

NEW TRENDS IN THE THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS: PREFERENCE TO INFlixIMAB AND RiTUXIMAB

E.L.Nasonov

(Institute of Rheumatology of Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia)

The analysis of the modern literature on a problem of application of antibodies to the TNF-alpha and superficial receptors B-lymphocytes in treatment of sick rheumatoid arthritis is presented.

© ОСИПОК Н. В., ГОРЯЕВ Ю. А. – 2007

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКА И СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Н. В. Осипок, Ю. А. Горяев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И. В. Малов,
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю. А. Горяев)

Резюме. В обзоре рассматривается проблема анкилозирующего спондилоартрита (АС), представлены статистические данные по распространенности заболевания, описана клиническая картина, поражение других органов и систем, качество жизни больных и социальная значимость. Несмотря на небольшую распространенность АС, социальная значимость его велика, что обусловлено ранней инвалидизацией и стойким снижением качества жизни больных.

Ключевые слова: Анкилозирующий спондилоартрит, системные проявления, качество жизни.

Анкилозирующий спондилоартрит (АС), согласно общепринятому определению, – хроническое воспалительное заболевание сакроилеальных суставов и мелких суставов позвоночника, приводящее в процессе прогрессирования к анкилозированию суставов, обызвествлению спинальных связок, ограничению подвижности позвоночного столба и изменению осанки больного [1].

АС относится к группе серонегативных спондилоартритов, куда включены также реактивные артриты, псориазический артрит, спондилоартриты при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона, а также недифференцированные спондилоартриты. Этим заболеваниям свойственны следующие общие черты: несимметричный олигоартрит преимущественно нижних конечностей, энтезиты, сакроилиит и поражение других отделов позвоночника, а также передний увеит, аортит, наследственная предрасположенность, частое наличие HLA-B27 и отсутствие ревматоидного фактора в сыворотке крови [35, 43, 44, 37].

Типичные клинические и морфологические проявления АС были описаны еще в XVII-XIX вв. Б. О'Коннором. Первое описание АС, как нозологической формы, принадлежит В. М. Бехтереву и относится к 1892 г. В последующем, более полное и точное описание заболевания было дано А. Strumpell (1897) и Р. Marie (1898). Не смотря на столь давнюю историю изучения, самостоятельным заболеванием АС признан только в 70-х гг., после открытия ревматоидного фактора и создания Moll и Wright концепции о серонегативных спондилоартритах [2, 11, 12]. Длительное существование АС, как атипичного варианта ревматоидного артрита, значительно замедлило изучение распространенности заболевания, его клинических особенностей и, в конечном счете, долгое время обусловило позднюю диагностику [21, 3, 23, 14].

Данные по распространенности АС многочисленны и порой противоречивы. Так, в Англии частота АС, по данным J.H. Rellgren, составляла 0,1%. Схожие сведения получены Н. Mathies, согласно которому частота болезни в ФРГ равна 0,1-0,2%. Е. Т. Carter с соавт. изучал заболеваемость АС в Рочестере (США), общая частота составляла 6,6 на 100 тыс. населения – 10,7 среди мужчин и 3,6 среди женщин. В противоположность этим данным, Р. Н. Bennett и Т. А. Burch при обследовании индейцев США в 1966 г. обнаружили АС среди мужчин – 6% случаев. Значительное количество случаев АС обнаружено ими в северных районах Европы. J. T. Gran, G. Husbu при обследовании населения в Норвегии диагностировали АС в 0,82% случаев;

1,13% мужчин и 0,36% женщин. Распространенность АС изучалась также Н. А. Julkunen в Финляндии, где она соответственно составила 0,4-1,6%. В Швеции, по данным L. Bergfeldt, частота АС достигала 0,1-0,5%. В бывшем Советском Союзе распространенность АС среди населения восьми городов (Вильнюса, Иркутска, Красноводска, Одессы, Ярославля, Новосибирска, Владивостока, Душанбе) – определенного АС в среднем составила 0,31; вероятного – 0,19 и суммарного – 0,50 на 1000 населения, среди мужчин она составила 0,59-0,91 на 1000 населения, а среди женщин 0,08-0,15 [7]. В Иркутской области, по данным Ю. А. Горяева с соавт., распространенность данного заболевания составила 0,66-0,86 на 1000 населения. Удельный вес АС в Воронежской обл., по данным Т. М. Черных, составил 0,4% и имеет тенденцию к увеличению с 1993 г. на 0,2%. В Республике Мордовия АС встречался в 0,5% случаев. J.L. Hulsemann, H. Zeidler обследовали 217 пациентов с реактивными артритом, из них АС выявлен у 4%. Т. Behrend утверждает, что если учесть все атипичные и слабовыраженные формы АС, то частота заболевания может достигать 1-2%, с незначительным превалированием среди мужчин.

Распространенность АС значительно варьирует в различных регионах, и, в определенной мере зависит от частоты носительства HLA-B27 в популяции. По данным Л. И. Беневоленской, носительство гена гистосовместимости HLA-B27 отмечалось у 88% больных АС. Выяснено, что распространенность HLA-B27 уменьшается от северных широт к южным [7, 4, 34, 36, 29]. Так, среди европейцев частота АС колеблется от 4 до 8 на тысячу населения, а среди жителей крайнего Севера достигает 1-6% [10, 42].

Таким образом, распространенность АС широко варьирует, что зависит (в основном) от частоты экспрессии HLA-B27, и составляет (среди взрослых) от 0,15 до 1,4% (по другим данным в среднем колеблется от 0,1 до 2% случаев). Распространенность АС в отдельных городах России (по данным эпидемиологического исследования, проведенного в 1988 г.) от 0,01 до 0,09%. Выявленные значительные колебания распространенности АС в определенной мере связаны с различными методическими и диагностическими подходами к этому вопросу, а также, возможно, с различным распространением заболевания в зависимости от климатогеографических особенностей регионов [46, 47].

