

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОМОРФОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ. Сообщение 1

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

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

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, диагностика, лечение.

A. S. Rudoy, T. A. Nekhaichik

ANKYLOSING SPONDYLITIS: EPIDEMIOLOGY, PATHOLOGY, CLINICAL MANIFESTATIONS. Report 1

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

Key words: Ankylosing spondylitis, diagnosis, treatment.

Обнадеживающие результаты использования генно-инженерной биологической терапии в ревматологии, в том числе для лечения анкилозирующего спондилита (АС), послужили отправной точкой для ренессанса интереса к этому заболеванию в настоящее время. Исторические свидетельства указывают на древнюю историю анкилозирующих процессов позвоночника, начиная с рептилий неогенового периода (23,3–2,6 млн. лет назад) (Ruffer M. A., 1921; Moodie R. L., 1973). Одна из самых известных археологических находок, относящихся к человеческим останкам, – опубликование рентгенограмм скелетов трех фараонов XVIII и XIX династий Древнего Египта (Аменхотеп II, Рамзес II и сын последнего Меренптах) с признаками АС [15]. Клинические описания проявлений АС датируются кон-

цом XIX столетия и связаны с такими громкими именами, вошедшими в историю медицины, как русский невролог В. М. Бехтерев (1893 г.), немецкий врач А. Штрюмпель (1897 г.) и французский врач П. Мари (1898 г.) [11]. На сегодняшний день помимо международно-признанного названия болезни – болезнь Бехтерева, известны еще более 20 наименований.

Наиболее существенная проблема по данному вопросу – запоздалая диагностика. В Российских клинических рекомендациях 2013 г. [9] приведены субъективные и объективные причины установления диагноза АС в среднем через 8 лет от появления первых признаков [3, 10, 17]. Объективные сложности связаны с возрастным и клиническим многообразием дебютных форм болезни

при стертых клинических проявлениях и хорошем эффекте нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), отсутствием патогномичных лабораторных признаков, длительным (годами) формированием достоверной рентгенологической картины сакроилеита. Субъективные причины, прежде всего, связаны с квалификацией врача. В частности, отсутствие знаний о критериях воспалительной боли в спине, возможных вариантах дебюта, в том числе внескелетных проявлений, рентгенологических признаках сакроилеита и, наконец, заблуждение, что АС болеют только мужчины [16].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТЕРМИНОЛОГИЯ. АС – хроническое воспалительное заболевание позвоночника (*спондилит*), крестцово-подвздошных сочленений (*сакроилеит*), периферических суставов (*артрит*), энтезисов (*энтезит*), а в ряде случаев глаз (*увеит*) и корня аорты (*аортит*), при котором более чем в 87,4% случаев выявляется генетический маркер HLA-B27 [7].

В настоящее время под термином АС понимается нозологическая единица, которая соответствует модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984 г.), вне зависимости от наличия или отсутствия внеаксиальных или внескелетных проявлений болезни и возраста пациентов. По МКБ-10 соответствует М45 (Анкилозирующий спондилит) и М08.1 (Юношеский/анкилозирующий/спондилит) [9].

Следует учитывать, что к поражению аксиального скелета относится не только патология самого позвоночника, но и таза, тазобедренных, плечевых и нижнечелюстных суставов. *Внеаксиальные поражения АС* – патология опорно-двигательного аппарата, напрямую связанная с заболеванием; в первую очередь к ним относятся артриты и энтезиты.

Внескелетные поражения при АС – патология других, помимо опорно-двигательного аппарата, органов и систем; в первую очередь к ним относятся поражения глаз (увеиты), кожи (псориаз), кишечника (воспалительные поражения) и сердца [9].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Средний возраст дебюта АС приходится на 24 года. Развитие этого заболевания в возрасте старше 45 лет наблюдается крайне редко. Соотношение мужчин к женщинам составляет 2:1–3:1. Распространенность АС ассоциируется с частотой встречаемости антигена HLA-B27 среди населения и варьирует в широких пределах – от 0,15% в Финляндии, до 1,4% – в Норвегии

