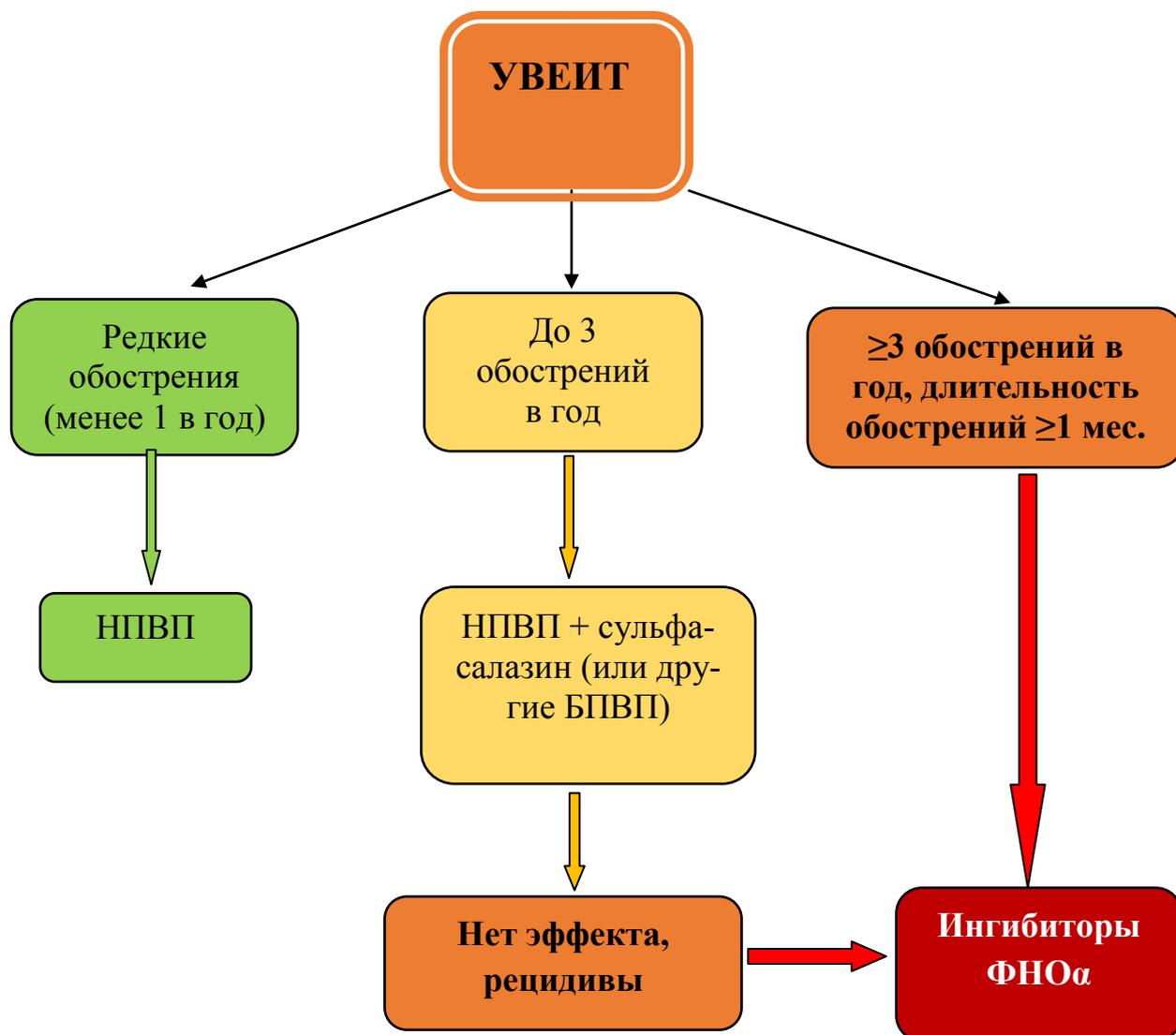


Рисунок 10. Схема лечения увеита при АС

**Значение клинической оценки увеита в диагностике АС.** В результате комплексного обследования 105 пациентов с различными типами увеитов у 60 (57,2%) из 105 были подтверждены различные формы СпА: у 27 человек — АС, у 2 — реактивный артрит, у 35 — недифференцированный СпА. У 45 пациентов диагноз СпА был исключен, у 2 из них диагностирована болезнь Бехчета, у 1 — саркоидоз, у 4 — токсоплазмоз, у 10 — вирусный увеит, у 1 — гетерохромный циклит Фукса, у 27 генез увеита остался неуточненным. Основные клинические характеристики увеита у пациентов со СпА и без СпА отражены в таблице 4.

**Таблица 4.** Клиническая характеристика увеита у больных со СпА и без него,  $n=105$

Характеристика увеита	Больные со СпА, $n=60$	Больные без СпА, $n=45$	$p$	ОШ	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
Дебют до 30 лет, $n$ (%)	38 (63,3)	19 (42,2)	0,04	2,364	1,072	5,213
Одностороннее поражение глаз, $n$ (%)	51 (85,0)	26 (57,7)	0,003	4,141	1,645	10,423
Поочередное поражение глаз, $n$ (%)	30 (50,0)	4 (8,9)	0,0001	10,250	3,263	32,198
Передний увеит, $n$ (%)	57 (95,0)	32 (71,1)	0,0017	7,719	2,046	29,125
Задний увеит, $n$ (%)	6 (10,0)	20 (44,4)	0,0001	0,139	0,050	0,388
Панувеит, $n$ (%)	2 (3,3)	10 (22,2)	0,0039	0,121	0,025	0,583
Острый рецидивирующий увеит, $n$ (%)	44 (73,3)	15 (33,3)	0,0001	5,500	2,366	12,785
HLA-B27, $n$ (%)	49 (81,7)	9 (20,0)	0,0001	17,818	6,685	47,494

Одномерный логистический анализ с вычислением ОШ позволил определить следующие наиболее значимые факторы, характеризующие связь увеита и СпА: HLA-B27, поражение переднего отдела глаза, поочередное поражение глаз.

