

Результаты трехлетнего наблюдения за динамикой течения нерентгенологического аксиального спондилоартрита

Грабовецкая Ю.Ю.¹, Смирнов А.В.^{2,3}, Черкасова М.В.³, Руднева А.А.⁴, Ли́ла А.М.^{3,5}

¹ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград; ²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ⁴ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области», Калининград; ⁵кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 236016, Калининград, ул. Клиническая, 74; ²Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 236006, Калининград, ул. Барнаульская, 6;

⁵Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Выделение нерентгенологической стадии аксиального спондилоартрита (нр-аксСпА) способствовало улучшению диагностики и расширению подходов к терапии на ранних стадиях заболевания. Однако сохраняются неудовлетворенные потребности в эффективном ведении пациентов с активным нр-аксСпА.

Цель исследования — оценить динамику нр-аксСпА у пациентов Калининградской области и выявить дополнительные факторы, влияющие на его рентгенологическое прогрессирование.

Материал и методы. Исходно и в течение 3 лет было обследовано 68 пациентов с нр-аксСпА, среди которых преобладали женщины (62%). Медиана возраста участников равнялась 27,5 [23,0; 33,3] года. Срок диагностики составил 1 [1; 2] год. Позитивность по HLA-B27-антигену выявлена в 40% случаев. Пациентам исходно и в динамике проводились стандартное клиническое и лабораторное обследование, рентгенография таза и магнитно-резонансная томография крестцово-подвздошных суставов. Дополнительно были определены уровни цитокинов (висфатин, PPM1A, MIF, сывороточный кальпротектин), концентрация IgA-антител к CD74.

Результаты и обсуждение. Через 3 года наблюдения у 30 (44,1%) из 68 пациентов диагноз продолжал соответствовать критериям нр-аксСпА, у 16 (23,5%) он трансформировался в рентгенологический аксСпА (р-аксСпА), у 7 (10,3%) — в аксиальный псориазический артрит, у 13 (19,1%) клиническая картина перестала удовлетворять критериям нр-аксСпА, 2 (3%) больных выбыли из исследования. При анализе уровней висфатина, PPM1A, MIF и сывороточного кальпротектина различий между нр-аксСпА и р-аксСпА не обнаружено, тогда как средние концентрации IgA-антител к CD74 были несколько выше у пациентов с нр-аксСпА (7,4 и 5,0 нг/мл соответственно). Было показано, что при увеличении индекса ASDAS на 1 единицу шансы рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА в р-аксСпА увеличивались в 3,308 раза.

Заключение. Медиана длительности диагностики нр-аксСпА в Калининградской области составила 1 год. В динамике через 3 года наблюдения у 44,1% пациентов диагноз продолжал соответствовать критериям нр-аксСпА, в 23,5% случаев наблюдалось рентгенологическое прогрессирование в р-аксСпА. Высокие значения индекса ASDAS и его повышение на 1 единицу увеличивали скорость рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА в 3,308 раза. Трудности раннего выявления аксСпА в реальной практике диктуют необходимость организации референс-центров с целью получения экспертного мнения по вопросам дифференциальной диагностики и выбора терапии у пациентов с нр-аксСпА и анкилозирующим спондилитом.

Ключевые слова: нерентгенологический аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; аксиальный спондилоартрит; рентгенологический аксиальный спондилоартрит; прогрессирование.

Контакты: Юлия Юрьевна Грабовецкая; dr.grabovetskaya@mail.ru

Для ссылки: Грабовецкая ЮЮ, Смирнов АВ, Черкасова МВ, Руднева АА, Ли́ла АМ. Результаты трехлетнего наблюдения за динамикой течения нерентгенологического аксиального спондилоартрита. Современная ревматология. 2024;18(6):46–52.

DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-46-52

Results of a three-year observation of the course of non-radiological axial spondyloarthritis

Grabovetskaya Yu. Yu.¹, Smirnov A. V.^{2,3}, Cherkasova M. V.³, Rudneva A. A.⁴, Lila A. M.^{3,5}

¹Regional Clinical Hospital of Kaliningrad Region, Kaliningrad; ²Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of FMBA, Moscow; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ⁴Center for specialized medical care of the Kaliningrad region, Kaliningrad; ⁵Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹74, Klinicheskaya Street, Kaliningrad 236016, Russia; ²28, Orehoviy Avenue, Moscow 115682, Russia; ³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁴6, Barnaulskaya Street, Kaliningrad, 236006, Russia; ⁵2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Identification of the non-radiological stage of axial spondyloarthritis (nr-axSpA) has contributed to the improvement of diagnostics and the expansion of therapeutic approaches in the early stages of the disease. However, there is still an unmet need for effective treatment of patients with active nr-axSpA.

Objective: to evaluate the dynamics of nr-axSpA in patients in the Kaliningrad region and to identify additional factors influencing the radiological progression of the disease.

Material and methods. A total of 68 patients with nr-axSpA were examined at baseline and during 3 year follow-up, most of them were women (62%). The median age of the participants was 27.5 [23.0; 33.3] years. The duration of diagnosis was 1 [1; 2] years. HLA-B27 antigen positivity was present in 40% of cases. Patients at baseline and during follow-up underwent a standard clinical and laboratory examination, pelvic radiography and magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints. In addition, cytokine levels (visfatin, PPM1A, MIF, serum calprotectin) and the concentration of IgCD74 antibodies were determined.

Results and discussion. After 3 years of follow-up, the diagnosis still met the criteria for nr-axSpA in 30 (44.1%) of the 68 patients, in 16 (23.5%) it transformed into radiographic axSpA (r-axSpA), in 7 (10.3%) – to axial psoriatic arthritis, in 13 (19.1%) the clinical picture no longer met the criteria for nr-axSpA, 2 (3%) patients dropped out of the study. When analyzing the values of visfatin, PPM1A, MIF and serum calprotectin, no differences were found between nr-axSpA and r-axSpA, while the average concentrations of IgCD74 antibodies were slightly higher in patients with nr-axSpA (7.4 and 5.0 ng/ml respectively). It was shown that the probability of radiological progression from nr-axSpA to r-axSpA increased 3.308-fold with a one-unit increase in the ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) index.

Conclusion. The median duration of nr-axSpA diagnostics in the Kaliningrad region was 1 year. In terms of dynamics, after 3 years of observation, 44.1% of patients still met the criteria for nr-axSpA, and radiological progression to r-axSpA was observed in 23.5% of cases. High values of the ASDAS index and its increase by 1 unit increased the speed of radiological progression of nr-axSpA by 3.308 times. The difficulties in the early diagnosis of axSpA in practice necessitate the establishment of reference centers to obtain expert opinions on issues of differential diagnosis and treatment choices in patients with nr-axSpA and ankylosing spondylitis.

Keywords: non-radiological axial spondylitis; ankylosing spondylitis; axial spondylitis; radiological axial spondylitis; progression.

Contact: Yulia Yuryevna Grabovetskaya; dr.grabovetskaya@mail.ru

For reference: Grabovetskaya YuYu, Smirnov AV, Cherkasova MV, Rudneva AA, Lila AM. Results of a three-year observation of the course of non-radiological axial spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):46–52.

DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-46-52

Нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (nr-аксСпА) представляет собой отдельный фенотип аксиального спондилоартрита (аксСпА), характеризующийся различными клиническими проявлениями, среди которых ведущим является хроническая боль в спине и области крестцово-подвздошных суставов (КПС). В 1985 г. М.А. Khan и соавт. [1] впервые обратили внимание на высокую частоту «хронической воспалительной боли в спине» и «боли в грудной клетке и скованности» у родственников больных анкилозирующим спондилитом (АС), позитивных по HLA-B27-антигену, но не имевших рентгенологических признаков сакроилиита (СИ). Было высказано предположение, что спектр клинических проявлений АС значительно шире, чем обозначено в Нью-Йоркских критериях, так как в части случаев могут наблюдаться симптомы, характерные для этого заболевания, но без структурных изменений в КПС. По мере внедрения магнитно-резонансной томографии (МРТ) стало очевидным, что АС, или, по современной терминологии, рентгенологический аксСпА (р-аксСпА), начинается задолго до того, как становятся заметны определенные повреждения в данных суставах и, следовательно, клинический диагноз может быть поставлен до появления рентгенологического СИ [2]. Расширение терапевтических возможностей благодаря созданию нового класса лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), – а также поиск стратегий ранней диагностики способствовали разработке классификационных критериев, которые дифференцировали аксСпА на рентгеноло-

гический и нерентгенологический варианты [3]. Согласно критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society), nr-аксСпА определяется при наличии у пациента хронической боли в спине, возникшей в возрасте до 45 лет, и МРТ-признаков активного СИ, но при отсутствии достоверных рентгенологических изменений в КПС, характерных для АС, в сочетании с одним клиническим признаком СпА. Альтернативным вариантом является позитивность по HLA-B27-антигену в комбинации с двумя клиническими признаками СпА [3].

В когортных исследованиях были обнаружены некоторые различия между р-аксСпА и nr-аксСпА, включая более высокую распространенность у лиц женского пола, несколько меньшую частоту позитивности по HLA-B27 и высокого уровня СРБ на нерентгенологической стадии. Несмотря на существующие различия, тяжесть, бремя и течение заболевания в значительной степени сопоставимы при р-аксСпА и nr-аксСпА, что подтверждает концепцию аксСпА как одной нозологии [4]. Продемонстрировано, что скорость прогрессирования структурных повреждений КПС относительно невысока: у 10–40% пациентов nr-аксСпА трансформируется в р-аксСпА в течение 2–10 лет [5, 6]. В недавнем многоцентровом исследовании с участием 246 пациентов с nr-аксСпА, которые наблюдались на протяжении 5 лет, были определены предикторы прогрессирования заболевания: мужской пол, наличие антигена HLA-B27, хороший ответ на нестероидные противовоспалительные препараты и наличие активного СИ по данным МРТ [7].

Следует отметить, что разработка концепции аксСпА с выделением рентгенологической стадии, способствовала более быстрой диагностике и расширению подходов к терапии на ранних стадиях заболевания. Тем не менее существует неудовлетворенная потребность в распознавании и эффективном ведении пациентов с активным нр-аксСпА.

Цель настоящего исследования – оценка динамики течения нр-аксСпА у пациентов Калининградской области и выявление дополнительных факторов, влияющих на его рентгенологическое прогрессирование.

Материал и методы. Исходно в исследование было включено 80 пациентов, у которых клиническая картина заболевания, по мнению региональных специалистов, соответствовала критериям нр-аксСпА [2]. После включения в исследование рентгенограммы таза и МРТ КПС пациентов дополнительно оценивались экспертом референсного центра по СпА ФГБНУ «Национально-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Нащоковой», после чего у 12 (15,0%) больных диагноз был пересмотрен на АС. В дальнейшем динамика нр-аксСпА прослежена у 68 (85,0%) пациентов. Анализировались демографические, клинические и инструментальные данные, в том числе наличие активных и хронических воспалительных изменений в КПС. Определялись индексы ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), интенсивность боли в спине с использованием числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) в начале исследования и через 3, 6 и 36 мес наблюдения. Дополнительно измеряли уровни висфатина, PPM1A (протеинфосфатаза 1A), MIF (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов), сывороточного кальпротектина, IgA-антител к CD74, а также СОЭ и СРБ.