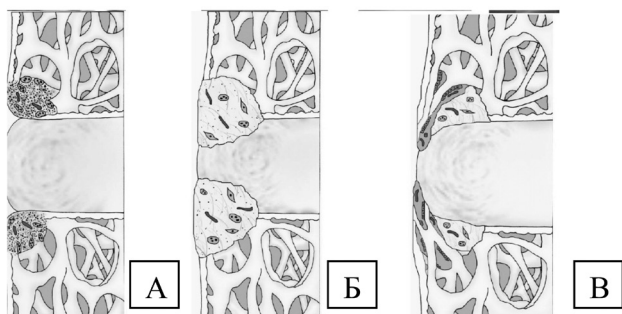


Рис. 1. Последовательность структурных изменений в позвоночнике: эрозивное повреждение костной ткани, вследствие активного воспалительного процесса в углах тел позвонков (спондилит) (А); заполнение костных дефектов фиброзной тканью, вследствие репаративных процессов (Б); оссификация фиброзной ткани и образование синдесмофитов, вследствие завершения процесса костной пролиферации (В) [14]

и даже до 2,5% среди взрослого населения эскимосов Аляски, но в целом составляет 1:200 взрослого населения, т. е. – 0,05%. Смертность при АС в 1,5 выше, чем в общей популяции и определяется преимущественно сердечно-сосудистыми заболеваниями, амилоидозом и переломами [5, 17, 19].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ. Прогрессирование заболевания в первую очередь связано с преобладанием пролиферации костной ткани (в противоположность эрозированию при РА), что проявляется ростом синдесмофитов (и/или энтезофитов) и процессом анкилозирования позвоночника и суставов. Главная мишень иммунного ответа при АС – *граница хрящевой и костной ткани*, включая *инсерции сухожилий и связок в кости* (энтезисы), а также *субхондральная кость* [13].

Воспалительная энтезопатия (поражение мест прикрепления к костям сухожилий, связок, апоневрозов, фиброзной части межпозвоночных дисков, капсул суставов), *остеит* (воспаление собственно костной ткани) и вторичный *синовит* являются патоморфологической основой поражения опорно-двигательного аппарата при АС [18]. Поражаются преимущественно малоподвижные суставы, а также крупные суставы конечностей. При этом развитие патологического процесса отличается от РА, при котором воспаление первично развивается в синовии.

Поражение *крестцово-подвздошных сочленений* на ранних стадиях проявляется разрастанием субхондральной грануляционной ткани, содержащей лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, хондроциты. Разрушенная кость частично заменяется, а эндохондральная оссификация приводит к костному анкилозу.

В *позвоночнике* воспаление и грануляции возникают на границе фиброзного кольца межпозвоночного диска с телом позвонка. Наружные волокна фиброзного кольца эрозируются, склерозируются и постепенно замещаются костной тканью, давая начало костным перемычкам («мостикам») между позвонками – синдесмофитам. Формирование синдесмофитов завершается по мере оссификации межпозвоночного диска. Ремоделирование кости в передних и переднелатеральных отделах, обуславливающее квадратизацию тел позвонков при АС, является результатом острого и хронического спондилита. Воспалительный процесс приводит к разрушению и одновременному восстановлению и компактного, и губчатого вещества тел позвонков. Артриты межпозвоночных суставов сопровождаются эрозированием суставных поверхностей, образованием паннуса и их анкилозированием. В упрощенном виде патоморфологические процессы в позвоночнике при АС представлены на рис. 1.

Периферический артрит морфологически неспецифичен. Обнаруживают гиперплазию, затем фиброз синовиальной оболочки, лимфоидную инфильтрацию суставных тканей, начинающееся формирование паннуса, часто наблюдают центральные эрозии хряща, вызванные пролиферацией субхондральной грануляционной ткани.

Энтезит как признак АС характеризуется воспалительными изменениями с накоплением остеокластов и инфильтрацией ими костного мозга.