Роль клинической оценки увеита в диагностике СпА представлена на рисунке 11 в виде диагностического алгоритма.

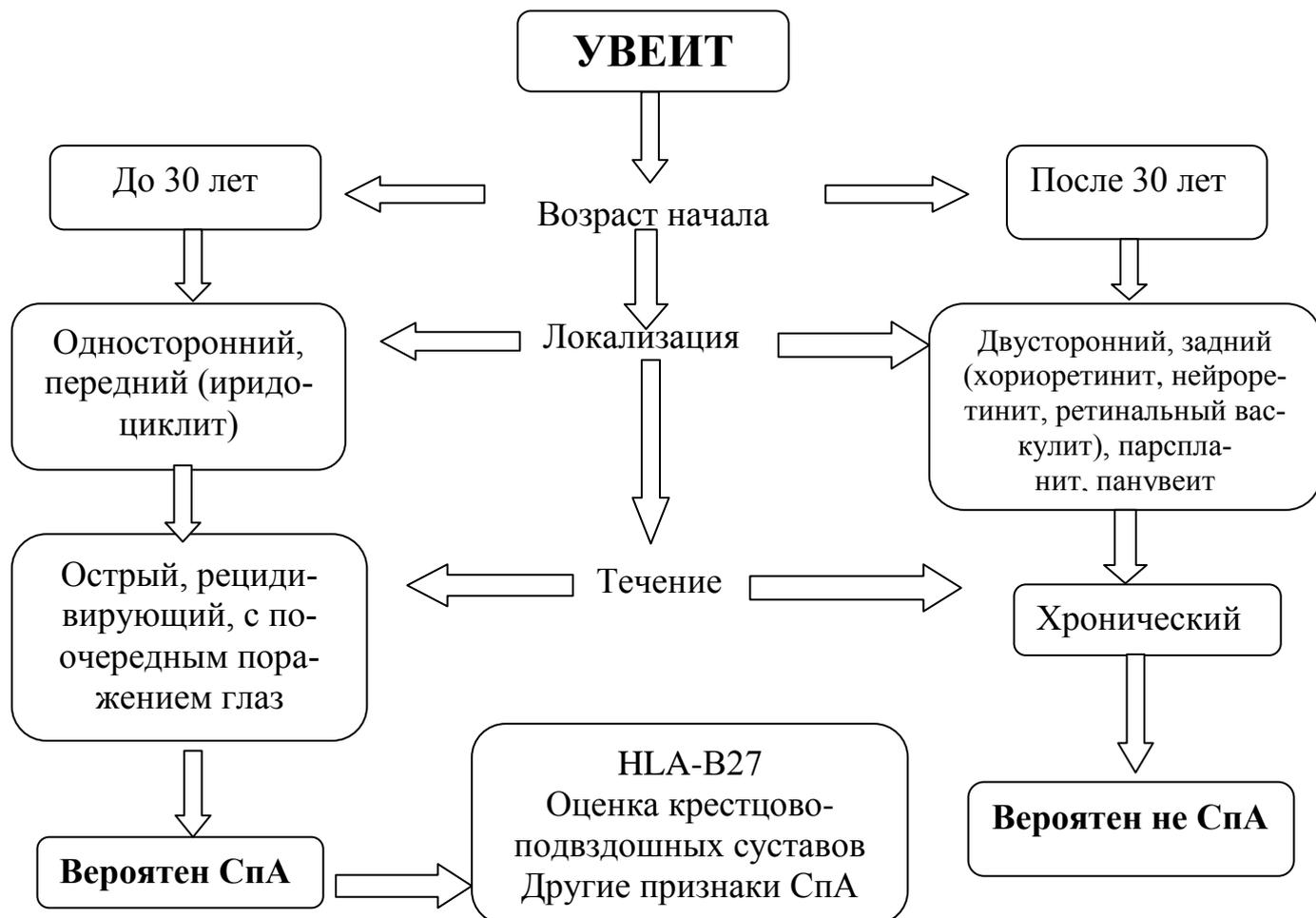


Рисунок 11. Значение оценки клиники и течения увеита в диагностике SpA

**Поражение сердца.** Изменения со стороны сердца анализировались у больных AC по данным электрокардиографии (ЭКГ) и ЭхоКГ (таблица 5).

Таблица 5. Нарушение проводимости у больных AC, n=43

Нарушение проводимости, n (%)	61 (14,1)
HLA-B27, n (%)	60 (98,4)
АВ-блокада, n (%):	27 (6,2)
- I степени	22 (5,1)
- II и III степени (имплантация ЭКС)	5 (1,2)
Внутрижелудочковая блокада, n (%)	36 (8,3)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	6 (1,4)
Синусовая брадикардия, n (%)	28 (6,5)

Результаты ЭхоКГ анализировались у 172 пациентов. Среди них отмечена высокая частота различных изменений со стороны аорты и клапанов сердца — у 71 (41,2%) из 172 больных, из них 69 (97,2%) были B27-позитивны (таблица

б). Средний возраст пациентов на момент выявления изменений аорты или клапанов сердца составил 38,1 года, средняя длительность болезни — 15,1 года. У большинства пациентов повреждение аорты и/или клапанов выявлялось в поздние сроки болезни — после 10 лет, однако у 13 человек изменения отмечены в первые 5 лет после начала АС.

