ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Внескелетные проявления и показатели воспалительной активности и тяжести при анкилозирующем спондилите

Годзенко А.А.[1,2], Румянцева О.А.[2], Бочкова А.Г.[2], Корсакова Ю.О.[2], Эрдес Ш.[2], Бадокин В.В.[1,2]

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

[1]125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; [2]115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Внескелетные проявления (ВП) часто наблюдаются при анкилозирующем спондилите (АС). Имеющиеся данные о связи ВП с воспалительной активностью и другими клиническими параметрами АС противоречивы.

***Цель** исследования – оценить ассоциацию ВП с воспалительной активностью и другими проявлениями АС.*

***Пациенты и методы.** В Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой обследовано 452 пациента (363 мужчины и 89 женщин) с диагнозом АС, соответствующим Нью-Йоркским критериям (1984). Медиана возраста больных составила 31,5 [24; 41] года, возраста начала болезни – 19,5 [15; 23] года и ее продолжительности – 11,5 [7; 18] года. У 442 (97,7%) пациентов выявлен HLA-B27. Помимо стандартного клинического, лабораторного и инструментального обследования, 172 больным выполняли трансторакальную эхокардиографию, по показаниям пробу Реберга, исследование IgA, гистологическое исследование подкожной клетчатки или слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на амилоид, УЗИ почек, колоноскопию, проводили консультации офтальмолога, дерматолога, нефролога, уролога, гастроэнтеролога.*

В качестве ВП рассматривали увеит, поражение сердца (нарушение проводимости, изменения аорты и клапанов), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), гломерулонефрит, псориаз. У 218 (48%) из 452 пациентов выявлены ВП: у 140 (30%) – увеит, у 61 (13,4%) – нарушение сердечной проводимости, у 17 (3,7%) – псориаз, у 16 (3,5%) – ВЗК, у 16 (3,5%) – нефрит, у 71 (41,2%) из 172 – изменения аорты и клапанов сердца.

Проводили сопоставление групп больных с ВП (n=218) и без ВП (n=234) по возрасту начала АС, наличию HLA-B27, артрита периферических суставов, коксита, энтезита, синдесмофитов, лихорадки, анемии, потребности в назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и/или системных глюкокортикоидов (ГК), величине индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и СОЭ.

***Результаты.** Группы с ВП и без ВП были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АС, наличию HLA-B27. Достоверных различий по величине СОЭ, BASDAI, частоте коксита, энтезитов, синдесмофитов в позвоночнике не выявлено. В группе с ВП достоверно чаще в сравнении с группой без ВП наблюдались периферический артрит – у 148 (67,8%) из 218 и у 70 (33,2%) из 234 пациентов соответственно (p<0,0001); лихорадка – у 34 (15,6%) из 218 и у 12 (5,1%) из 234 больных соответственно (p<0,0001), анемия – у 58 (26,6%) из 218 и у 26 (11,1%) из 234 пациентов соответственно (p<0,0001); использование ГИБП и/или системных ГК – у 121(55,5%) из 218 и у 58 (24,8%) из 234 больных соответственно (p<0,0001).*

***Выводы.** ВП у больных АС ассоциированы с периферическим артритом и показателями воспалительной активности.*

***Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит; внескелетные проявления; воспалительная активность; периферический артрит.*

Контакты:** Алла Александровна Годзенко; **alla1106@mail.ru

***Для ссылки:** Годзенко АА, Румянцева ОА, Бочкова АГ и др. Внескелетные проявления и показатели воспалительной активности и тяжести при анкилозирующем спондилите. Современная ревматология. 2018;12(1):13–19.*

Extraskeletal manifestations and the indicators of inflammatory activity and severity in ankylosing spondylitis

Godzenko A.A.[1,2], Rumyantseva O.A.[2], Bochkova A.G.[2], Korsakova Yu.O.[2], Erdes Sh.[2], Badokin V.V.[1,2]

[1]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

[1]2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Extraskeletal manifestations (ESMs) are commonly observed in ankylosing spondylitis (AS). The available data on the association of ESMs with the inflammatory activity and other clinical parameters of AS are contradictory.