Аортит – поражение аорты наблюдается у 2–10% пациентов АС; при патологоанатомическом исследовании – в 24–100% случаев. Морфологическую основу аортита составляют изменения, происходящие как в стенке самой аорты, так и *vasa vasorum*: пролиферация интимы, очаговая

деструкция эластической ткани (эластолиз) матричными металлопротеиназами и пр., фиброз и утолщение адвентиция, периваскулярная инфильтрация иммунными и облитерирующий эндартериит. Распространение фиброза на межжелудочковую перегородку обуславливает нарушения проводимости. Воспалительные изменения в кишечнике

(энтерит, колит) выявляются при илеоколоноскопии независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений кишечного заболевания у больных АС [1, 2, 5, 6, 7, 12].

КЛАССИФИКАЦИЯ. Существует несколько модификаций клинической классификации АС разных лет. Одна из последних классификаций представлена в табл. 1 [4, 9].

Таблица 1. Классификация анкилозирующего спондилита

– первичный (идиопатический) – вторичный (при псориазе, НЯК ¹ , РеА ²);
По форме: – АС без системных (висцеральных) проявлений; – АС с висцеральными проявлениями: поражение глаз, аорты, легких, сердца, почек, периферической нервной системы и др.
По активности: – высокая активность: выраженная боль (6 и более баллов по ВАШ ³), скованность на протяжении всего дня, СОЭ более 40 мм/ч, СРБ превышает норму в 3 и более раз, величина индекса BASDAI ⁴ более 80); – умеренная активность: боль в позвоночнике по ВАШ от 3 до 6 баллов, скованность в утренние часы, СОЭ 20–40 мм рт. ст., СРБ больше нормы в 2–3 раза, величина индекса BASDAI от 60 до 80; – низкая активность: незначительная боль в позвоночнике (менее 3 баллов по ВАШ), минимальная скованность после утреннего пробуждения, быстро исчезающая после физической активности, СОЭ до 20 мм/ч, СРБ превышает норму не более чем в 2 раза, величина индекса BASDAI менее 40.
Рентгенологическая стадия: – сакроилеит (одно- или двусторонний) I–IV стадии; – поражение позвоночника (с указанием отделов) I–IV стадии;
Функциональная недостаточность (0, I, II, III).

П р и м е ч а н и я: ¹НЯК – неспецифический язвенный колит; ²РеА – реактивный артрит; ³ВАШ – визуальная аналоговая шкала; BASDAI – басовский индекс активности (см. ниже).

При формулировке диагноза, прежде всего, указывается первичный либо вторичный характер поражения, отмечаются системные (висцеральные) проявления, определяется активность заболевания, рентгенологическая стадия и функциональная недостаточность. Дополнением могут быть внесены: *иммунологическая характеристика* АС: HLA-B27 (+) или HLA-B27 (–) и *осложнения* (амилоидоз, остеопороз, перелом синдесмофитов, подвывих атланто-аксиального сустава, анкилоз височно-нижнечелюстных суставов, шейно-грудной кифоз, контрактура периферического сустава и др.). При наличии внеаксиальных поражений их также отражают в диагнозе.

Функциональная недостаточность определяется по общепринятым критериям с уточнениями применительно для АС. Первый функциональный класс (ФК I) соответствует изменению физиологических изгибов позвоночника и ограничению подвижности позвоночника и суставов. ФК II – ограничение подвижности позвоночника и суставов, которые вынуждают пациента сменить профессию (3 группа инвалидности). ФК III – анкилозирование всех отделов позвоночника, тазобедренных суставов, вызывающие полную потерю трудоспособности (2 группа инвалидности) либо невозможность самообслуживания (1 группа инвалидности).

КЛИНИКА. Клинические проявления АС полиморфны (особенно в дебюте заболевания), появляются постепенно, иногда незаметно для пациента [4, 5, 6, 7, 8, 9]. В начале болезни часто наблюдаются спонтанные длительные ремиссии. Чаще всего АС *начинается* с клинических симптомов сакроилеита, реже со спондилита грудного отдела позвоночника, энтезопатий различной локализации, периферического артрита, острого иридоциклита.