АС поражает преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста, так, средний возраст больных ко-

леблется от 35 до 44 лет [31, 2, 20, 33, 47]. Но в последние годы в европейских странах прослеживается тенденция к более позднему развитию АС, чем в 1960-1980 гг., и, наоборот, в странах Африки возраст к моменту дебюта заболевания уменьшается [48]. По данным многих авторов [8, 1, 29] накопление случаев заболевания отмечается в более старших возрастных группах, максимум выявлен в возрасте 40-49 лет. Однако Р. Н. Bennett отмечал накопление АС в возрасте 65 лет и старше в 11,7% случаев, интересно распределение АС в других возрастных группах: 30-34 г. – 1,7%, 35-44 – 1,7%; 45-54 л. – 5,4%; 55-64 г. – 7,5%. В США распространенность АС по возрастам составила: от 15-44 л. – 129, от 45 до 64 л. – 400 случаев на 100 тыс. населения [7, 37]. Дебют заболевания в возрасте младше 16 л. встречается по разным данным в 10-30% случаев [15, 18]. Этот вариант АС называется «ювенильным», и хотя он имеет ряд особенностей, несомненно является не самостоятельным заболеванием, а АС, начавшимся в детском возрасте [11, 4]. Заболевают АС, по данным Л.И. Беневоленской в молодом возрасте (14-20, реже 21-30 л.). Согласно исследованиям В. В. Попова, средний возраст клинической манифестации заболевания АС составляет $26,3 \pm 0,5$ года. Средний возраст дебюта заболевания, по данным С. С. Якушина и соавт., колеблется от 20 до 35 л.

Соотношение мужчин и женщин среди больных АС в России по данным многих авторов составляет 3-5:1 [13, 29, 6, 7, 17]. Однако, по данным В. В. Попова, соотношение мужчин и женщин с АС было 5,9:1. В противоположность этому у Г. Х. Габидулиной это соотношение было несколько другим и составляло 3,5:1. Следовательно, авторы дают различные соотношения чисел мужчин и женщин, больных АС, от 10:1 до 3,5:1. Другие исследователи считают, что женщин среди больных АС значительно больше, но в силу нетипичности клинической картины заболевания у женщин, эти случаи остаются нераспознанными [39, 40]. Вопросы этиологии и патогенеза АС изучаются давно, но четкого представления о причинах развития заболевания до сих пор не сформулировано. Имеющиеся факты дают основание считать АС заболеванием мультифакторной природы с доказанной наследственной предрасположенностью, связанной с главным комплексом гистосовместимости HLA-B27 и возможно иными, еще неизвестными генетическими факторами [9, 34]. Это подтверждается частым выявлением у пациентов антигена HLA-B27 (до 90-98% случаев). В то же время, среди всех носителей HLA-B27 больные АС составляют только 2% [9, 11]. Так же известно, что заболевание развивается с участием инфекционного агента и иных воздействий внешней среды (травмы, переохлаждения), выступающих в роли триггеров [36, 42]. Пролонгированный период, по мнению различных авторов, для АС не характерен [2, 12], но у ряда больных задолго до появления основных симптомов может наблюдаться немотивированная лихорадка, слабость, похудание, артралгии [15, 38]. Клинические варианты дебюта АС очень многообразны и могут быть представлены как малосимптомным постепенно развивающимся поражением сакроилеальных сочленений, так и остро возникшим сакроилеитом, сопровождающимся высокой лихорадкой, артритом и висцеральными поражениями [33, 29]. Хотя наиболее ранним и диагностически ценным симптомом АС считается сакроилеит [21, 15, 23] и так называемый синдром «low back pain», отражающий поражение пояснично-крестцового отдела позвоночника [20, 41] поражение осевого скелета в дебюте заболевания встречается только у 30-80 % [18, 15, 23]. Сведения о поражении периферических суставов в дебюте заболевания так же весьма неоднозначны. Так, по данным Н. И. Гусейнова (1985) у 79% больных АС начинается с поражения периферических суставов, а по данным Г. Н. Лебедевой (1993) – у 20% женщин и 40% мужчин [15].

Сочетанное поражение осевого скелета и периферических суставов встречается относительно редко (от 0 до 12%) по различным данным [30, 33, 41]. В ряде случаев,

поражению осевого скелета могут предшествовать энтезиты, что является достаточно специфичным и диагностически значимым признаком АС [13, 17, 29]. Длительно энтезопатия может быть единственным клиническим признаком АС (талалгия, капсулиты тазобедренных суставов, эрозии, остеосклероз, остеофитоз, периостальные наслоения на пяточных костях или костях таза) [6, 2]. Поражение глаз (иридоциклит) может на несколько лет опережать поражение опорно-двигательного аппарата, но его частота по литературным данным может варьировать от 2 до 11% [38, 22].

Таким образом, в настоящее время описываются следующие варианты начала: постепенно нарастающая по интенсивности боль и скованность с нечеткой локализацией в нижней части спины (воспалительного характера), ягодицах или грудной клетке, обычно односторонние и периодические, иногда острые, усиливаются при кашле, резких поворотах туловища, наклонах; ощущение скованности и болей в мышцах и в местах прикрепления связок; «корешковые» боли, но без неврологических нарушений, характерных для радикулита; очень редко (в первую очередь у детей) заболевание начинается с периферического моноолигоартрита коленных суставов или с энтезитов (ахиллодиния, подошвенный фасциит) с характерными болями в пятках при ходьбе; иногда (особенно при ювенильном спондилоартрите) превалирует двухстороннее поражение плечевых и тазобедренных, реже грудино-ключичных суставов; иногда заболевание начинается с острого переднего увеита, а типичное поражение суставов присоединяется через несколько месяцев или лет.