***Objective:** to assess the association of ESMs with the inflammatory activity and other manifestations of AS.*

***Patients and methods.** The investigators of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology examined a total of 452 patients (363 men and 89 women) diagnosed with AS meeting the New-York criteria (1984). The patients' median age was 31.5 [24; 41] years; median disease onset age, 19.5 [15; 23] years; and disease duration, 11.5 [7; 18] years. HLA B27 was identified in 442 (97.7%) patients. In addition to standard laboratory and instrumental examinations, 172 patients underwent transthoracic echocardiography; Rehberg's test, if indicated; IgA test; histological examination of subcutaneous fat tissue or duodenal mucosa for amyloid; renal ultrasound; colonoscopy; and consultations by an ophthalmologist, a dermatologist, a nephrologist, an urologist, and a gastroenterologist.*

Uveitis, cardiac involvement (cardiac conduction disturbance, aortic and valvular changes), inflammatory bowel disease (IBD), glomerulonephritis, and psoriasis were considered to be ESMs. The latter were detected in 218 (48%) of the 452 patients; there was uveitis in 140 (30%), cardiac conduction disturbance in 61 (13.4%), psoriasis in 17 (3.7%), IBD in 16 (3.5%), nephritis in 16 (3.5%), and aortic and valvular changes in 71 (41.2%) of the 172 patients.

The groups of patients with ESM (n = 218) and without ESM (n=234) were compared with regard to the onset age of AS, the presence of HLA-27, peripheral arthritis, coxitis, enthesitis, syndesmophytis, fever, anemia, the need for biological agents (BAs) and/or systemic glucocorticoids (GCs), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), and erythrocyte sedimentation rate (ESR).

Results. *The ESM and non-ESM groups were matched for gender, age, duration of AS, and the presence of HLA-B27. No significant differences were found in ESR, BASDAI, and the frequency of coxitis, enthesitis, and syndesmophytis in the spine. The ESM group versus non-ESM group was significantly more frequently observed to have peripheral arthritis in 148 (67.8%) of the 218 patients and in 70 (33.2%) of the 234 patients, respectively (p<0.0001); fever in 34 (15.6%) and 12 (5.1%), respectively (p<0.0001), anemia in 58 (26.6%) and 26 (11.1%), respectively (p<0.0001); GAs and/or systemic GCs were taken by 121 (55.5%) and 58 (24.8%) patients, respectively (p<0.0001).*

Conclusion. *ESMs in patients with AS are associated with peripheral arthritis and inflammatory activity indicators.*

Keywords: *ankylosing spondylitis; extraskeletal manifestations; inflammatory activity; peripheral arthritis.*

Contact: *Alla Aleksandrovna Godzenko;* ***alla1106@mail.ru***

For reference: *Godzenko AA, Rumyantseva OA, Bochkova AG, et al. Extraskeletal manifestations and the indicators of inflammatory activity and severity in ankylosing spondylitis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(1):13–19.*

DOI: *http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-13-19*

Анкилозирующий спондилит (АС) – воспалительное заболевание с чрезвычайно гетерогенным фенотипом: от изолированного аксиального поражения до вовлечения наряду с позвоночником, суставами и энтезисами также глаз, кожи, внутренних органов. Частое развитие внескелетных проявлений (ВП) при АС подтверждено данными многочисленных исследований и клиническими наблюдениями [1–4].

Однако, несмотря на признание большинством ревматологов важности проблемы ВП при АС, остается много нерешенных вопросов, касающихся дефиниций, классификации, клинической и прогностической значимости ВП: связаны ли ВП с другими проявлениями АС, в том числе с поражением периферических и тазобедренных суставов, энтезисов, а также с параметрами воспалительной активности АС, структурным прогрессированием, функциональными нарушениями? Однозначных ответов на эти вопросы пока нет. Отдельные ВП, например увеит, рассматриваются как «доброкачественные», с редким развитием осложнений и не зависящим от поражения скелета течением [5, 6]. Такое же мнение существует и в отношении поражения сердца и аорты [7]. Сопоставление поражения аорты, клапанов сердца, нарушения проводимости с клиническими характеристиками АС показало, что они ассоциированы с возрастом, мужским полом, длительностью болезни, ее ранним началом [8]. Связи между патологией аорты и клапанов сердца и другими клиническими проявлениями АС, а также лабораторными показателями активности воспаления не установлено. По данным C.A. Roldan и соавт. [9], H. Przepiera-Bezak и соавт. [10], значения индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Батский индекс активности анкилозирующего спондилита), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, Батский функциональный индекс анкилозирующего спондилита), характеризующих клиническую активность, функциональные нарушения и глобальную оценку состояния больных АС, а также СОЭ и СРБ, у пациентов с наличием и отсутствием поражения аорты и/или клапанов сердца не различались.