Сакроилеит является одним из наиболее ранних симптомов АС у взрослых. Боль при сакроилеите двусторонняя,

чаще появляется исподволь, носит тупой характер, локализуется глубоко в ягодицах, области крестцово-подвздошных суставов, может иррадиировать в ягодичные складки, по задней поверхности бедра, в область больших вертелов бедренных костей. В ряде случаев боли при сакроилеите могут быть сильными и имитировать радикулит или поражение тазобедренного сустава – коксит. Сакроилеит может проявляться и так называемыми альтернирующими (перемежающимися) болями в ягодицах, больной указывает на перемещение этих болей с одной стороны на другую даже в течение одного дня.

Другим ранним симптомом АС являются *боли в нижней части спины*. Существенной особенностью как болей в пояснице, так и болей в области крестцово-подвздошных сочленений при АС является их *воспалительный характер*, критерии которых представлены в табл. 2 (чувствительность 79,6%, специфичность 72,4%) [20].

Таблица 2. Классификационные критерии воспалительных болей в позвоночнике (ASAS¹, 2009)

Наличие любых 4 из 5 признаков	
Постепенное начало	Отсутствие уменьшения боли в покое
Возраст начала < 40 лет	Уменьшение болей после упражнений
Ночные боли	

П р и м е ч а н и е: ¹ASAS – Assessment of SpondyloArthritis international Society

Клинические проявления *спондилита* включают: *восходящий тип поражения позвоночника* (поясничный, грудной и затем шейный отделы позвоночника), постоянные ноющие боли, усиливающаяся в покое, ночью (во второй половине), утреннюю скованность, ограничение подвижности. В результате поражения позвоночника и исчезнове-

ния его физиологических изгибов происходит характерное изменение осанки – «поза просителя» или «поза гордеца». При начальных стадиях характерно рефлекторное напряжение прямых мышц спины (симптом «тетевы»). Позже процесс усугубляется за счет анкилозирования дугоотростчатых суставов и оссификации фиброзных колец межпозвоночных дисков с формированием синдесмофитов.

Периферический артрит диагностируется более чем в 50% случаев. Чаще протекает в виде моноартрита или несимметричного олигоартрита коленных, голеностопных, тазобедренных суставов (периферическая форма) или с поражением мелких суставов кистей и стоп («скандинавская» форма). Скорость прогрессирования, развитие деструктивных процессов и функциональных нарушений выражены меньше, чем при РА за исключением тазобедренных суставов.

Наиболее характерная локализация *энтезитов* – области пяточных костей (в месте прикрепления пяточного сухожилия и подошвенного апоневроза), тазобедренных суставов, гребней подвздошных костей, лобкового симфиза; нередко в области грудино-реберных суставов, остистых отростков позвонков, в реберно-позвоночных сочленениях (болезненность при надавливании у места прикрепления к позвонкам X–XII ребер в связи с их воспалением – симптом Зацепина).

Системные проявления и коморбидность при АС обусловлены центральной ролью иммунного воспаления в развитии патологических процессов как костно-суставных, так и висцеральных. Выявление у пациента с АС *псориаза, морфологических признаков воспалительного заболевания кишечника* рассматривается как иммунологическая коморбидность и является непростой дифференциально-диагностической задачей при разграничении первичных и вторичных форм АС.

Поражения глаз из всех внесуставных проявлений АС диагностируют у 20–40% пациентов. Глазные симптомы часто могут предшествовать сакроилеиту. Наиболее частые проявления – *передний увеит, ирит, иридоциклит*, которые в некоторых случаях могут осложняться развитием катаракты, глаукомы, перфоративной склеромаляцией. Считается, что увеит развивается только у HLA-B27 позитивных пациентов. В большинстве случаев начинается остро, длится менее 3-х месяцев, но склонен к рецидивированию.

Клинические проявления *поражения сердечно-сосудистой системы* (аортит и аортальная недостаточность, миокардит, адгезивный перикардит, вальвулит митрального и аортального клапанов, нарушения проводимости при поражении перепончатой части межжелудочковой перегородки) обычно выражены минимально, в связи с чем диагностируется нечасто. В 50% случаев выявляют нарушение диастолической функции ЛЖ. Характерно поражение лувиков аорты с расширением синусов Валсальвы, развитием относительной недостаточности АОК.