Значение варианта дебюта для дальнейшего прогрессирования заболевания неоднозначно. Так, Н. И. Гусейнов (1990) считает, что сочетанное поражение осевого скелета и периферических суставов в дебюте заболевания является неблагоприятным, а О. Г. Карлова (1999) и Н. М. Павлова (2002) не относят вариант дебюта к факторам прогрессирования АС.

Хотя в основе всех вариантов АС лежит поражение сакроилеальных сочленений и позвоночника, течение заболевания отличается значительным полиморфизмом [11, 13, 15, 23]. Наиболее постоянными клиническими признаками являются боли в нижней части спины (поясничная область, область крестца, таза) воспалительного характера, скованность (уменьшается при движении) и нарушения функции позвоночника (во всех направлениях); иногда могут преобладать боли в области крестца и ягодиц (сакроилеит), иррадиирующие в поясницу и проксимальные отделы бедер [43].

Сакроилеит – ключевой симптом АС, его наличие является основным диагностическим критерием АС [1, 42, 13, 29, 17]. Но выраженность клинических проявлений сакроилеита варьирует очень широко. По мнению некоторых авторов он может протекать асимптомно или с минимальными клиническими проявлениями [32, 40]. Другие исследователи считают, что боли в проекции сакроилеальных сочленений (от тупых до ярко выраженных) при АС появляются достаточно рано [22, 27, 28]. Поражение позвоночника при АС, как правило развивается постепенно, типичен восходящий характер, с последовательным вовлечением вышележащих отделов и может проявляться скованностью, болями, возникающими в покое и после физической нагрузки. Скорость распространения болей и ограничений движений на грудной и шейный отделы различна. В большинстве случаев это происходит медленно, в течение нескольких лет [27, 13, 29, 11, 15, 3]. Но некоторые авторы считают, что боли и ограничение подвижности позвоночника являются достаточно ранним, частым и специфичным признаком АС [11, 38, 41]. Многие исследователи считают, что именно поражение позвоночника, приводящее к резкому ограничению его подвижности, обуславливает функциональную недостаточность у большинства пациентов [37, 38, 47]. Воспалительный процесс в позвоночнике проявляется двусторонним сакроилеитом,

оcсификацией связок позвоночника или наружных отделов фиброзного кольца с формированием единичных или множественных синдесмофитов, эрозированием передних углов позвонков и изменением их формы, деструкцией дисков и их оcсификацией, деструктивным краевым склерозом тел позвонков, неровностью суставных поверхностей с остеосклерозом межпозвонковых и реберно-позвонковых суставов, остеопенией и остеопорозом позвоночника [6]. Со временем формируются стойкие ограничения движений во всех отделах позвоночника и, что особенно неблагоприятно, кифотические (сгибательные) деформации грудного («поза просителя») и шейного отдела. У ряда больных на протяжении длительного периода, исчисляющегося десятками лет, не наблюдается анкилозирования суставов позвоночника или развитие множественного синдесмофитоза.

Периферические артриты могут возникать на разных этапах заболевания и встречаются с неодинаковой частотой в различных регионах России. Так, по данным, полученным при изучении больных в средней полосе, поражение периферических суставов встречается у подавляющего большинства больных [15, 18, 23, 24]. В регионах с более холодным климатом, преобладания периферических артритов в клинике АС не выявлено [17, 19, 30]. По мнению В. М. Чепой (1990), практически все больные на разных этапах заболевания имеют артриты или артралгии различной локализации и выраженности. По данным В. Амог и соавт. (2005), кроме сакроилеальных сочленений, при АС могут поражаться и другие суставы «хрящевого типа» (грудино-ключичные, грудино-реберные, симфиз), частота их вовлечения по различным данным варьирует достаточно широко и составляет от 1 до 50% [33, 38]. В. В. Бадюкин (2005) считает, что для этого заболевания типичны артриты грудино-реберных, грудино-ключичных и височно-нижнечелюстных суставов и, конечно, артриты периферических суставов, за исключением межфаланговых, пястно- и плюснефаланговых. Но наибольшее значение имеет вовлечение в патологический процесс корневых суставов, и прежде всего тазобедренных, которое встречается у трети больных и всегда является показателем неблагоприятного прогноза и ранней инвалидизации. Ряд авторов выделяют особенности поражения суставов при АС такие же, как при всех спондилоартритах: преимущественное вовлечение крупных и средних суставов нижних конечностей (тазобедренные, коленные и голеностопные), моно- и олигоартрит, возможен артрит отдельных суставов пальцев стоп, среди других суставов относительно часто поражаются височно-нижнечелюстные суставы. Артрит чаще кратковременен, но может быть стойким, плохо поддаваться терапии и составлять главную проблему заболевания. Н. И. Гусейнов (1990) при длительном наблюдении 200 больных АС только у 4 выявил изолированное поражение осевого скелета. А. Guing (2000) считает, что периферические артриты вообще не характерны для АС. Многообразие вариантов поражения периферических суставов и отсутствие специфичности артритов является характерной чертой АС, но клиническая и прогностическая значимость периферических артритов до сих пор оценивается различно. Г. В. Гуобис (1980) и Н. И. Гусейнов (1990) называют периферические артриты основной причиной инвалидизации больных АС, а А. Bot (1999), E. Taccari (1999) и M. Przepirera-Bedzak (1999) считают, что именно стадия изменений в позвоночнике и сакроилеальных сочленениях коррелирует с качеством жизни больных АС. Только в отношении тазобедренных суставов все без исключения исследователи считают прогноз неблагоприятным, а их поражение, в отличие от других суставов, - неуклонно прогрессирующим [37, 38, 39, 40, 48].

Энтезиты, как один из симптомов АС возникают на любом этапе заболевания могут быть различной локализации и наиболее характерными являются талалгии и ахиллодинии, а также энтезиты в области позвоночника и больших вертелов бедренных костей [27, 6].