В 12-летнем наблюдении когорты OASIS (216 пациентов с АС) установлено, что такие ВП, как увеит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), псориаз, не ассоциировались с функциональными нарушениями, определяемыми по индексу BASFI, ухудшением качества жизни по данным опросников ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life, Качество жизни при анкилозирующем спндилите) и EuroQoL (Euro Quality of Life, Европейский опросник оценки качества жизни) и рентгенологическим прогрессированием по индексу mSASSS (Modified Scale Ankylosing Spondylitis Spinal Score, Модифицированная шкала позвоночного счета анкилозирующего спондилита) [11].

В единичных работах отмечена корреляция IgA-нефропатии (IgA N) с СОЭ, уровнем СРБ и другими показателями воспалительной активности АС, а псориаза с более высокими значениями BASDAI, СРБ [12, 13].

Цель исследования – оценить ассоциацию ВП с воспалительной активностью и другими проявлениями АС.

Пациенты и методы. В исследование включено 452 больных с достоверным диагнозом АС, соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [14]. Все пациенты наблюдались в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), в стационаре или амбулаторно, не менее 5 лет. Среди пациентов было 363 мужчины и 89 женщин. Медиана возраста больных на момент наблюдения составила 31,5 [24; 41] года, возраста начала болезни – 19,5 [15; 23] года, продолжительности болезни – 11,5 [7; 18] года. У 67 (14,8%) пациентов заболевание дебютировало в возрасте до 16 лет (ювенильное начало). Аксиальная форма АС (с изолированным поражением осевого скелета) наблюдалась у 234 (51,7%) больных, периферический артрит – у 218 (48,3%), поражение тазобедренного сустава (коксит) – у 208 (46,0%). У 433 (95,7%) пациентов выявлен HLA-B27. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем больным проведено всестороннее обследование, принятое в ревматологической клинике, с детальной оценкой проявлений АС. При сборе жалоб и анамнеза оценивали следующие параметры: указания на воспаление глаз (увеит), заболевания сердца, кишечника, почек и мочевыводящих путей, а также данные об имеющемся пороке серд-

ца, перенесенных операциях на сердце. Изучали семейный анамнез: наличие у родственников псориаза, воспаления глаз, кишечника, пороков сердца. Фиксировали псориатическое поражение кожи и ногтей, аускультативные признаки изменений со стороны сердца (брадикардия, шумы). При объективном исследовании опорно-двигательного аппарата оценивали периферические суставы, тазобедренные суставы и энтезисы, подвижность позвоночника с использованием индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, Батский метрологический индекс анкилозирующего спондилита) [15]. Для оценки воспалительной активности АС использовали индекс BASDAI [15].

Таблица **1**. *Общая характеристика больных (n=452)*

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n	363/89
HLA-B27+/-, n	433/19
Возраст больных, годы, Me [25%; 75%]	31,5 [24; 41]
Возраст начала болезни, годы, Me [25%; 75%]	19,5 [15; 23]
Длительность болезни, годы, Me [25%; 75%]	11,5 [7; 18]
Начало болезни до 16 лет, n (%)	67 (14,8)
Аксиальная форма АС, n (%)	234 (51,7)
Периферический артрит, n (%)	218 (48,3)
Коксит, n (%)	208 (46,0)

Всем пациентам выполняли лабораторные тесты: клинический анализ крови и мочи, определение уровня креатинина, мочевины, печеночных трансаминаз, билирубина, СРБ, СОЭ. Особое внимание обращали на лабораторные признаки повреждения почек или мочевыводящих путей: отклонения в анализах мочи (протеинурия, эритроцитурия), повышение концентрации креатинина и мочевины. Таким пациентам дополнительно проводили пробу Реберга, исследование IgA.