Клиническое исследование было одобрено этическим комитетом ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области». Все пациенты добровольно подписали информированное согласие до включения в исследование.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.7. Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы (ДИ) для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода проводилось с помощью метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена посредством логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Результаты. Из 68 пациентов, включенных в исследование, большинство составляли женщины (62%). Медиана возраста участников равнялась 27,5 [23,0; 33,3] года. Длительность установления диагноза достигала 1 [1; 2] года. Позитивность по HLA-B27-антигену выявлена в 40% случаев. Артриты и

энтезит определялись у 32,4 и 66,2% больных соответственно. Внеклеточные проявления встречались в 17,4% случаев, в том числе псориаз – у 10% больных, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – у 7,4%, увеит – у 1.

Через 3 года наблюдения у 30 (44,1%) из 68 пациентов диагноз продолжал соответствовать критериям нр-аксСпА, у 16 (23,5%) он трансформировался в р-аксСпА, у 7 (10,3%) – в аксиальный псориатический артрит (аксПсА), у 13 (19,1%) клиническая картина перестала удовлетворять критериям нр-аксСпА, 2 (3%) больных выбыли из исследования. Исходно все пациенты, у которых диагноз был пересмотрен на аксПсА, имели энтезит, у 5 выявлен артрит периферических суставов, позитивными по HLA-B27-антигену были 4 больных. В процессе наблюдения у всех обследованных развился псориаз, при этом его распространенная форма и псориаз ногтей имелись у одинакового числа пациентов ($n=4$). В динамике у 2 больных определялся множественный дактилит. Следует отметить, что по сравнению с р-аксСпА активность аксПсА по индексу BASDAI была выше как при первичном осмотре, так и через 6 мес наблюдения. Также при аксПсА чаще назначались ГИБП: в 57 и 19% случаев соответственно.

Сравнительная характеристика пациентов с нр-аксСпА и р-аксСпА представлена в табл. 1. Как видно из этой таблицы, больные с нр-аксСпА и р-аксСпА не различались по большинству параметров. Различия были обнаружены в длительности диагностики заболевания, которая достоверно запаздывала у пациентов с прогрессированием заболевания до АС, а также в частоте применения глюкокортикоидов (ГК), сульфасалазина (ССЗ), ГИБП и селективных иммунодепрессантов.

При оценке МРТ региональными специалистами значимых различий в частоте выявления активных и хронических воспалительных изменений (ВИ) в КПС у пациентов с нр-аксСпА и р-аксСпА не обнаружено. Остеит определялся в 37 и 52% наблюдений ($p=0,92$), хронические ВИ – в 67 и 65% соответственно ($p=0,194$). По данным экспертной оценки, у больных с р-аксСпА и аксПсА статистически значимо чаще диагностировали хронический СИ по сравнению с пациентами с нр-аксСпА (65 и 33% случаев соответственно; $p=0,021$).

При анализе уровня висфатина, PPM1A, MIF и сывороточного кальпротектина различий между нр-аксСпА и р-аксСпА не отмечено, тогда как средние концентрации антител IgA к CD74 были несколько выше у пациентов с нр-аксСпА (7,4 и 5,0 нг/мл соответственно).

Оценка параметров активности заболевания проводилась при первичном обследовании и в динамике через 3, 6 и 36 мес (табл. 2). Согласно представленным данным, на момент установления диагноза и через 3 мес у пациентов с р-аксСпА фиксировались значимо более высокие значения СРБ и ASDAS, через 6 мес различия между группами отмечались лишь по показателю MASES, через 3 года все параметры клинической и лабораторной активности были значимо выше у пациентов с АС.