К характерным поражениям почек относят *IgA-нефропатию, амилоидоз (1%), НПВП-нефропатии (5–31%), склонность к мочекаменной болезни*.

Вследствие развивающегося кифоза и поражения реберно-позвоночных суставов постепенно формируется *эмфизема легких*. Специфичным поражением легких при АС считается развитие *апикального пневмофиброза*.

Тяжелые неврологические нарушения чаще всего обусловлены компрессией спинного мозга вследствие подвывихов в срединном атлантоосевом суставе (2–3%) и развитием *синдрома «конского хвоста»*.

Литература

1. Бадочкин, В. В. Рациональная терапия идиопатического анкилозирующего спондилоартрита / В. В. Бадочкин // *Лечащий врач*. – 2005. – № 4. – С.14–18.
2. Бочкова, А. Г. 8-й Международный конгресс по спондилоартритам. / А. Г. Бочкова // *Современная ревматология*. – 2013, № 1. – С. 94–98.
3. Дубинина, Т. В. Воспалительная боль в спине и диагностика спондилоартритов в клинической практике : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Дубини; – М., 2011. – 25 с.
4. Заборовская, И. А. Ревматические заболевания в практике врача / И. А. Заборовская // М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2011. – 672 с.
5. *Ревматические заболевания*. В 3 т. Т. II. Заболевания костей и суставов: руководство / под ред. Джона Х. Клиппела, Джона Х. Стоуна, Лесли Дж. Кроффора, Пейшенс Х. Уайт; пер. с англ. под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой, Ю. А. Олюлина // М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2012. – 520 с.
6. *Ревматология. Клинические лекции* / под ред. проф. В. В. Бадокина // М.: Литера. – 2012. – 592 с.
7. *Ревматология: национальное руководство* / под ред. Е. Л. Насоновой, В. А. Насоновой // М: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 720 с.
8. *Справочник по ревматологии* / А. Хаким, Г. Клуни, И. Хак; пер. с англ. под ред. О. М. Лесняк // М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2010. – 560 с.
9. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева) Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»* Группа экспертов-разработчиков Бочкова А. Г., Дубинина Т. В., Закиров Р. Х. и соавт. [электронный ресурс www.rheumatolog.ru в рубрике Экспертный совет МЗ России]. – 2013. – 21 с.
10. Эрдеc, Ш. Ф. Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и субботние школы по спондилоартритам / Ш. Ф. Эрдеc, Р. М. Балабанова // *Научно-практическая ревматология*. – 2013. – № 2. – С. 145–148.
11. Эрдеc, Ш. Ф. История анкилозирующего спондилита: путь от динозавров до ASAS / Ш. Ф. Эрдеc // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. – 52(1): 110–114.
12. *Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow* / H Appel. [et al] // *Arthritis Rheum*. – 2006. – 54: 1805–1813.
13. *Immunohistologic analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis* / H Appel. [et al] // *Arthritis Rheum*. – 2006. – 54(9): 2845–2851.
14. Appel, H. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics / H. Appel, J. Sieper // *Curr Rheumatol Rep*. – 2008. – 10: 356–363.
15. *Feldtkeller, E., Ankylosing spondylitis in the pharaohs of ancient Egypt* / E. Feldtkeller, E. M. Lemmel, A. S. Russell // *Rheumatology Int*. – 2003. – 23(1): 1–5.
16. Jois, R. N. Recognition of inflammatory back pain and ankylosing spondylitis in primary care / R. N Jois, A. J. Macgregor, K. Gaffney // *Rheumatology*. – 2008. – 47: 1364–6.
17. Kahn, M. A. Ankylosing spondylitis: the facts. / M. A Kahn // *Oxford medical publications*. – 2002.
18. *Mc Gonagle, D Enthesitis in spondyloarthropathy* / D Mc Gonagle, M. A Khan., H. Mazzo-Ortega // *Curr Opin Rheum*. – 1999. – 11: 244–250.
19. *Ankylosing spondylitis: an overview* / J Sieper. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2002. – 61 (Suppl III): 8–18.
20. *New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)* / J Sieper. [et al.] *Ann Rheum Dis*. – 2009. – 68:784–8.

Поступила 18.11.2014 г.