У всех пациентов определяли антиген гистосовместимости HLA-B27 в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста с использованием специфических анти-HLA-сывороток (ЗАО «Гисанс»).

Во всех случаях проводили стандартные инструментальные обследования: рентгенографию таза с оценкой крестцово-подвздошных (КПС) и тазобедренных суставов, рентгенографию шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях. При анализе ЭКГ учитывали наличие и выраженность нарушения проводимости. 172 больным выполнена трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) на ультразвуковых аппаратах системы GE Vivid 7 (США), ESAOTE TWICE (Италия). При анализе ЭхоКГ-изменений анализировали следующее признаки: утолщение стенок аорты (толщина задней стенки аорты на расстоянии 2–3 см от аортального клапана >3 мм), дилатация корня аорты (>3,7см), утолщение створок клапанов сердца (>3 мм), наличие и выраженность клапанной регургитации, наличие субаортального гребневидного утолщения (subaortic bump) [16, 17].

Тщательная оценка данных комплексного обследования пациентов с ВП позволила исключить поражения различных органов и систем, которые могли быть обусловлены разнообразными факторами, в том числе инфекционными, возрастными, сопутствующими заболеваниями или лекарственной терапией.

Таким образом, к ВП были отнесены воспалительные процессы, связанные с основным заболеванием. Оценка результатов клинического, лабораторного, инструментального исследования у каждого пациента с учетом данных литературы и предшествующих клинических наблюдений позволила выделить следующие симптомокомплексы, которые были расценены как ВП и подвергнуты дальнейшему анализу:

- увеит;
- поражение аорты и клапанов сердца, нарушение проводимости;
- ВЗК;
- псориаз;
- нефрит.

Оказалось, что какое-либо из перечисленных ВП за период болезни отмечалось у 218 (48%) из 452 пациентов: у 140 (30%) это был увеит, у 61 (13,4%) – нарушение сердечной проводимости, у 17 (3,7%) – псориаз, у 16 (3,5%) – ВЗК, у 16 (3,5%) – нефрит, у 71 (41,2%) из 172 пациентов, которым выполнена ЭхоКГ, – изменения аорты и клапанов сердца.

Таким образом, в структуре ВП преобладали увеит и поражение сердца (изменения аорты и клапанов сердца, нарушение проводимости), которые подверглись более детальному анализу; доля других ВП (псориаз, ВЗК, нефрит) составила менее 4%.

Для оценки взаимосвязи ВП с другими клиническими проявлениями АС были сопоставлены две группы больных – с ВП (n=218) и без ВП (n=234), у которых сравнивали следующие показатели: возраст начала АС, наличие HLA-B27, артрита периферических суставов, артрита тазобедренных суставов, энтезита, синдесмофитов, величину индексов BASDAI, СОЭ. Кроме того, в этих двух группах сопоставляли количество пациентов, у которых на протяжении болезни отмечались лихорадка, анемия, обусловленные основным заболеванием, а также проводилось лечение с использованием системных глюкокортикоидов (ГК) или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием компьютерных программ Statistika 6 и Microsoft Office Excel 2007. При статистическом анализе проводилось сравнение исследуемых показателей в разных группах. Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики с вычислением средних величин и стандартных отклонений. Данные, не имеющие нормального распределения, выражали в виде медианы (Me [25-й и 75-й процентили]). Достоверность различий определяли с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Таблица **2**. *Сравнительная характеристика больных АС с ВП и без ВП (n=452)*

Показатель	Пациенты с ВП (n=218)	Пациенты без ВП (n=234)
Мужчины/женщины, n	174/44	189/45
Возраст больных, годы (M±δ)	35,3±23,5*	34,1±21,0*
Возраст начала болезни, годы (M±δ)	20,1±7,7*	21,6±7,9*
Начало болезни до 16 лет, n (%)	32 (14,6)	35 (14,9)
Длительность болезни, годы (M±δ)	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 позвночника, 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 ⩾4, n (%)	159 (72,9)	146 (62,4)
СОЭ (мм/ч) , M±?	27,7±13,4*	23,6±14,8*
Терапия ГИБП и/или системными ГК, n (%)	121(55,5)**	58(24,8)**

*Приведены средние величины и стандартные отклонения.
**Различия достоверны (p<0,0001).