На следующем этапе была разработана прогностическая модель вероятности рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА в р-акСпА через 3 года наблюдения методом бинарной логистической регрессии в зависимости от значений ASDAS. При увеличении индекса ASDAS на 1 единицу шансы рентгенологического прогрессирования увеличивались в 3,308 раза (табл. 3). Исходя из значения коэффициента де-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с нр-аксСпА и р-аксСпА
Table 1. Comparative characteristics of patients with nr-axSpA and r-axSpA

Показатель	Нр-акс-СпА (n=30)	Р-аксСпА (n=16)	p
Мужчины, n (%)	12 (40,0)	4 (25,0)	0,289
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25 [22; 31]	31 [24; 36]	0,216
Длительность установления диагноза, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1 [0–2]	1,5 [1–3]	0,042*
HLA-B27+, n (%)	11 (36,7)	9 (56,3)	0,364
Артрит, n (%)	21 (70,0)	12 (50,0)	0,311
Энтезит, n (%)	17 (56,7)	14 (87,5)	0,065
Внескелетные проявления, n (%)	2 (6,7)	5 (31,3)	0,086
Псориаз, n (%)	1 (3,3)	1 (6,3)	1,0
ВЗК, n (%)	1 (3,3)	3 (18,7)	0,059
Увеит, n (%)	0 (0,0)	1 (6,3)	0,375
ГК, n (%)	2 (6,7)	5 (31,3)	0,022*
ССЗ, n (%)	4 (13,3)	11 (56,3)	0,009*
МТ, n (%)	4 (13,3)	7 (43,7)	0,074
ГИБП и селективные иммунодепрессанты, n (%)	0 (0,0)	3 (18,8)	0,047*
Висфатин, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,1–0,1]	0,1 [0,1–0,1]	–
РРМ1А, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,1 [0,1–0,1]	0,1 [0,1–0,1]	–
МIF, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,7 [1,4–10,6]	5,7 [3,8–10,9]	0,360
Сывороточный кальпротектин, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [1,8–5,3]	3,95 [2,5–6,0]	0,509
Антитела IgA к CD74, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,4 [3,2–9,5]	5,0 [3,6–10,5]	0,296

Примечание. МТ – метотрексат. Здесь и в табл. 2, 3: * – статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$).

терминации Найджелкерка, модель объясняет 31,4% наблюдаемой дисперсии.

Обсуждение. Одной из основных проблем в лечении СпА остается выявление заболевания на ранней стадии, особенно аксиальных форм, основным симптомом которых является боль в спине, которая в большинстве случаев носит воспалительный характер. Однако наличие воспалительной боли в спине (ВБС) не является достаточно специфичным тестом. Было показано, что только четверть пациентов, направленных на МРТ в связи с ВБС и подозрением на СИ, действительно имели эту патологию [8], а вероятность того, что при диагностике ВБС будет подтвержден аксСпА, составляет не более 3,7 [9]. Шансы увеличиваются только при учете дополнительных клинических критериев, таких как хороший ответ на нестероидные противовоспалительные препараты, передний увеит, периферический артрит и т. д.

За последние 10–15 лет было предложено много подходов для улучшения ранней диагностики аксСпА – как для формирования однородных групп пациентов с целью включения их в протоколы клинических исследований, так и в реальной практике. Одними из ключевых моментов стали разработка ASAS классификационных критериев аксСпА и выделение нр-аксСпА [2], широкое внедрение МРТ для выявления СИ

на рентгенологических стадиях, а также стандартизация термина «ранний аксСпА». Согласно консенсусу экспертов ASAS, «ранний аксСпА» определяется при длительности заболевания ≤ 2 года при наличии у пациента аксиальных симптомов, расцениваемых ревматологом как относящиеся к проявлениям данного заболевания [10]. Несмотря на усилия, направленные на совершенствование раннего выявления аксСпА, средний срок его диагностики в мире составляет более 7 лет [11]. В то же время имеются и положительные тенденции. Так, результаты неинтервенционного многоцентрового исследования, целью которого являлось описание когорты пациентов с нр-аксСпА и подходов к его диагностике в Российской Федерации, показали, что медиана длительности заболевания составила 3 года, а более чем у трети больных – менее 2 лет [12]. В нашей когорте нр-аксСпА медиана длительности установления диагноза равнялась 1 году. По данным международных многоцентровых исследований, значимых временных различий в сроках диагностики нр-аксСпА и АС не отмечено [13], тогда как в нашей работе средняя длительность диагностики была выше у пациентов, у которых впоследствии развился р-аксСпА. Можно предположить, что в одном случае «попадание», а в другом «непопадание» в «окно возможностей» оказало непосредственное влияние на прогрессирование нр-аксСпА.