Конституциональные проявления (субфебрилитет, лимфаденопатия, снижение массы тела, общая слабость) развиваются редко, обычно у детей.

Системные проявления при АС наблюдаются в виде поражения глаз (ириты, увеиты), кардиальной патологии, почечных синдромов, апикального фиброза легких, поражения нервной системы (компрессия, подвывих атланта, симптом «конского хвоста», вторичный радикулит, анемии).

Наиболее частым системным проявлением является острый передний увеит (иридоциклит), как правило, односторонний, рецидивирующий, проявляется болями, фотофобией, нарушениями зрения, иногда предшествует поражению суставов [38, 40, 17]. Патологию глаз при АС принято разделять на первичную и вторичную. Первичная – склериты, эписклериты, увеиты, ириты, иридоциклиты. Вторичная – катаракта, склеромалиция, некротизирующие узелковые склериты. В. М. Чепой с соавт. изучали состояние глаз у 259 больных с АС. Различные поражения глаз обнаружены у 30 больных (11,5%), из них у 26 (10%) имелось заболевание сосудистой оболочки. Склерит был выявлен в 3,3% случаев, вторичная глаукома – у 3,3% больных. Nicolik, Mladenovik наблюдали передний увеит у больных с АС в 19% случаев. Ш. Ситяй, В. Швеи и соавт. описывают ирит у 13% пациентов с АС. О. И. Лебедева отмечала увеит в 26,6% случаев у женщин и в 7,5% у мужчин с АС. Поражения глаз, по мнению В. М. Чепой, находятся в определенной связи с активностью заболевания. Ирит и иридоциклит чаще возникают в период обострения АС и исчезают при лечении. Поражения глаз может быть первым проявлением заболевания, предшествуя симптомам сакроилеалита и нередко носит рецидивирующий характер [38, 40, 17].

Поражение сердечно-сосудистой системы встречается по данным литературы в 20-22% всех случаев АС [22]. Больные жалуются на одышку, сердцебиение, боли в области сердца. Причинами этих жалоб является аортит, миокардит, перикардит и миокардиодистрофия. Физикальная симптоматика при этом бывает довольно скромной. Так у больных могут выявляться нарушения ритма, систолический шум над аортой или на верхушке сердца, глухие сердечные тоны. При длительном течении АС с высокой клинико-лабораторной активностью может формироваться недостаточность аортального клапана. Это является отличительной особенностью поражения сердца при АС [22]. Норе-Hoss и соавт. на вскрытии 10 случаев АС в 5 обнаружили явные признаки аортита. Schinder и соавт. также при патологоанатомическом вскрытии обнаружили поражение аорты у 2,2% лиц. О. И. Лебедева отмечала недостаточность аортального клапана при АС: в 1,6% случаев у женщин и в 2,5% у мужчин. Описаны случаи тяжелого перикардита с прогрессирующей недостаточностью кровообращения, полная атриовентрикулярная блокада с синдромом Морганьи-Адамса-Стокса. По данным некоторых авторов, при исследовании нарушений в проводящей системе сердца у больных с АС: брадикардия отмечалась в 50% случаев; в 92,9% миграция водителя ритма; в 78,6% регистрировались наджелудочковые экстрасистолы; в 14,3% – желудочковая экстрасистолия. При эхокардиографическом обследовании больных с АС у 22,2% пациентов выявлено утолщение стенки аорты; в 33,3 – утолщение листков перикарда; у 2/3 больных отмечалась повышенная трабекулярность; у 2 из 27 обследованных был пролапс створок аортального клапана.

По данным Н.А. Кароли (2005) при проведении ЭХОКГ у 7,1% больных АС установлено поражение перикарда. Признаки аортита выявлены у 1 пациента. У 64,3% пациентов с АС имелись проявления дисплазии соединительной ткани сердца: одиночные или множественные дополнительные хорды, пролапсы створок митрального клапана, у 4 больных – трикуспидального клапана. Легочная гипертензия выявлена у 60,7% пациентов, систолическое давление в легочной артерии при

этом редко достигает высоких значений и не превышает 50 мм.рт. ст. рт. Гипертрофия правого желудочка выявлена у 37,5% больных АС, дилатация правого желудочка у 30,4% больных. Развитие диастолической дисфункции ПЖ выявлено у 14,3%, нарушения диастолической функции ЛЖ по релаксационному типу имеются у 18,2% пациентов с АС.

Впервые Н. А. Кароли привел результаты исследования о развитии артериальной гипертензии (АГ) у пациентов АС. 37,8% пациентов с АС имели АГ, возраст больных при развитии у них АГ составил $40,42 \pm 1,87$ лет, что не позволяет говорить о возрасте как о факторе риска развития АГ у данного контингента больных АС. АГ имела у 45,5% женщин и у 36,8% мужчин. Длительность АГ составляла 1-29 лет. У большинства больных (88%) АГ сформировалась после начала АС. С АГ курили 61,5% человек и у них длительность и интенсивность курения были больше, чем у больных без АГ. У пациентов с АГ индекс массы тела был достоверно больше, чем у больных без АГ ($26,67 \pm 0,87$ и $22,76 \pm 0,48$). Таким образом, индекс массы тела, длительность курения являются одними из факторов риска развития АГ у пациентов с АС. Также Н. А. Кароли получены данные на существование определенного, возможно непосредственного влияния сигаретного дыма на формирование легочной гипертензии и ремоделирование правого и левого желудочков.