Результаты. При сравнении различных характеристик АС в двух группах больных оказалось, что обе группы сопоставимы по полу, возрасту начала болезни на момент наблюдения, длительности АС. Частота обнаружения HLA-B27 также существенно не различалась в обеих группах.

При сопоставлении клинических параметров АС установлено достоверно более частое наличие периферического артрита у 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 (табл. 2).

Хотя по величине СОЭ и индекса BASDAI достоверных различий между группами не выявлено, у пациентов с ВП достоверно чаще наблюдались признаки, характеризующие высокую воспалительную активность: лихорадка, анемия, а также назначение противовоспалительной терапии с применением ГИБП или системных ГК.

В группе ВП 80 (36,7%) из 218 пациентов получали ГИБП в связи с высокой воспалительной активностью, недостаточной эффективностью стандартной противовоспалительной терапии, а 57 (26,1%) – системные ГК в виде пульс-терапии или длительного перорального приема. При этом 16 (7,3%) больных использовали и ГК, и ГИБП последовательно или одновременно. Различия между больными с ВП и без ВП представлены в табл. 2 и на рис. 1.

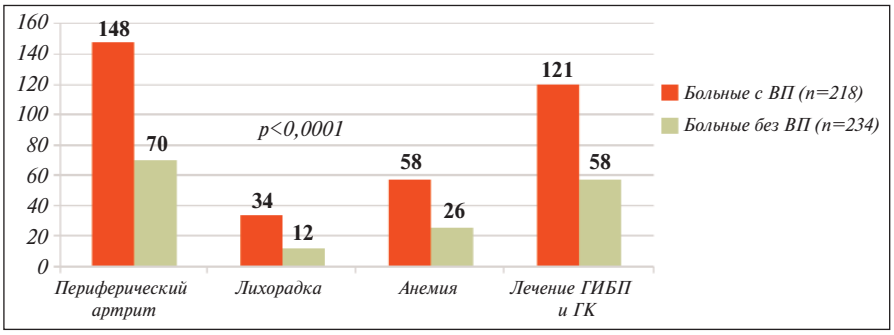

Рис. 1. *Число больных с периферическим артритом, лихорадкой, анемией, потребностью в ГИБП и ГК в группах с ВП и без ВП*

Следующие клинические примеры демонстрируют взаимосвязь ВП с активным течением спондилита и артрита у больных АС.

Клиническое наблюдение 1

Больной О.*, 39 лет, поступил в клинику НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на боль воспалительного характера в поясничном отделе позвоночника, области крестца и ягодиц, боль и припухание в левом коленном, голеностопных суставах, III проксимальном межфаланговом суставе (ПМФС) правой кисти.*

Из анамнеза известно, что боль в спине в ночное время и утренняя скованность беспокоят около 15 лет, в связи с чем

пациент периодически принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В течение последних 5 лет – увеит (иридоциклит), рецидивирующий в среднем 1 раз в год, с поочередным поражением глаз. 3 мес назад, после носоглоточной инфекции, появились боль и припухание в левом коленном, голеностопных суставах, III ПМФС правой кисти, усилилась боль в позвоночнике, отмечалось повышение температуры до 38 °С. Прием НПВП в полных терапевтических дозах существенного эффекта не давал, внутрисуставные инъекции ГК вызывали кратковременное улучшение.

При госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой: температура тела – 37,8 °С, бледность кожных покровов. Сглаженность поясничного лордоза. Ограничение подвижности шейного и поясничного отделов позвоночника: повороты шеи – 60 °, боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника – 10 см. Дефигурация левого коленного, правого голеностопного, III ПМФС правой кисти за счет синовита. Физикальное обследование внутренних органов патологических изменений не выявило. Индекс BASDAI – 8,0.

Анализ крови: Hb 92 г/л, СОЭ 62 мм/ч, СРБ 125,0 мг/л, HLA-B27.

ЭхоКГ: уплотнение створок аортального клапана, краевое уплотнение створок митрального клапана (рис. 2).