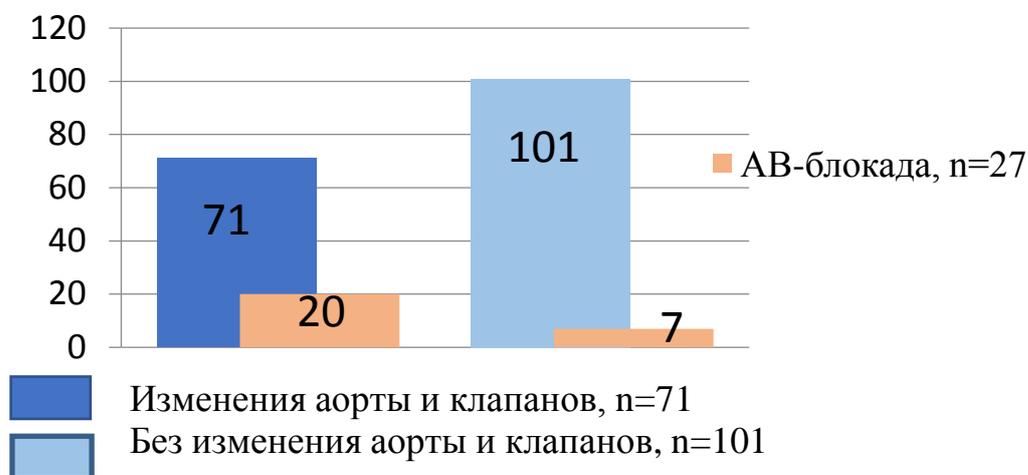
**Таблица 6.** Структурные изменения аорты и клапанов сердца у больных АС по данным ЭхоКГ,  $n=172$

Общее число больных со структурными изменениями сердца, $n$ (%)	71 (41,2)
HLA-B27-положительные, $n$ (%)	69 (97,2)
Возраст на момент выявления изменений, годы	$38,1 \pm 11,0$
Длительность болезни к моменту выявления изменений	$15,1 \pm 8,6$
Дилятация/утолщение корня аорты, $n$ (%)	60 (34,8)
Субаортальное гребневидное утолщение, $n$ (%)	19 (11,0)
Утолщение створок аортального клапана, $n$ (%)	55 (31,9)
Утолщение створок митрального клапана, $n$ (%)	25 (14,5)
Изменения нескольких локализаций, $n$ (%)	55 (31,9)
Аортальная регургитация, $n$ (%):	
- 1–2-й степени	32 (18,6)
- 3–4-й степени	9 (5,2)
Митральная регургитация, $n$ (%)	
- 1–2-й степени	17 (9,9)
- 3–4-й степени	4 (2,3)
Протезирование аортального/митрального клапанов, $n$ (%)	9 (5,2)

У 20 из 172 пациентов (11,6%) имелось сочетание патологии корня аорты и клапанов сердца с АВ-блокадой (рисунок 12). При этом частота АВ-блокады у пациентов с изменениями аорты и клапанов сердца — 20 из 71 (28,2%) — оказалась достоверно выше, чем у больных без этих изменений — 7 из 101 (6,9%),  $p=0,0027$ . Полученные данные демонстрируют взаимосвязь между АВ-блокадой и поражением аорты и клапанов сердца у больных АС.

Таким образом, данные нашего исследования наряду с другими наблюдениями позволили охарактеризовать В27-ассоциированный кардиологический синдром, свойственный АС, следующим образом: локализованное поражение основания аорты и зоны аорто-митрального соединения, дилятация аорты

с аортальной регургитацией, формирование гребневидного утолщения в области аорто-митрального соединения (subaortic bump), утолщение аортально-го/митрального клапанов, частое сочетание с нарушением проводимости.



**Рисунок 12.** Сочетание изменений аорты и клапанов сердца с АВ-блокадой у больных АС

45 из 71 пациентов, у которых были выявлены ЭхоКГ-изменения аорты и клапанов сердца, наблюдались проспективно с повторным выполнением ЭхоКГ через 1–5 лет, в период с 2008 по 2015 г. При повторной ЭхоКГ отрицательная динамика отмечена у 27 из 45 человек (60,0%) (таблицы 7, 8).

**Таблица 7.** Число больных с изменениями аорты и клапанов сердца исходно и через 1–5 лет

Изменения аорты и клапанов сердца	Исходное число больных, <i>n</i>	Число больных через 1–5 лет, <i>n</i>
Дилятация аорты	15	18
Утолщение створок аортального клапана	32	41
Утолщение створок митрального клапана	15	19
Протезы клапанов	5	9

**Таблица 8.** Прогрессирование патологии аорты и клапанов сердца у больных АС, *n*=45

Прогрессирование изменений	Число больных
Дилятация корня аорты на 1–6 мм	12 из 15 (80,0)
Аортальная регургитация:	10 из 19 (52,6)
- на 1 степень	8 (42,1%)
- на 2 степени	2 (10,5%)
Митральная регургитация на 1 степень	6 из 20 (30,0%)

При оценке взаимосвязи между динамикой изменений аорты и клапанов сердца и исходными параметрами АС выявлена отрицательная корреляция между прогрессированием изменений аорты и клапанов сердца, в том числе дилатации аорты и лечением ГИБП ( $r=-0,329$ ,  $p=0,03$ ), а также слабая положительная корреляция между прогрессированием этих изменений и исходным уровнем скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и величиной BASDAI (таблица 9).

**Таблица 9.** Корреляция между прогрессированием дилатации аорты, исходными параметрами воспалительной активности АС, лечением

Параметры	СОЭ>30 мм/ч	BASDAI >4,0 см	Лечение ГИБП
Прогрессирование изменений аорты и клапанов	$r^*=-0,363$ $p<0,05$	$r=0,268$ $p<0,05$	$r= -0,363$ $p<0,05$
Прогрессирование дилатации аорты	$r=0,280$ $p<0,05$	$r=0,241$ $p<0,05$	$r= -0,329$ , $p=0,03$

*Примечание:*  $r$  — коэффициент корреляции.

Одномерный логистический анализ с вычислением ОШ и 95% ДИ позволил определить исходную величину СОЭ >30 мм/ч как наиболее значимый фактор прогрессирования повреждения аорты и клапанов сердца, в том числе дилатации аорты, лечение ГИБП — как значимый фактор, негативно влияющий на прогрессирование этих изменений (таблица 10).