Таблица 2. Показатели активности заболевания у пациентов с нр-аксСпА и р-аксСпА, Ме [25-й; 75-й перцентили]
 Table 2. Disease activity indicators in patients with nr-axSpA and r-axSpA, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	Нр-акс-СпА (n=30)	Р-аксСпА (n=16)	p
При первичном обследовании			
СРБ, мг/л	6 [5; 10]	12,5 [9; 25]	<0,001*
BASDAI	5,6 [4,6; 7,1]	4,8 [4,3; 5,5]	0,164
BASFI	2,7 [2,1; 3,4]	2,0 [1,4; 3,1]	0,096
MASES	2 [1; 4]	3 [2; 6]	0,068
Боль в спине по ЧРШ	6 [5; 7]	5 [4; 7]	0,656
ASDAS	1,6 [1,3; 2,3]	2,9 [2,1; 3,7]	0,002*
Через 3 мес			
СРБ, мг/л	5 [3; 7]	10 [6; 14]	0,008*
BASDAI	4,5 [3,8; 5,3]	5,0 [4,1; 5,2]	0,792
BASFI	2,2 [1,4; 3,1]	1,9 [1,4; 2,9]	0,474
MASES	1 [0; 2]	2 [1; 3]	0,090
Боль в спине по ЧРШ	4 [3; 5]	3 [3; 4]	0,073
ASDAS	1,6 [1,1; 2,0]	2,2 [2,1; 2,9]	0,005*
Через 6 мес			
СРБ, мг/л	5 [4; 6]	6 [4; 9]	0,280
BASDAI	3,1 [2,4; 4,6]	3,7 [3,2; 4,7]	0,504
BASFI	1,6 [1,3; 2,4]	1,3 [1,1; 2,0]	0,253
MASES	1 [0; 2]	2 [1; 3]	0,038*
Боль в спине по ЧРШ	4 [3; 5]	4 [2; 6]	0,770
ASDAS	1,6 [1,2; 2,1]	1,9 [1,3; 2,4]	0,387
Через 36 мес			
СРБ	4 [3; 6]	7 [5; 10]	0,005*
BASDAI	2,5 [2,0; 3,8]	4,8 [4,1; 6,5]	<0,001*
BASFI	1,1 [1,0; 1,5]	2,4 [1,7; 3,5]	<0,001*
MASES	0 [0; 1]	3 [2; 4]	<0,001*
Боль в спине по ЧРШ	2 [1; 4]	5 [4; 6]	<0,001*
ASDAS	0,9 [0,5; 1,2]	2,1 [1,3; 2,8]	<0,001*

Ряд когортных исследований подтверждает наличие некоторых различий в характеристиках пациентов с нр-аксСпА и р-аксСпА [4]. При сравнении основных клинических проявлений в нашей когорте больных нр-аксСпА с ранее опубликованными международными и отечественными данными существенных различий не получено. Обращает на себя внимание более низкая частота носительства HLA-B27-антигена (40%) в отличие от таковой в исследовании NiSpAR [12], в котором генетическая предрасположенность определялась у 52,2% участников, а также от московской когорты KoPCar (Когорта Раннего Спондилоартрита) – 89,2% [14]. В одной

из недавних работ было продемонстрировано, что у европейцев тест на HLA-B27 был положительным в 57,6% случаев, а у азиатов этот показатель был более высоким – 80,3%. Имеются и региональные различия как в клинической картине аксСпА, так и в частоте обнаружения HLA-B27 [11]. Полученные результаты подтверждают, что в клинической практике необходимо учитывать различия в фенотипе аксСпА, особенно на этапе ранней диагностики.