Рентгенограмма таза: двусторонний сакроилиит III стадии, сужение щелей тазобедренных суставов (рис. 3).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) КПС и поясничного отдела позвоночника: признаки хронического сакроилиита и активного воспаления в левом КПС, хронического спондилита (рис. 4).

Другие исследования, в том числе биохимическое исследование крови, анализ мочи, бактериологическое исследование синовиальной жидкости, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, клинически значимых изменений не выявили.

В стационаре назначены трехкратное внутривенное капельное введение метилпреднизолона 500 мг, повторные внутрисуставные введения ГК, начато лечение метотрексатом 15 мг/нед, метилпреднизолоном 8 мг/сут внутрь, НПВП. В результате терапии состояние пациента улучшилось, нормализовалась температура тела, регрессировал синовит, уменьшилась боль в позвоночнике.

При контрольном визите в НИИР им. В.А. Насоновой через 3 мес отмечены стабилизация состояния, уменьшение боли в позвоночнике и проявлений периферического артрита, BASDAI – 3,6. В анализе крови: Hb 118 г/л, СОЭ 23 мм/ч, СРБ 18 мг/л.

У данного пациента наряду с активным спондилитом наблюдались поражение периферических суставов, ВП (рецидивирующий увеит, уплотнение клапанов сердца). Заболевание протекало с высокой клинико-лабораторной активностью, лихорадкой, анемией, потребовало применения системных ГК.

Клиническое наблюдение 2

***Больной Р.**, 72 лет, впервые обратился в НИИР им. В.А. Насоновой в возрасте 70 лет с жалобами на боль и припухание в суставах стоп и голеностопных суставах, пятках, боль в правом тазобедренном суставе.*

Из анамнеза известно, что с 15 лет отмечались артриты суставов ног, с 37 лет – эпизоды увеита 3–4 раза в год, с поочередным поражением глаз. Последнее обострение увеита было в возрасте 66 лет. Изменения в сердце впервые выявлены в 45 лет, когда появились приступы Морганьи–Адамса–Стокса и были диагностированы полная атриовентрикулярная блокада, а также сочетанный митрально-аортальный порок

Рис. 2. *ЭхоКГ больного О., 39 лет. Уплотнение створок аортального клапана (стрелка)*

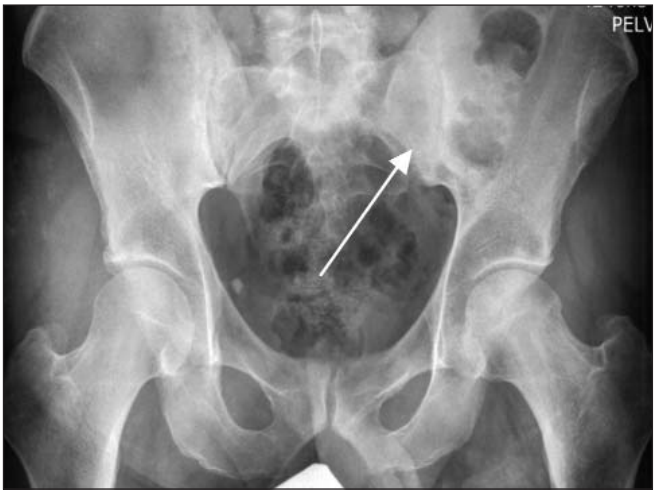

Рис. 3. *Рентгенограмма таза больного О., 39 лет. Сакроилиит III стадии (стрелка)*

Рис. 4. *МРТ КПС больного О., 39 лет. Активный сакроилиит (стрелка)*

сердца с преобладанием аортальной недостаточности. Проведено протезирование аортального клапана (АК), установлен электрокардиостимулятор (ЭКС). В течение последних 6–7 лет отмечаются артриты суставов стоп, голеностопных суставов, ускорение СОЭ до 60 мм/ч. В 2009 г., в 70 лет, при обследовании в НИИР им. В.А. Насоновой выявлены HLA-B27, двусторонний сакроилиит IV стадии, синдесмофиты в позвоночнике, диагностирован АС. Назначено лечение сульфасалазином 2 г/сут, преднизолоном 15 мг/сут, НПВП. На фоне снижения дозы преднизолона возникали рецидивы артритов голеностопных суставов, мелких суставов левой стопы, боль в правом тазобедренном суставе, пяточных костях.