**Таблица 10.** Значимость параметров воспалительной активности АС для прогрессирования дилатации аорты, представленная в виде ОШ и 95% ДИ,  $n=45$

Факторы риска	Пациенты с прогрессированием изменений аорты и клапанов, $n=27$	Пациенты без прогрессирования изменений аорты и клапанов, $n=18$	ОШ	Нижняя граница ДИ	Верхняя граница ДИ
BASDAI >40	20	11	3,273	0,876	12,223
ГИБП	5	11	0,205	0,055	0,764
Мужской пол	19	17	0,559	0,121	2,587
СОЭ > 30 мм/ч	20	9	4,889	1,309	18,260
Возраст <30 лет	5	6	0,583	0,148	2,294

ВЗК — язвенный колит или болезнь Крона — диагностировано у 16 (3,5%) из 452 пациентов, псориаз — у 17 (3,7%). Характеристика больных АС с ВЗК и псориазом представлена в таблице 11.

**Таблица 11.** Характеристика больных АС с ВЗК ( $n=16$ ) и псориазом ( $n=17$ )

Клинические параметры	ВЗК, $n=16$	Псориаз, $n=17$
Язвенный колит	12	–
Болезнь Крона	4	–
Пол:		
- мужчины	14	15
- женщины	2	2
Возраст на момент наблюдения, лет ( $m\pm\delta$ )	35,3 $\pm$ 8,4	36,5 $\pm$ 9,8
HLA-B27, $n$ (%)	15 (93,7)	16 (94,1)
BASDAI >4,0, $n$ (%)	11 (68)	9 (52,9)
СОЭ >20 мм/ч, $n$ (%)	11 (68)	10 (58,8)
Периферический артрит, $n$ (%)	8 (50)	7 (41,2)
Коксит, $n$ (%)	7 (43,7)	8 (47,1)
Увеит, $n$ (%)	6 (37,5)	6 (35,3)
Поражение сердца, $n$ (%)	3 (18,7)	6 (35,3)
Псориаз, $n$ (%)	4 (25,0)	–
ВЗК	–	2 (11,7)
Сacroилиит, $n$ (%)		
- 3-4-й стадии	12 (75%)	16 (94,1)
- 2-й стадии	4 (25,0%)	1 (5,9)
Синдесмофиты в поясничном отделе, $n$ (%):	11 (68,7)	14 (82,3)
- в шейном отделе	8 (50,0)	9 (52,9)
- в шейном и поясничном отделах	7 (43,7)	9 (52,9)
Терапия, $n$ (%):		
- ГИБП	10 (62,5)	6 (35,3)
- ГК	7 (43,7)	4 (23,5)
- ГК и ГИБП	11 (68,7)	3 (17,6)
АА-амилоидоз	2 (12,5)	–
HBI>10, $n$ (%)	4 (25,0)	–
BSA>10%, PASI>10, $n$ (%)	–	2 (11,8)

Нефрит диагностирован у 16 (3,5%) пациентов. Характеристика группы больных с поражением почек представлена в таблице 12.

**Таблица 12.** Характеристика больных АС с нефритом,  $n=16$ 

Клинические параметры	Показатели
Пол:	
- мужчины	16
- женщины	0
Возраст на момент наблюдения, лет ( $m\pm\delta$ )	36,5 $\pm$ 14,5 лет
HLA-B27, $n$ (%)	15 (93,7)
BASDAI, $m\pm\delta$	5,7 $\pm$ 1,2
СОЭ, $m\pm\delta$	43,3 $\pm$ 13,5

Клинические параметры	Показатели
Периферический артрит, <i>n</i> (%)	10 (62,5)
Коксит, <i>n</i> (%)	11 (68,7)
Увеит, <i>n</i> (%)	1 (6,2)
ВЗК, <i>n</i> (%)	1 (6,2)
Псориаз, <i>n</i> (%)	1 (6,2)
Гематурия в поле зрения, <i>n</i> (%):	
- до 15	6 (37,5)
- до 100	5 (31,2)
- более 100	5 (31,2)
Протеинурия: >1,0 г в сут., <i>n</i> (%)	1 (6,2)
Снижение СКФ, <i>n</i> (%)	4 (25,0)
Повышение креатинина, <i>n</i> (%)	3 (18,7)
Терапия, <i>n</i> (%):	
- ГИБП	7 (43,7)
- ГК	9 (56,2)
- сульфасалазин	10 (62,5)
- метотрексат	6 (37,5)

**Общая оценка тяжести и взаимосвязей ВП.** Сочетание 2 и более ВП отмечено у 79 (36,2%) из 218 пациентов с АС, имевших ВП, наиболее часто — сочетание увеита и поражения сердца: у 67 больных. Из 433 пациентов, включенных в анализ поражения сердца, у 61 имелось нарушение сердечной проводимости, из них у 32 (52,5%) был по крайней мере 1 эпизод увеита. Среди 372 пациентов, у которых не выявлено нарушения проводимости сердца, увеит отмечался у 106 (28,4%), что достоверно реже по сравнению с группой больных с нарушением проводимости,  $p=0,003$ . ЭхоКГ-изменения аорты и клапанов сердца выявлены у 71 (41,2%) из 172 пациентов. У 35 (49,3%) из них был увеит, что достоверно чаще, чем среди пациентов без структурных изменений аорты и клапанов сердца — 17 (16,8%) из 101,  $p=0,0001$  (рисунок 13). Среди 452 больных АС у 140 был увеит (30,9%). Среди них у 67 наблюдались признаки поражения сердца в виде нарушения проводимости, повреждения аорты или клапанов (47,8%). Среди 312 больных без увеита аналогичные изменения со стороны сердца выявлены у 45 человек (14,4%), что было достоверно реже ( $p=0,0001$ ) (рисунок 14).