Через 3 года наблюдения из 68 пациентов, включенных в исследование, у 44,1% диагноз продолжал соответствовать критериям нр-аксСпА, у 23,5% за этот же период отмечено

Таблица 3. Характеристики связи значений ASDAS с вероятностью рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА через 3 года
Table 3. Characteristics of the ASDAS relationship with the probability of radiological progression of nr-axSpA after 3 years

Предиктор	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
ASDAS-CPB	3,308; 1,533–7,142	0,002*	3,308; 1,533–7,142	0,002*

рентгенологическое прогрессирование СИ, что позволило пересмотреть диагноз на АС. Скорость прогрессирования структурных повреждений в КПС в целом в группе нр-аксСпА составляет примерно 10–40% в течение 2–10 лет. Однако у больных с высокой воспалительной активностью заболевания рентгенологические признаки достоверного СИ развиваются гораздо быстрее [4]. В настоящее время выделяются модифицируемые и немодифицируемые факторы прогрессирования аксСпА. К первым относят активный СИ, высокую активность заболевания, повышение уровня провоспалительных цитокинов, курение, ко вторым – носительство HLA-B27, мужской пол и наличие синдесмофитов [15]. Наши результаты совпадают с ранее полученными данными и демонстрируют, что высокий индекс ASDAS и его повышение на 1 единицу увеличивают шансы рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА в 3,308 раза. При оценке профиля цитокинов (висфатин, PPM1A, MIF, сывороточный кальпротектин) значимых различий между нр-аксСпА и р-аксСпА установлено не было, тогда как в ранее проведенных исследованиях показано, что висфатин и сывороточный кальпротектин могут рассматриваться как биомаркеры рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА [16, 17].

С практической точки зрения важным представляется то, что в 10,3% случаев произошла трансформация нр-аксСпА в аксПсА, а у 19,1% больных за время наблюдения диагноз

был снят. Сходные результаты были получены ранее в исследовании NiSpAR [12], в котором у 19,5% пациентов в соответствии с независимой оценкой экспертов признаков аксСпА не было. По данным Е.Е. Губарь и соавт. [18], критериям аксСпА соответствуют 80% больных с ПсА и поражением позвоночника.

Таким образом, трудности дифференцирования боли в спине, связанной с аксСпА, от боли в спине, не связанной с аксСпА, некорректное использование классификационных критериев ASAS в качестве диагностических, сложности в интерпретации данных визуализационных методов диагностики создают существенные препятствия на этапе установления диагноза, особенно на ранней стадии.