При повторной госпитализации в НИИР им В.А. Насоновой через 2 года определялись артриты голеностопных суставов, больше левого, 2–4-го плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых суставов левой стопы, сглаженность шейного и поясничного лордоза, усиление грудного кифоза. Расстояние «козелок – стена» – 19 см, тест Шобера – 4 см, боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника – 5–6 см, экскурсия грудной клетки – 2 см, расстояние между лодыжками – 75 см. Индекс BASDAI – 6,8.

При аускультации выявлялись ритм ЭКС, мелодия аортального протеза, ослабление I тона и систолический шум продолжительностью 2/3 систолы на верхушке сердца и по левому краю грудины, акцент II тона, частота сердечных сокращений – 64 в минуту, АД – 127/80 мм рт. ст.

Анализ крови: СОЭ – 46 мм/ч, СРБ – 112 мг/л.

Рентгенограмма таза: двусторонний сакроилиит IV стадии, сужение щелей тазобедренных суставов, субхондральный склероз и эрозии в области симфиза.

Рентгенограммы пяточных костей: выраженный гиперостоз, остеосклероз, единичные кисты в местах прикрепления связок к нижним пяточным буграм, в области прикрепления ахиллова сухожилия справа.

Рентгенограмма стоп: мягкие ткани утолщены, распространенный и околосуставной остеопороз, кистовидные просветления в головках пюсневых костей, эрозии в 1-м межфаланговом суставе справа, сужение щелей многих суставов.

Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника: множественные синдесмофиты.

ЭхоКГ: уплотнение и расширение аорты (корень – 43 мм, восходящий отдел – 32 мм), протез АК, элементы протеза кальцинированы, регургитации нет, аортальный стеноз не выявлен. Уплотнение створок митрального клапана, кальциноз кольца, регургитация 1-й степени. Кардиостимулятор. Дилатация обоих предсердий. Гипертрофия левого желудочка.

УЗИ тазобедренных суставов: справа – небольшая нечеткость головки бедренной кости, количество жидкости справа – 8,3 мм, слева – 7,9 мм. В местах прикрепления сухожилий – выраженный отек и утолщение, неровность контуров большого вертела.

Поставлен диагноз: АС, HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия, двусторонний коксит, эрозивный периферический артрит, энтезит, ВП – рецидивирующий увеит, атриовентрикулярная блокада 3-й степени с имплантацией ЭКС, сочетанный порок сердца с преобладанием аортальной недостаточности, протезирование АК, активность высокая, функциональная недостаточность 2-й степени.

Назначены сульфасалазин 2,0 г/сут, НПВП, внутрисуставное введение ГК, что привело к небольшой положительной динамике в виде уменьшения выраженности артрита и боли в суставах стоп, однако сохранялись выраженные энтезопатии стоп, боль в тазобедренных суставах, высокая воспалительная активность, в связи с чем инициирована генно-инженерная терапия – этанерцепт 50 мг/нед подкожно. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия.

Эта история болезни демонстрирует не только тяжелое поражение сердца, приведшее к необходимости протезирования клапана и имплантации ЭКС, но и активный артрит, коксит, рецидивирующий увеит. В связи с высокой воспалительной активностью пациенту назначено лечение ГК и ингибитором фактора некроза опухоли α.

Обсуждение. Вопрос о корреляции течения ВП и воспаления опорно-двигательного аппарата при АС остается дискуссионным. Хотя во многих публикациях высказывается мнение об отсутствии связи между течением ВП и активностью спондилита и артрита, наши данные показывают, что ряд параметров активности и тяжести АС соотносится с ВП.

Анализ 218 пациентов с ВП продемонстрировал, что у большинства их них (67,8%) во время наблюдения выявлялись высокие показатели лабораторной активности (СОЭ, СРБ), у половины (49,5%) – высокий уровень BASDAI. Хотя уровень BASDAI и СОЭ достоверно не различались у больных с ВП и без них, наличие ВП при АС достоверно чаще сопровождалось лихорадкой и анемией. Кроме того, у больных с ВП достоверно чаще наблюдался артрит периферических суставов, что является свидетельством генерализации воспалительного процесса с внеаксиальными поражениями.