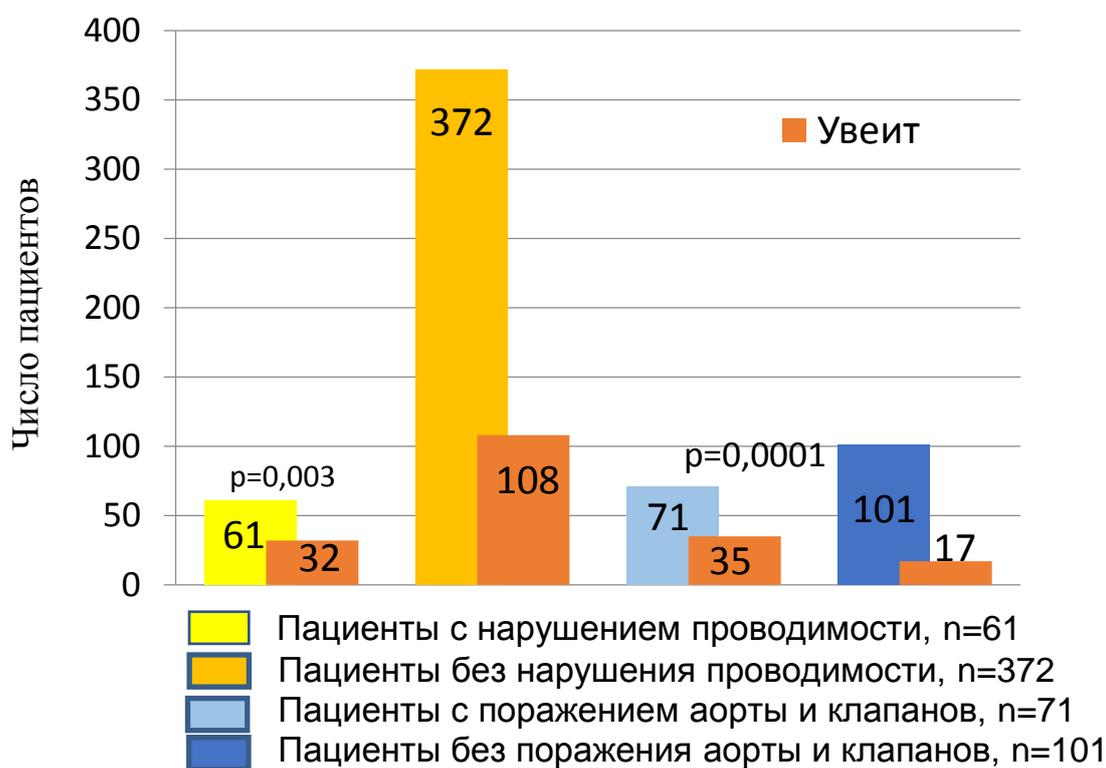


Рисунок 13. Увеит у больных АС в зависимости от наличия нарушения проводимости и ЭхоКГ-изменений

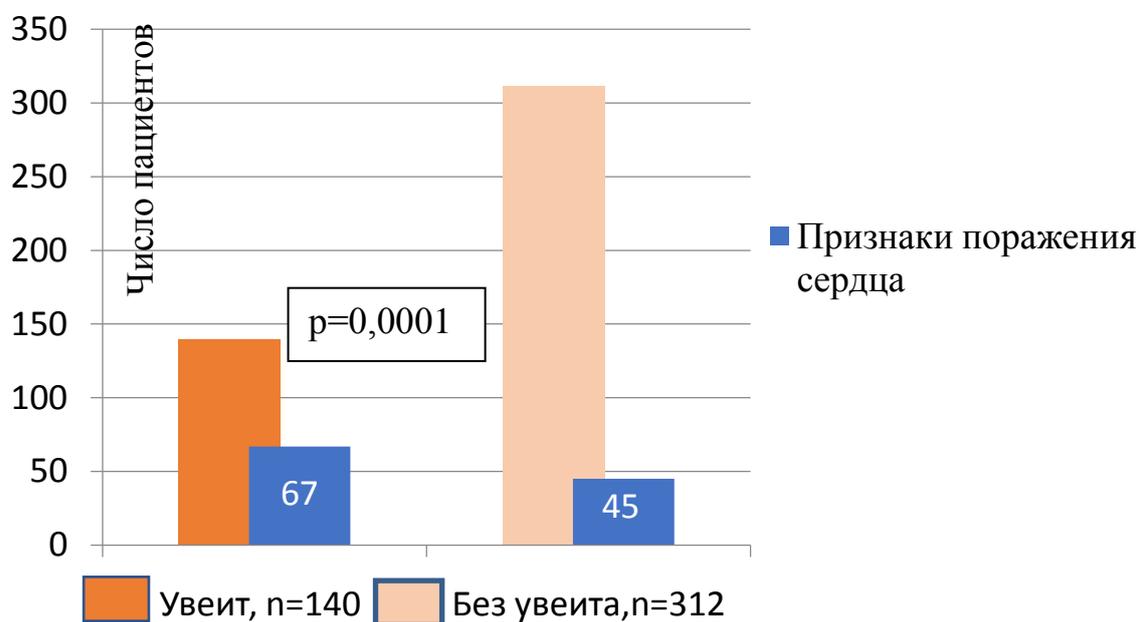


Рисунок 14. Изменения со стороны сердца у больных АС в зависимости от наличия или отсутствия увеита

Для оценки взаимосвязи ВП с другими клиническими проявлениями АС были сопоставлены 2 группы больных: с ВП ( $n=218$ ) и без ВП ( $n=234$ ). В этих груп-

пах сравнивались следующие показатели: возраст начала АС, наличие HLA-B27, наличие артрита периферических суставов, тазобедренных суставов, энтезита, синдесмофитов. При сопоставлении клинических параметров АС установлено достоверно более частое наличие периферического артрита среди пациентов с ВП по сравнению с пациентами без ВП: 148 (67,8%) и 70 (33,2%) соответственно,  $p < 0,0001$ . Количество больных с кокситом, энтезитом, синдесмофитами в шейном и поясничном отделах позвоночника в обеих группах достоверно не различалось (таблица 13). Сравнение пациентов с ВП и без ВП показало, что в группе больных с ВП достоверно чаще наблюдались ряд признаков, характеризующих высокую воспалительную активность: лихорадка отмечалась у 34 из 218 (15,6%) с ВП и у 12 из 234 (5,1%) без ВП, анемия — у 58 из 218 (26,6%) и у 26 из 234 (11,1%) соответственно, назначение противовоспалительной терапии с применением ГИБП или системных ГК — 121 из 218 (55,5%) и у 58 из 234 (24,8%) соответственно (таблица 13).