Очень мало данных литературы о поражении легких. При исследовании органов дыхания выявляется ограничение дыхательной экскурсии легких. Постепенно формируется эмфизема легких, развивающаяся вследствие кифоза и поражения реберно-позвоночных суставов. Специфичным поражением легких при АС считается развитие апикального пневмофиброза, который встречается не часто (3-4%) и требует проведения дифференциальной диагностики с туберкулезными изменениями [22]. Также имеется описание случая фиброзирующего альвеолита при АС [22]. По данным разных авторов поражение почек при АС развивается у 5-31% больных. Отеки, гипертензия, анемический синдром и хроническая почечная недостаточность появляются на поздних стадиях заболевания на фоне присоединения амилоидоза почек, который является самым частым вариантом почечной патологии при АС. Причинами амилоидоза почек является высокая активность воспалительного процесса и тяжелое прогрессирующее течение заболевания. Реже встречается Ig-A-нефropатия. Иногда причинами мочевого синдрома, проявляющегося протеинурией и микрогематурией, может стать длительный прием НПВП с развитием лекарственной нефropатии [39, 41]. В. М. Чепой висцеральные осложнения наблюдал у 25% больных АС, при этом поражение глаз отмечалось у 11%, амилоидоз у 4%, у 5% – протеинурия и гематурия. Mladenovik находил амилоидоз почек у 4 из 90 больных АС. В. В. Попов отмечал амилоидоз почек у 3,8% лиц. Н. И. Гусейнов описывает амилоидоз почек у 1,6% обследованных. Среди мужчин амилоидоз почек встречался значительно чаще – в 10% случаев. По исследованиям О. Г. Карловой в г. Иркутске (2001) – амилоидоз достоверно отмечен у 0,9% больных АС [17].

Заболевания мочеполовой системы (пиелонефрит, уретрит, простатит, цистит, цервицит, кольпит, аднексит) выявлены по данным О. Г. Карловой, у 50 (45,5%) больных и отнесены к сопутствующим заболеваниям при АС [17].

У некоторых больных АС выявляются признаки поражения периферической нервной системы, обусловленные вторичным шейно-грудным или пояснично-крестцовым радикулитом. В связи с выраженным остеопорозом после незначительной травмы могут развиваться переломы шейных позвонков с развитием квадриплегии.

Под влиянием небольшой травмы при деструкции поперечной связки атланта развиваются атлантоаксилярные подвывихи (2-3%). Более редким осложнением является

развитие синдрома «конского хвоста» вследствие хронического эпидурита с импотенцией и недержанием мочи [39, 41].

По данным О. Г. Карловой, среди системных проявлений наибольшее количество приходилось на анемию (40,9%). Анемический синдром рассматривался при $Hb < 115$ г/л. Анемия легкой степени была у 23,6% случаев. Анемия средней степени тяжести встретилась у 10,9%, тяжелой степени у 6,4% пациентов, заболевание при этом имело неблагоприятное течение. У пациентов с анемией средней и тяжелой степени (17,3%) имели III степень активности заболевания.

Таблица 1. Частота поражения органов и систем при АС [22].

Поражение органов и систем	Характерные признаки	Частота, %
Поражение глаз	Ирит, передний увеит, эписклерит, иридоциклит	10-30
Поражение сердечно-сосудистой системы	Воспаление восходящей части дуги аорты (аортит), недостаточность аортального клапана, перикардит, кардиомиопатия, нарушение проводимости с развитием полной А-V блокады	20-22
Поражение легких	Двусторонний прогрессирующий фиброз верхушечных сегментов легких	3-4
Поражение почек	Вторичный амилоидоз, Ig-A нефropатия	5-31
Поражение нервной системы	Синдром «конского хвоста», последствия атланто-аксилярного подвывиха переломов C5-C6 позвонков с развитием параплегии	2-3

Системные проявления при АС разнообразны, в основном проявляются при высокой активности заболевания, а также с длительностью заболевания и с возрастом пациентов. Некоторые системные проявления находятся на стадии изучения. Обращает на себя внимание малоизученность проблемы бронхолегочной патологии у больных АС (табл. 1).

Варианты течения АС, как и его клинические проявления очень разнообразны. Некоторые авторы считают, что АС в большинстве случаев протекает достаточно благоприятно и проявляется в виде чередования обострения (в основном зависящих от метеорологических факторов) [35, 36]. Другие авторы описывают менее типичные варианты АС, такие, как, полиартритическое, лихорадочное, с выраженными висцеральными проявлениями [30, 31, 32]. Некоторые исследователи указывают на возможность течения АС без ярких клинико-лабораторных проявлений или даже асимптомно [35, 36]. Зависимость течения заболевания от различных факторов пытались выявить многие исследователи. Так установлено, что быстрое прогрессирование заболевания, наличие висцеральных поражений и вовлечение тазобедренных суставов находятся в тесной корреляции с наличием HLA-B27 [48, 42]. Зависимость течения АС от варианта дебюта, наличие поражения периферических суставов не является столь однозначным [15, 17]. Возраст к началу заболевания по данным О. Г. Карловой (1999), Г. Г. Ковальчука (1989) является одним из факторов, влияющих на прогрессирование заболевания, а, по мнению Н. И. Гусейнова (1990) и Э. Р. Агабабовой (1984, 1999) тяжесть течения и скорость прогрессирования ювенильного АС и АС не отличается. В. Амог и соавт. (2005) при изучении 328 больных с АС выявили 7 показателей дебюта заболевания, которые коррелировали с последующим его тяжелым течением. Среди этих показателей фигурируют не только артрит тазобедренных суставов (относительный риск 23), СОЭ выше 30 мм/ч, начало болезни до 16 лет, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника, но и сосискообразные пальцы, неэффективность или низкая эффективность НПВП, олигоартрит. Возможность относительно легкого или среднетяжелого течения в продвинутой стадии АС вероятна, если нет ни одного из приведенных факторов в дебюте заболевания, при этом чувствительность представленных показателей составляет 92,5%, а специфичность – 78%. Тяжелое течение заболевания можно ожидать у 50% больных с артритом тазобедренных суставов в начале АС или других

каких-либо трех из перечисленных выше факторов. Такие больные должны быть под тщательным врачебным контролем, и им показано проведение особенно активной терапии. Кроме этих факторов, возможно на течение АС могут влиять: наследственная отягощенность, хронические инфекции, неблагоприятные социально-бытовые условия [17, 29, 13, 19, 24].