Закключение. Медиана длительности диагностики нр-аксСпА в Калининградской области составила 1 год. В динамике через 3 года наблюдения у 44,1% пациентов диагноз продолжал соответствовать критериям нр-аксСпА, в 23,5% случаев наблюдалось рентгенологическое прогрессирование в р-аксСпА. Высокий индекс ASDAS и его повышение на 1 единицу увеличивали скорость рентгенологического прогрессирования нр-аксСпА в 3,308 раза. Трудности раннего выявления аксСпА в реальной практике обуславливают необходимость организации референс-центров с целью получения экспертного мнения по вопросам дифференциальной диагностики и выбора терапии у пациентов с нр-аксСпА и АС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, et al. Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *Arthritis Rheum.* 1985 Jan;28(1):40-3. doi: 10.1002/art.1780280107.
- van der Heijde D, Molto A, Ramiro S, et al. Goodbye to the term 'ankylosing spondylitis', hello 'axial spondyloarthritis': time to embrace the ASAS-defined nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2024 Apr 11;83(5):547-549. doi: 10.1136/ard-2023-225185.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
- Poddubnyy D. Challenges in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2023 Jan;90(1):105468. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105468. Epub 2022 Sep 28
- Aouad K, Ziade N, Baraliakos X. Structural progression in axial spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.* 2020 Mar;87(2):131-136. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.04.006. Epub 2019 May 5.
- Эрдес ШФ, Коротаева ТВ. Прогрессирование аксиального спондилоартрита. Современная ревматология. 2021; 15(3):7-14.
- [Erdes SF, Korotaeva TV. Progression of axial spondyloarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021; 15(3):7-14. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-7-14
- Poddubnyy D, Sieper J, Akar S, et al. Radiographic Progression in Sacroiliac Joints in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From a Five-Year International Observational Study. *ACR Open Rheumatol.* 2024 Feb; 6(2):103-110. doi: 10.1002/acr2.11642. Epub 2023 Dec 18.
- Eshed I, Lidar M. MRI Findings of the Sacroiliac Joints in Patients with Low Back Pain: Alternative Diagnosis to Inflammatory Sacroiliitis. *Isr Med Assoc J.* 2017 Nov;19(11):666-669.
- Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1000-8. doi: 10.1002/art.20990.
- Navarro-Compan V, Benavent D, Capelusnik D, et al. ASAS consensus definition of early axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2024 Aug 27;83(9):1093-1099. doi: 10.1136/ard-2023-224232.
- Poddubnyy D, Sommerfleck F, Navarro-Compan V, et al. Regional differences in clinical phenotype of axial spondyloarthritis: results from the International Map of Axial Spondyloarthritis (IMAS). *Rheumatology (Oxford).* 2024 Sep 1;63(9):2328-2335. doi: 10.1093/rheumatology/kead665.
- Дубинина ТВ, Лиля АМ, Квасова ЕВ, и др. Результаты неинтервенционного многоцентрового исследования тактики ведения пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом в условиях реальной клинической практики Российской Федерации (NiSpAR). Современная ревматология. 2024;18(2):41-50. [Dubinina TV, Lila AM, Kvasova EV, et al. Results of a non-interventional multicenter study of management of patients with non-radiological axial spondyloarthritis in real-life clinical practice in the Russian Federation (NiSpAR). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(2):41-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/19967012-2024-2-41-50
- Burgos-Varga R, Wei JC, Rahman MU,

- 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 Res Ther*. 2016 Jun 7;18(1):132. doi: 10.1186/s13075-016-1027-9.
14. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Демина АВ и др. Анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит: две стадии одной болезни? Терапевтический архив. 2017;89(5): 33-7. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Demina AV, et al. Ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: two stages of a disease? *Terapevticheskii arkhiv*. 2017;89(5): 33-7. (In Russ.)].
15. Magrey M, Schwartzman S, de Peyrecave N, et al. Nonradiographic axial spondyloarthritis: expanding the spectrum of an old disease: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(15):e29063. Published 2022 Apr 15. doi:10.1097/MD.00000000000029063
16. Tung KK, Chen ST, Lee CH, et al. Calprotectin in spondyloarthritis and gut inflammation, is it clinically meaningful? *Int J Rheum Dis*. 2023 Apr;26(4):609-612. doi: 10.1111/1756-185X.14619.
17. Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. Современная ревматология. 2019;13(4):4-10. [Rumyantseva DG, Erdes SF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):4-10. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-4-10
18. Губарь ЕЕ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ и др. Сравнительная характеристика аксиального спондилоартрита и псориатического артрита с поражением позвоночника. Научно-практическая ревматология. 2024;62(2):168-175. [Gubar EE, Korotaeva TV, Dubinina TV, et al. Comparative characteristics of axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis with axial involvement. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2024;62(2):168-175. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2024-168-175>

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.07.2024/20.11.2024/26.11.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Грабовецкая Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>

Смирнов А.В. <https://orcid.org/0000-0001-7418-9369>

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Руднева А.А. <https://orcid.org/0009-0008-6901-8192>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>