**Таблица 13.** Сравнительная характеристика больных АС с ВП и без ВП,  $n=452$

Клинические параметры	Пациенты с ВП, $n=218$	Пациенты без ВП, $n=234$
Пол:		
- мужчины	174	189
- женщины	44	45
Возраст больных (годы), $m \pm \delta$	35,3±23,5	34,1±21,0
Возраст начала болезни (годы), $m \pm \delta$	20,1±7,7	21,6±7,9
Начало болезни до 16 лет, $n$ (%)	32 (14,6)	35 (14,9)
Длительность болезни(годы)	16,9±10,1	12,8±9,9
HLA-B27, $n$ (%)	212 (97,2)	221 (94,4)
Периферический артрит, $n$ (%)	148 (67,8) *	70 (33,2) *
Коксит, $n$ (%)	96 (46,2)	112 (53,8)
Энтезит, $n$ (%)	164 (75,2)	168 (71,8)
Синдесмофиты в шейном отделе позвоночника, $n$ (%)	65 (29,8)	78 (33,3)
Синдесмофиты в поясничном отделе позвоночника, $n$ (%)	117 (53,7)	139 (59,4)
Лихорадка, $n$ (%)	34 (15,6) *	12 (5,1) *
Анемия, $n$ (%)	58 (26,6) *	26 (11,1) *
BASDAI $\geq 4$ , $n$ (%)	159 (72,9)	146 (62,4)
СОЭ (мм/ч), $m \pm \delta$	27,7±13,4	23,6±14,8
Терапия ГИБП и/или системными ГК, $n$ (%)	121 (55,5) *	58 (24,8) *
Амилоидоз, $n$ (%)	5 (2,3)	0 (0,0)

Примечание: \* — различия достоверны,  $p < 0,0001$ .

Общая оценка тяжести ВП показала, что у 66 из 218 (30,3%) пациентов наблюдалось тяжелое течение какого-либо из ВП, результатом чего явились нарушения зрения, пороки сердца, полная АВ-блокада, нарушения функции кишечника, почек. Среди 218 больных с ВП у 159 (72,9%) отмечался высокий уровень BASDAI (>40), у 148 (67, 8%) — повышенные значения СОЭ (>20 мм/ч), однако различия с группой без ВП были недостоверны. Амилоидоз, осложняющий течение воспалительных ревматических заболеваний с высокой активностью, отмечен у 5 пациентов в группе с ВП и ни у одного — без ВП.

## ВЫВОДЫ

1. ВП встречаются при АС часто, что демонстрирует системный характер воспаления при этом заболевании: у 218 из 452 (48,0%) отмечалось какое-либо из ВП за период болезни. В структуре ВП преобладали увеит (у 140 из 452 (30,0%) больных) и поражение сердца — нарушение проводимости у 61 из 433 (13,4%), изменения аорты и клапанов сердца — у 71 из 172 (41,2%). Другие ВП наблюдались реже: псориаз выявлен у 17 из 452 (3,7%) человек, ВЗК (язвенный колит или болезнь Крона) — у 16 из 452 (3,5%), нефрит — у 16 из 452 (3,5%).

2. Увеит при АС характеризуется тесной ассоциацией с HLA B27 в 136 (97,2%) из 140 случаев, преобладающим односторонним поражением — 122 из 140 (87,1%) пациентов, воспалением передних отделов глаза (иридоциклитом) — 118 из 140 (84,3%), более частым началом в первые 10 лет болезни — 82 из 140 (58,5%). Осложнения увеита с нарушением зрительных функций наблюдались у 29,3%, в том числе у 5% наступила слепота. Развитие осложнений коррелировало с частотой и длительностью обострений увеита.

3. Сочетание таких клинических признаков, как начало увеита в возрасте до 30 лет, одностороннее поочередное поражение переднего отдела глаза, острое рецидивирующее течение имеет положительную предсказательную ценность для диагностики АС и других СпА.

4. Комбинированная терапия НПВП и сульфасалазином существенно не влияет на частоту обострений увеита у больных АС с часто рецидивирующим течением увеита (более 3 атак в год), но достоверно снижает частоту обострений

среди пациентов с нетяжелым течением (не более 3 атак в год). Ингибиторы ФНО $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) достоверно уменьшают частоту обострений увеита в сравнении со стандартной противовоспалительной терапией (НПВП, сульфасалазин, метотрексат).

5. Поражение сердца при АС характеризуется локализованным вовлечением основания аорты и зоны аорто-митрального соединения, развитием дилатации аорты и аортальной регургитации — 60 из 172 (34,8%), формированием гребне-видного утолщения в области аорто-митрального соединения (subaortic bump) — 19 из 172 (11,0%), утолщением аортального/митрального клапанов — 63 из 172 (36,6%), частым сочетанием с нарушением проводимости — 43 из 172 (25,0%). По результатам проспективной оценки прогрессирование повреждения аорты и клапанов сердца выявлено у 27 из 45 (60%) пациентов.

6. ВП имеют тенденцию к сочетанию у одного пациента: у 79 из 218 (36,2%) пациентов с АС, имевших ВП, отмечено сочетание 2 и более ВП. Наиболее частым было сочетание увеита и поражения сердца, которое выявлено у 67 (30,7%) больных. У пациентов с ВП достоверно чаще выявлялся периферический артрит в сравнении с группой без ВП — 148 (67,8%) и 70 (33,2%) соответственно,  $p < 0,0001$ .

7. ВП ухудшают течение и прогноз АС вследствие снижения зрения у больных с увеитом, прогрессирования структурных изменения аорты и клапанов сердца, возможности тяжелого течения псориаза, ВЗК, нарушения функции почек, что наблюдалось у 66 из 218 (30,3%) пациентов. ВП ассоциированы с высокой общей клинико-лабораторной активностью АС.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. ВП у больных АС требуют своевременного выявления, динамического наблюдения, комплексной оценки с участием специалистов разного профиля: ревматологов, офтальмологов, кардиологов и кардиохирургов, гастроэнтерологов, нефрологов, дерматологов. Тщательное наблюдение и рациональная терапия пациентов с ВП позволит избежать серьезных осложнений с нарушением функции органов.