Течение ЮАС, не смотря на значительное сходство с АС, имеет ряд особенностей: позднее вовлечение сакроилеальных суставов и позвоночника; более частое поражение периферических суставов, особенно в дебюте заболевания; полная ремиссия артрита, с последующим «светлым промежутком» до манифестации сакроилеита и спондилоартрита; характерный для раннего периода одноостронный сакроилеит [15, 16].

Такое многообразие клинических симптомов и вариантов течения исследователи пытались отразить в предлагаемых ими классификациях АС.

В начале изучения АС в основе классификации лежали этапы (периоды, стадии) болезни, отражавшие степень поражения осевого скелета Г. Дитерикс (1937) выделил 3 этапа: поражение сакроилеальных сочленений и поясничного отдела позвоночника; вовлечение грудного отдела и анкилозирование шейного отдела позвоночника. Особенно показательно отражает этапы изучения АС классификация его клинических вариантов. Так, W. Koch (1958) предложил выделять три формы поражения позвоночника: безболевого, воспалительная и переходная. В дальнейшем, Чепой в классификации учёл и выделил не только поражения осевого скелета, но и периферических суставов и внутренних органов, всего 5 форм: центральная, периферическая, ризомелическая, скандинавская и висцеральная. Но дальнейшее перспективное и иммунологическое изучение АС привело к очередному изменению классификации. Было доказано, что формы АС – явление непостоянное и они могут переходить одна в другую [15]. Согласно действующей до нашего времени классификации указывается не форма заболевания, а локализация поражения. В проекте классификации, предложенном Э.Р. Агабабовой и соавт., а также В. В. Бадокиным – предлагают вновь вернуться к выделению центральной, ризомелической и периферической форм АС и добавляют абортативную (сакроилеит + HLA-B27). Выделяют идиопатический АС (в том числе ювенильный идиопатический АС), АС как одно из проявлений спондилоартритов (псориатического артрита, реактивного артрита), а также АС, ассоциированный с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона [27].

Изучение вариантов течения АС, так же отражено в эволюции классификаций. J. Forestie (1956) предложил выделять следующие варианты течения АС: интермиттирующий, интермиттирующий с продолжающимся прогрессированием; прогрессирующий с момента дебюта и латентный. В дальнейшем В. М. Чепой (1978) предложил три варианта течения АС: медленно прогрессирующее, медленно прогрессирующее с периодами обострений и быстро прогрессирующее. Н. И. Гусейнов (1990) выделил только быстро и медленно прогрессирующее течение АС. В предложенном Э. Р. Агабабовой варианте классификации указано типичное и субклиническое течение АС. На нашей кафедре также проводилось исследование вариантов течения АС. Так, Н. М. Павловой и Ю. А. Горяевым (2002) предложено 5 вариантов течения АС: первично-латентное, вторично-латентное, типичный АС, типичный ЮАС, ЮАС без эпизодов латентного течения. Эта классификация позволяет диагностировать заболевание на ранних этапах.

Определение активности воспалительного процесса при АС до настоящего времени является очень сложным и неоднозначным. По общепринятой классификации выделяют три степени активности АС и неактивную фазу. Основными признаками активности процесса при АС считают: выраженность болевого синдрома, длитель-

ность утренней скованности, ограничение подвижности и лабораторные показатели (СОЭ, С-РБ). Согласно литературным данным, активность процесса при АС может варьировать очень широко. Н. И. Гусейнов (1990), Н. М. Старостина (1985) отметили высокую активность процесса у 53-84% обследованных пациентов, а В. В. Попов (1985) у 77% больных выявил минимальную или умеренную активность процесса. Н. М. Павлова и Ю. А. Горяев (2002) связывают сыровоточный уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1) со степенью активности процесса и наличием периферических артритов, установлено, что определение ФНО-α может быть использовано для диагностики латентного течения АС.

Диагноз АС устанавливается на основании диагностических критериев. В настоящее время наиболее информативными и чувствительными считаются модифицированные Нью-Йоркские критерии (Van de Linder et al., 1984), в основе которых лежит наличие рентгенологических признаков сакроилеита, в сочетании с клиническими симптомами; и критерии ранней диагностики АС [40].

Хронический и прогрессирующий характер поражения суставов и позвоночника приводит к низкому качеству жизни больных АС. Качество жизни (КЖ) больных АС обусловлено прежде всего степенью функциональной недостаточности (ФН), которая связана с характером и уровнем поражения позвоночника и поражением тазобедренных суставов. Влияние на КЖ поражения других органов и систем не изучено. По степени функциональной недостаточности (ФН) суставов выделяют: I (легкая) – изменение физиологических изгибов позвоночника, ограничение подвижности позвоночника и суставов, пациент выдерживает бытовые и производственные нагрузки, но делает это с трудом; II (средней тяжести) – значительное ограничение подвижности позвоночника и суставов, больной с трудом обслуживает себя в быту, не может заниматься профессиональной деятельностью, вследствие чего вынужден менять профессию (третья группа инвалидности); III (тяжелая) – анкилоз всех отделов позвоночника и тазобедренных суставов, вызывающий полную потерю трудоспособности (вторая группа инвалидности), либо невозможность самообслуживания (первая группа инвалидности). По данным М. М. Ward (2005) низкое качество жизни объясняется выраженной скованностью, наблюдающейся при этом заболевании у 90% пациентов, болью (83%), повышенной утомляемостью (62%), плохим сном (54%), тревогой за будущее (50%) и побочными явлениями проводимой медикаментозной терапии (41%). Рано и в большом проценте случаев наступает и стойкая потеря трудоспособности [5, 16, 25, 26, 28]. АС характеризуется поздней диагностикой, которая по литературным и нашим данным запаздывает на 5-10 лет [29, 13, 1, 31], что приводит к ранней инвалидизации. По данным ряда авторов, от 34 до 81% больных являются частично или полностью нетрудоспособными [2, 6, 13, 17, 29].