Показателем тяжести заболевания является также потребность в активном противовоспалительном лечении. Из 218 больных с ВП 121 (55,5%) потребовалась терапия ГИБП или системными ГК, из них 16 (7,3%) получали и ГК, и ГИБП, что было достоверно больше, чем в группе без ВП.

При этом обострения увеита или ВЗК не всегда совпадали по времени с обострением спондилита или артрита. Что касается активного аортита или вальвулита, то их сложно верифицировать, поэтому судить о том, соотносятся ли они с обострением спондилита/артрита, в большинстве случаев невозможно.

Выводы. Воспалительный процесс, развивающийся при АС, охватывает наряду с опорно-двигательным аппаратом и другие структуры (глаза, сердце, кожу, кишечник), поражение которых может манифестировать в разное время, при этом нередко наблюдается сочетание этих проявлений. ВП связаны с воспалительной активностью и тяжестью болезни. Таким образом, ВП у больных АС ассоциированы с периферическим артритом и показателями воспалительной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, et al. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1072-7. Epub 2007 Jan 29. doi: 10.1136/ard.2006.064543.
2. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med*. 2011 Dec;22(6):554-60. doi: 10.1016/j.ejim.2011.06.006. Epub 2011 Jul 13.
3. Zarco P, Gonzalez C, Rodriguez de la Serna A, et al. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study. *Reumatol Clin*. 2015 Mar-Apr;11(2):83-9. doi: 10.1016/j.reuma.2014.04.003. Epub 2014 Nov 11.
4. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):65-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203582. Epub 2013 Sep 2.
5. Yang P, Wang H, Zhang Z, et al. Clinical diagnosis and treatment of uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2005 Jun;41(6):515-8.
6. Gouveia E, Elmann D, Morales M. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Oct;52(5):742-56. doi: 10.1590/S0482-50042012000500009.
7. Brunner F, Kunz A, Weber U, Kissling R. Ankylosing spondylitis and heart abnormalities: do cardiac conduction disorders, valve regurgitation and diastolic dysfunction occur more often in male patients with diagnosed ankylosing spondylitis for over 15 years than in the normal population. *Clin Rheumatol*. 2006 Feb;25(1):24-9. Epub 2005 Oct 25.
8. Ljung L, Sundström B, Smeds J, et al. Patterns of comorbidity and disease characteristics among patients with ankylosing spondylitis-a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2017 Nov 8. doi: 10.1007/s10067-017-3894-0. [Epub ahead of print].
9. Roldan CA, Chavez J, Wiest PW, et al. Aortic root disease associated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov; 32(5):1397-404.
10. Przepiera-Bezak H, Peregud-Pogorzelska M, Brzosko M. Activity of the disease and selected echocardiographic abnormalities in ankylosing spondylitis. *Pol Merkur Lekarski*. 2006 Mar; 20(117):296-8.
11. Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, et al. Do extra-articular manifestations influence outcome in ankylosing spondylitis? 12-year results from OASIS. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Mar-Apr;34(2):214-21. Epub 2016 Feb 2.
12. Richette P, Tubach F, BrebanM, et al. soriasis and phenotype of patients with early inя ammatory back pain. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):566-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201610. Epub 2012 Jun 7.
13. Peeters AJ, van den Wall Bake AW, van Dalsen AD, Westedt ML. Relation of microscopic haematuria in ankylosing spondylitis to circulating IgA containing immune complexes. *Ann Rheum Dis*. 1988 Aug;47(8):645-7.
14. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal to modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8.
15. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi: 10.1136/ard.2008.104018.
16. Bulkley BH, RobertsWC. Ankylosing spondylitis and aortic regurgitation. Description of the characteristic cardiovascular lesion from study of eight necropsy patients. *Circulation*. 1973 Nov;48(5):1014-27.
17. Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Москва: Видар; 1999. 491 с. [Feigenbaum Kh. *Ekhokardiografiya* [Echocardiography]. Moscow: Vidar; 1999. 491 p.]

Поступила 10.01.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.