2. ВП необходимо учитывать при назначении лечения больным АС. Пациентам с рецидивирующим увеитом с частотой обострений до 3 в год в качестве

компонента комплексной терапии можно рассматривать сульфасалазин. В случаях тяжелого, часто рецидивирующего течения увеита (3 и более обострения в год) показано назначение более активной терапии — ингибиторов ФНО $\alpha$ .

3. Ревматологам, участвующим в дифференциальной диагностике увеита, наряду с наличием HLA-B27, следует учитывать особенности течения и локализацию увеита. Сочетание таких признаков, как начало увеита в возрасте до 30 лет, одностороннее поочередное поражение переднего отрезка глаза, острое рецидивирующее течение увеита характерно для АС и других СпА.

4. В процессе ведения пациентов с АС следует принимать во внимание возможность малосимптомно протекающего воспалительного процесса в основании аорты и клапанах сердца, который имеет тенденцию к прогрессированию и может приводить к структурным повреждениям. Необходимо раннее выявление и последующая динамическая ЭхоКГ-оценка изменений со стороны сердца, которую целесообразно выполнять систематически всем пациентам с АС.

#### **По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:**

##### **Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России**

1. Антигены гистосовместимости HLA класса I у больных передними увеитами со спондилоартритами и без этой патологии / И. А. Гусева, А. А. Годзенко, И. Ю. Разумова // Современная ревматология. — 2018. — Т. 12. — № 1. — С. 20-25.

2. Аортит при анкилозирующем спондилите: возможности диагностики и лечения / А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, О. В. Мухортова, И. П. Асланиди, Н. В. Бунчук // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 4. — С. 451–455.

3. Взаимосвязь между поражением сердца и другими клиническими проявлениями анкилозирующего спондилита / А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева, Ю. О. Корсакова, Н. В. Бунчук // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 5. — С. 32–36.

4. Влияние сульфасалазина на течение увеита у больных анкилозирующим спондилитом / А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева, И. Ю. Разумова, В. В. Бадочкин, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — Прил. 1. — С. 33–37.

5. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  на частоту обострений увеита у больных анкилозирующим спондилитом / *А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева, И. Ю. Разумова, Ш. Ф. Эрдес* // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 1. — С. 27–30.

6. Внеклеточные проявления и показатели воспалительной активности и тяжести при анкилозирующем спондилите / *А. А. Годзенко, О. А. Румянцева, А. Г. Бочкова, Ю. О. Корсакова, Ш. Эрдес, В. В. Бадочкин* // Современная ревматология. — 2018. — Т. 12. — № 1. — С. 13–19.

7. Диагностика и лечение HLA-B27-ассоциированных увеитов / *И. Ю. Разумова, О. К. Воробьева, А. А. Годзенко* // Вестник офтальмологии. — 2009. — Т. 125. — № 3. — С. 15–18.

8. Ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  в лечении аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит / *С. А. Лапшина, Т. В. Дубинина, В. В. Бадочкин, А. Г. Бочкова, О. В. Бугрова, И. З. Гайдукова, А. А. Годзенко, А. А. Дубиков, О. Н. Иванова, Т. В. Коротаева, О. Б. Несмеянова, И. П. Никишина, Э. Н. Оттева, Т. А. Раскина, А. П. Ребров, О. А. Румянцева, А. В. Ситало, А. В. Смирнов, Ш. Ф. Эрдес* // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — Прил. 1. — С. 75–79.

9. Клиническая оценка увеита и ее значение в диагностике спондилоартритов / *А. А. Годзенко, И. Ю. Разумова, А. Г. Бочкова* // Научно-практическая ревматология. — 2011. — № 6. — С. 38–42.

10. Поражение сердца при анкилозирующем спондилите / *А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, Ю. О. Корсакова, Н. В. Бунчук, Э. С. Мач* // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 4. — С. 4–10.

11. Прогрессирование патологии аорты и клапанов сердца у больных анкилозирующим спондилитом / *А. А. Годзенко, Ю. О. Корсакова, О. А. Румянцева, А. Г. Бочкова, В. В. Бадочкин, Ш. Ф. Эрдес* // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 5. — С. 509–513.

12. Проспективное исследование увеитов при спондилоартритах и их ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA-B27 / *И. Ю. Разумова, А. А. Годзенко, О. К. Воробьева, И. А. Гусева* // Вестник офтальмологии. — 2016. — Т. 132. — № 4. — С. 4–9.

13. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом / *А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева, И. Ю. Разумова, В. В. Бадочкин*

кин, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — № 5. — С. 520–525.

14. Увеит и спондилоартропатии / А. А. Годзенко, И. Ю. Разумова // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 6. — С. 63–69.

15. Увеиты и их ассоциация с антигенами гистосовместимости класса I / И. Ю. Разумова, А. А. Годзенко, И. Ю. Гусева, О. К. Воробьева // Вестник офтальмологии. — 2017. — Т. 133. — № 5. — С. 11–15.

16. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита / А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева, Ю. О. Корсакова, И. Ю. Разумова, В. В. Бадюкин, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 2. — С. 169–176.

17. HLA-B27-ассоциированные увеиты / И. Ю. Разумова, А. А. Годзенко // Вестник офтальмологии. — 2009. — Т. 125. — № 4. — С. 46–50.

#### Другие публикации

18. Антигены гистосовместимости HLA класса I у больных передними увеитами с и без спондилоартрита / А. А. Годзенко, И. Ю. Разумова, И. Ю. Гусева // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 2. — Прил. 1 «Тезисы VII Съезда ревматологов России». — С. 148.

19. Антицитокинная терапия увеитов при ревматических заболеваниях / А. А. Годзенко // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8. — № 8. — С. 10–14.

20. В лечении болезни Бехтерева значительный прогресс / А. А. Годзенко // Медицинский вестник. — 2011. — № 11. — С. 12.

21. Внескелетные проявления спондилоартритов / А. А. Годзенко // Трудный пациент. — 2007. — Т. 5. — № 4. — С. 18–22.