Социальная значимость АС обусловлена, в первую очередь, высоким уровнем инвалидизации больных. По данным многих исследователей, большая часть больных АС является инвалидами: от 54 до 85%, и основную их часть составляют мужчины трудоспособного возраста [31, 13, 17, 29, 32, 2]. По данным Г. В. Гуобиса (1980), средний возраст наступления инвалидности у больных АС составляет 44 года. В основном потеря трудоспособности происходит спустя 10 лет и более от момента заболевания [22, 25, 26], а по данным J. Gran (1997), средний промежуток от дебюта заболевания до утраты трудоспособности составляет 15,6 лет. Описаны случаи ранней утраты трудоспособности (в течении первых 2-5 лет), но наблюдений длительного течения АС без наступления инвалидности, в доступной нам литературе, не встретилось. Причины утраты нетрудоспособности среди больных АС оцениваются исследователями неоднозначно. Так, Г. Гуобис (1980), Н. И. Гусейнов (1990) и

J. Gran (1997) считают, что в большинстве случаев, инвалидность обусловлена поражением периферических суставов, а D. Mitra (2000), E. Taccari (1999), C. Ramos-Remus (1998) указывают ограничение подвижности позвоночника, как основную причину инвалидизации больных АС. Наиболее значимыми факторами, вызывающими прогрессирование заболевания, и, как следствие утрату трудоспособности считают: наследственную отягощенность, наличие хронической урогенитальной или кишечной инфекции, условия труда и быта, вовлечение большого количества периферических суставов (особенно тазобедренных), нерегулярное лечение [15, 17, 29, 13]. Прогностические факторы неблагоприятного течения АС включают большое число клинко-рентгенологических, лабораторных и генетических показателей. В. В. Бадокин и соавт. (2005) относят к факторам риска: мужской пол, развитие болезни в возрасте до 19 лет, ограничение подвижности позвоночника в первые 2 года болезни, артрит тазобедренных суставов в дебюте АС, сочетание периферического артрита с выраженными энтезитами в первые 2 года болезни, высокие значения СОЭ и СРБ в течение многих месяцев, HLA-B 27+, семейную агрегацию заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов.

Таким образом, обзор литературы свидетельствует, что несмотря на небольшую распространенность АС, социальная значимость его велика, что обусловлено ранней инвалидизацией и стойким снижением качества жизни больных. КЖ больных АС мало изучено. Клиническая картина АС многообразна. Сведения о характере течения и зависимости от дебюта заболевания противоречивы. При всех вариантах течения АС обязательным является поражение сакроилеальных сочленений. Заболевание может протекать с быстрым или медленным прогрессированием, с яркой клинко-лабораторной симптоматикой или малосимптомно. Поражение других органов и систем при АС мало изучено, порою данные противоречивы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Агабабова Э.Р. Анкилозирующий спондилоартрит // Российский мед. журнал. – 1999. №6. – С. 38-42.
2. Агабабова Э. Р., Гусейнов Н. И. Болезнь Бехтерева и другие серонегативные спондилоартриты (спондилоартропатии) – общие и отличительные черты // Ревматология. – 1984. №3. – С. 40-44.
3. Агабабова Э. Р. Дифференциальная диагностика серонегативных спондилоартритов // Тер. архив. – 1986. – № 7. – С. 149-153.
4. Алексеева Л. И., Крылов М. Ю., Вториан В. Б. и др. Изучение распространенности спондилоартропатий и частоты HLA-B27 у коренных жителей Чукотки // I съезд ревматологов России: Тез. докл. – Оренбург. – 1993. – С. 382-383.
5. Амирджанова В. Н., Койлубаева Г.М., Горячев Д. В. и соавт. Валидация русско-язычной версии Health assessment questionnaire (HAQ). Научно-практическая ревматология. – 2004. – №2. – С. 59-64.
6. Бадокин В. В. Медикаментозная терапия анкилозирующего спондилоартрита. // Научно-практическая ревматология – 2001. – №4. – С. 48-55.
7. Беневоленская Л. И., Бржезовский М. М. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 1988. – 238 с.
8. Беневоленская Л. И., Мякоткин В. А., Ондрашук М., Гемер Б. Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. – М.: Медицина, 1989. – 224 с.
9. Беневоленская Л. И. Анкилозирующий спондилоартрит и HLA-B27 // Тер. архив. – 1992. – № 5. – С. 106-111.
10. Беневоленская Л. И., Эрдес Ш., Алексеева Л. И., Титов А. М. и др. Высокая встречаемость спондилоартропатий в группах с высоким уровнем HLA-B27 (чукчи, сибирские эскимосы) // Rheumatology in Europ. – 1996. – Vol. 25. – Suppl. № 1. – P. 97.
11. Бревентон Д. А. Анкилозирующий спондилит, псориаз. Болезнь Рейтера и родственные заболевания // Клиническая ревматология / Под. ред. Х.Л.Ф. Каррея. – М.: Медицина, 1990. – С. 93-121.

12. Бурлейный А. П. Идиопатический анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева) // Ревматические болезни / Под. ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – С. 307-314.
13. Горяев Ю.А. Течение болезни Бехтерева в Восточной Сибири // Пленум правления в НОР. Тезисы докладов. – Казань, 1979. – С.25.
14. Горяев Ю. А., Меньшикова Л. В., Казанцева Н. Ю. О диагностических критериях анкилозирующего спондилоартрита // I съезд ревматологов России: Тез. Докл. – Оренбург, 1993. – С. 214-216.
15. Гусейнов Н. И. Клиника и диагностика периферической формы болезни Бехтерева: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1985. – С.20.
16. Густов А. В., Спиранский К. И., Дикловит при купировании вертеброгенных и миофасциальных болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации. // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. – №9. – С. 20-22.
17. Карлова О. Г. Факторы риска развития и прогрессирования анкилозирующего спондилоартрита: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Ярославль, 1998. – 20 с.
18. Ковальчук Г. Г. Артрит при болезни Бехтерева у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – С.23.
19. Козлова Н. М. Роль клебсиеллезной инфекции в развитии болезни Бехтерева: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 1988. – С. 25.
20. Качков И. А., Филимонов Б. А., Кедров А. В. Боль в нижней части спины // Русский мед. журнал. – 1997. – № 15. – С. 997-1012.
21. Кравченко А. А. Болезнь Бехтерева. – Киев: "Здоров'я", 1983. – 125 с.
22. Мазуров В. И. Клиническая ревматология: Руководство для практических врачей. – СПб, 2001. – С.153-168.
23. Матвейков Г. П., Левин В. И., Титова И. П. Возможности ранней диагностики анкилозирующего спондилоартрита // Тер. архив. – 1992. – № 2. – С. 89-93.
24. Манвелов Л. С. Поясничные боли // Лечащий врач. – 1999. – №4. – С. 26-34.
25. Назаренко Г. И., Черкашов А. М., Арабалинский А. В. и соавт. Современная комплексная диагностика дегенеративно-дистрофических изменений межпозвоночных дисков. // Мед. Визуализация. – 2002, №2, С. 38-43.
26. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб: Издательский Дом «Нева», 2002. – 320 с.
27. Насонов Е. Л. Ревматология. Клинические рекомендации. – М., 2006. – С.72-85.
28. Насонова В. А., Эрдес Ш. О всемирной декаде костно-суставных заболеваний 2000-2010. // Научно-практ. ревматол., – 2000, №4, С. 14-16.
29. Павлова Н.М. Клинико-иммунологические особенности течения анкилозирующего спондилоартрита. Автореф. дис... канд. мед. наук. – Ярославль, – 2002 – 20 с.
30. Попов В. В. Диспансеризация больных с болезнью Бехтерева в условиях европейского Севера // II съезд ревматологов СССР: Тез. докл. – Вильнюс. – 1985. – С. 64.
31. Трофимова Т. М., Алекберова З. С., Суворцева В. М., Полянская И. П., Тарасенкова Т. А. Трудоспособность и инвалидность при многолетнем лечении больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом // Тер. архив. – 1984. – № 5. – С. 62-66.
32. Эрдес Ш., Гусева И. А., Крылов М. Ю., Беневоленская Л. И. Спондилоартропатии и субтипы HLA-B27 в некоторых популяциях Северной России // Тер. архив. – 1997. – №69,3. – С.41-43.
33. Amor B. Consequence of different symptoms as criterions of diagnosis ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 4. – P. 230-233.
34. Amas J. T., Laranjeria F., Ribeiro E. et al. Clinical evaluation of inflammatory back pain in HLA-B27+ subjects // Материалы XIV конгресса Европейской лиги борьбы с ревматизмом. – Scotland, 1999. – P. 267.
35. Baron M., Zenzel I. HLA-B27 testing in AS: An analysis of the pre-testing assumptions // Ibid. – 1989. – Vol. 16. – P. 631.
36. Broun M. A., Jepson A., Young A. et al. Ankylosing spondylitis in West Africans – evidence for a non HLA-B27 protective effect // Ann. Rheum. Dis. – 1997. – № 56. – P. 68-70.
37. Gran J. T., Skomswoll J. F. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients // Br. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 7. – P. 66-71.
38. Gratacos J., Collado A., Pons F. et al. Significant loss of bone mass in patients with early active ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42. – P. 2319.
39. Mau W., Zeidler H., May R. et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: Results of a 10-year follow-up // J. Rheumatol. – 1988. – Vol. 15. – P. 1109.
40. Yu D. T., Wiesenhuber C. W. Clinical manifestations and diagnosis of ankylosing spondylitis // Up To Date. – 2004. – Vol. 12.2.
41. Lorig K. R., Mazoncon P. D., Holman H. R. Evidence suggesting that health education for self-management in patients with chronic arthritis has sustained health benefits while reducing health care cost // Arthritis Rheum. – 1993. – Vol. 36. – P. 439-446.
42. Calin A., Taugros J. D. The spondyloarthritides. – Oxford, New York, Tokio: Oxford University press, 1998. – P. 360.
43. Khan M. A. Ankylosing spondylitis // Clinical Guidance from ACP. – 2004 – vol. 2 – p. 9.
44. Lawrence R. C., Helmick C. G., Arnett F. C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P. 778.
45. Spoorenberg A., van der Heijde D., de Klerk E. et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 26. – P. 980.
46. Dos Santos F. P., Constantin A., Laroche M. et al. Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. – 2001. – Vol. 28. – P. 547.
47. Gran J. T., Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis // Semin. Arthritis Rheum. – 1993. – Vol. 22. – P. 319.
48. Will R., Calin A., Kirwan J. Increasing age at presentation for patients with ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. – 1992. – № 51. – P. 340-342.

THE PREVALENCE, CLINICAL PICTURE AND SOCIAL SIGNIFICANCE OF ANKYLOSING SPONDILITIS

N. V. Osipok, Ju. A. Goryaev
(Irkutsk State Medical University, Russia)

In this review the problem of the pathology of Ankylosing spondylitis (AS) is considered, statistical data on prevalence of the given disease, description a clinical image, defeat of other organs and systems, quality of life of patients and the social importance are presented. Despite of small prevalence of the AS, its social importance is great, that is caused by early invalidization and stable decrease in quality of life of the patients.