22. Диагностика и лечение больных с кератоувеитом при ревматических заболеваниях / И. Ю. Разумова, О. К. Воробьева, А. А. Годзенко // Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры: материалы науч.-практ. конф. — М., 2007. — Т. 1. — С. 333–335.

23. Диагностика и лечение больных с увеитами при спондилоартритах и других ревматических заболеваниях / И. Ю. Разумова, О. К. Воробьева, А. А. Годзенко // Ижевские родники — 2008: тезисы Всерос. науч.-практ. конф. офтальмологов. — Ижевск, 2008. — С. 603.

24. Динамика изменений аорты и клапанов сердца у больных анкилозирующим спондилитом / *А.А.Годзенко*, А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева, Ю. О. Корсакова, В. В. Бадюкин, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2017. — Т. 55. — № 2. — Прил. 1 «Тезисы VII Съезда ревматологов России». — С. 148.
25. Кардиальные поражения при спондилоартритах / *А. А. Годзенко* // Успехи теоретической и клинической медицины. — 2007. — Вып. 7. — С. 137–141.
26. Особенности клинических проявлений и лечения увеита при анкилозирующем спондилите / *А. А. Годзенко*, И. Ю. Разумова // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия.— 2013. — № 2. — С. 26-32.
27. Перспективы лечения увеита при ревматических заболеваниях /*А. А. Годзенко* // Современная ревматология. — 2011. — № 2. — С. 37–42.
28. Поражение сердца при спондилоартритах / *А. А. Годзенко* // *Consilium medicum*. —2007. — Т. 9. — № 2. — С. 10–12.
29. Поражение сердца при спондилоартропатиях / *А. А. Годзенко* // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 12. — С. 43–45.
30. Ревматические заболевания и поражение глаз / *А. А. Годзенко*, И.Ю. Разумова // Справочник поликлинического врача. — 2014. — № 10. — С. 49–53.
31. Современные возможности терапии анкилозирующего спондилита/*А. А. Годзенко*// Фарматека. — 2015. — № 7. — С. 61–65.
32. Увеиты и антигены гистосовместимости I класса / *А. А. Годзенко*, И. Ю. Разумова, О. К. Воробьева, И. А. Гусева // Российский общенациональный офтальмологический форум: сб. науч. трудов. — М., 2016. — С. 452–456.
33. Увеиты и спондилоартриты и их ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA-B27 / И. Ю. Разумова, *А. А. Годзенко*, О. К. Воробьева, И. Ю. Гусева // Отражение. — 2017. — № 1. — С. 24–30.
34. Увеиты при заболеваниях группы спондилоартритов и их ассоциация с генами гистосовместимости (HLA) I класса / И.Ю. Разумова, *А.А. Годзенко*, О.К. Воробьева // X съезд офтальмологов России: сб. науч. материалов. — М., 2015. — С. 61.
35. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита / *А. А. Годзенко*, А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева, В. В. Бадюкин, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — Прил. 1. «Салиховские чтения. Спондилоартриты в XXI веке: тезисы докладов конф.». — С. 113.
36. Частота назначения ингибиторов ФНО $\alpha$  у больных ранним аксиальным-спондилоартритом: первые результаты российской когорты / А. Г. Бочкова,

Е. Е. Губарь, О. А. Румянцева, Т. В. Дубинина, А. Б. Демина, А. А. Годзенко, и др. // Научно-практическая ревматология. — 2014. — Т. 52. — Прил. 1 «Тезисы II Евразийского конгресса ревматологов». — С. 21.

37. Эффективность противовоспалительной терапии увеита / А. А. Годзенко, А. Г. Бочкова, О. А. Румянцева, В. В. Бадюкин, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — Прил. 1. «Салиховские чтения. Спондилоартриты в XXI веке: тезисы докладов конф.». — С. 113.

38. Anti-TNF-therapy reduces uveitis flares in patients with ankylosing spondylitis / A. Godzenko, A. Botchkova, O. Romyantseva, S. Erdes // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2013. — Vol. 72. — Suppl. 3. — P. 945.

39. Assessment of uveitis in diagnosing spondyloarthropathies / A. Godzenko, I. Rasumova, A. Bochkova, N. Bunchuk // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2010. — Vol. 69. — Suppl. 3. — P. 695.

40. Course and outcome of uveitis in patients with ankylosing spondylitis / A. Godzenko, A. Bochkova, O. Romyantseva, I. Razumova, S. Erdes // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2014. — Vol. 73. — Suppl. 2. — P. 197.

41. Effect of sulfasalazine on decrease of uveitis flares in patients with ankylosing spondylitis / A. Godzenko, A. Bochkova, O. Romyantseva, I. Rasumova, V. Badokin, S. Erdes // Annals of the Rheumatic diseases. — 2015. — Vol. 74. — Suppl. 2. — P. 264.

42. Progression of aortic and valve abnormalities in patients with ankylosing spondylitis / A. Godzenko, Y. O. Korsakova, A. Bochkova, O. Romyantseva, V. Badokin, S. Erdes // Annals of the Rheumatic diseases. — 2016. — Vol. 75. — Suppl. 2. — P. 1132.

43. Relationship between uveitis and cardiac disease in Ankylosing spondylitis / A. Godzenko, A. Bochkova, Y. Korsakova, N. Bunchuk // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2009. — Vol. 68. — Suppl. 3. — P. 636.

### **Монографии, клинические руководства**

44. Анкилозирующий спондилит / А. А. Годзенко // Ревматология. Клинические лекции / под ред. В. В. Бадюкина. — М.: Литтерра, 2012.

45. Увеит в практике ревматолога / А. А. Годзенко, И. Разумова. — Саарбрюккен, LAMBERT Academic Publishing, 2012. — 72 с.

ГОДЗЕНКО Алла Александровна

ВНЕСКЕЛЕТНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ  
АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА:  
КЛИНИКА, ТЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Подписано в печать \_\_\_\_\_ .2018.

Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 2,5. Тираж 100 экз.