



Библиотека
врача-специалиста

Терапия
Неврология
Ревматология

Шандор Эрдес

Анкилозирующий СПОНДИЛИТ



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	5
Введение	6
История анкилозирующего спондилита и его изучения	8
Эпидемиология анкилозирующего спондилита	18
Спондилоартриты.....	18
Анкилозирующий спондилит.....	20
Этиология и патогенез	26
Некоторые вопросы патогенеза и эволюции анкилозирующего спондилита.....	27
Взаимоотношения нерентгенологического и рентгенологического аксиальных спондилоартритов.....	32
Клиническая картина и диагностика анкилозирующего спондилита	35
Клиническая картина и оценка поражения аксиального скелета.....	35
Внеаксиальные поражения при анкилозирующем спондилите.....	43
Внескелетные проявления анкилозирующего спондилита.....	48
Определение активности и функции при анкилозирующем спондилите	56
Определение активности.....	56
Оценка функции у больных анкилозирующим спондилитом.....	58
Лабораторные методы обследования при анкилозирующем спондилите.....	59
Особенности диагностики.....	60
Российская версия модифицированных Нью-Йоркских критериев анкилозирующего спондилита.....	63
Методы визуализации в диагностике и мониторинге анкилозирующего спондилита.....	66
Дифференциальная диагностика.....	98
Клиническая классификация анкилозирующего спондилита.....	106
Лечение анкилозирующего спондилита	111
Коротко об истории терапевтических тактик при анкилозирующем спондилите.....	111
Нефармакологические методы лечения анкилозирующего спондилита.....	114
Фармакологическая (медикаментозная) терапия анкилозирующего спондилита.....	119

Мониторинг активности и лечения при анкилозирующем спондилите.....	130
Мониторинг безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов.....	135
Алгоритм мониторинга безопасности длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов при аксиальном спондилоартрите.....	137
Мониторинг безопасности генно-инженерных биологических препаратов при анкилозирующем спондилите.....	141
Список рекомендуемой литературы.....	145
Приложения.....	164
Приложение 1. Определение интенсивности боли.....	164
Приложение 2. Измерение функциональных нарушений с помощью Батского функционального индекса анкилозирующего спондилита.....	165
Приложение 3. Оценка подвижности позвоночника с помощью Батского метрологического индекса анкилозирующего спондилита.....	167
Приложение 4. Дополнительные тесты и симптомы для выявления патологии позвоночника и измерения его подвижности.....	169
Приложение 5. Оценка периферических суставов при анкилозирующем спондилите.....	171
Приложение 6. Оценка энтезисов при анкилозирующем спондилите.....	171
Приложение 7. Способы и схемы введения генно-инженерных биологических препаратов, используемых для лечения анкилозирующего спондилита.....	172
Приложение 8. Индексы активности BASDAI и ASDAS.....	176

Эпидемиология анкилозирующего спондилита

Анализ эпидемиологии АС вследствие его ключевого положения в группе спондилоартритов нельзя рассматривать отдельно, оторванно от общего пула этих заболеваний. И хотя порой диагностические подходы к ним разнятся, они составляют, по современному пониманию, единое целое. Именно поэтому в данной главе сначала будут рассмотрены некоторые аспекты эпидемиологии спондилоартритов, а затем — АС.

Спондилоартриты

Распространенность спондилоартритов колеблется в пределах 0,1–1,4% в разных странах и сильно зависит от этнической принадлежности обследованной группы, частоты HLA-B27 в данной популяции и использованных методов популяционного обследования [70].

По данным последнего систематического обзора и мета-регрессионного анализа [71], в который включались исследования, описывающие группу численностью не менее 1000 человек, опубликованного на английском, французском, немецком или итальянском языках, обобщенная распространенность спондилоартритов составляет 0,6% (табл. 1): от практически 0% среди жителей Центральной Африки и аборигенов Австралии до 0,20% среди жителей Юго-Восточной Азии и с пиком в приарктических популяциях Земли (1,61%). Интересно, что в исследованиях,

проведенных до 2000 г., показатели распространенности были ниже, чем в проведенных позже, а в выборках численностью менее 5000 человек этот показатель был выше, чем в исследованиях, где число респондентов было выше этой цифры.

Таблица 1. Распространенность спондилоартритов в зависимости от демографических и методологических особенностей [71]

Показатель	Число анализированных исследований	Распространенность (95% CI)	p
Пол:			0,15
женский	24	0,47 (0,32–0,64)	
мужской	24	0,64 (0,47–0,84)	
Средний возраст:			<0,01
20–30	4	0,16 (0,04–0,37)	
30–40	13	0,34 (0,21–0,50)	
40–50	12	0,61 (0,43–0,82)	
50–60	7	0,74 (0,48–1,07)	
60–70	7	0,65 (0,43–0,93)	
70+	6	0,53 (0,26–0,88)	
Регион:			<0,01
Европа	24	0,54 (0,36–0,78)	
Северная Америка	2	1,35 (0,46–2,73)	
Южная Америка	3	0,52 (0,10–1,25)	
Ближний Восток	8	0,32 (0,10–0,66)	
Восточная Азия	15	0,79 (0,48–1,18)	
Юго-Восточная Азия	4	0,20 (0,00–0,66)	
Южная Азия	4	0,22 (0,01–0,66)	
Место жительства:			0,16
город	29	0,64 (0,47–0,85)	
сельская местность	4	0,41 (0,11–0,89)	
смешанное	27	0,42 (0,29–0,58)	
Год исследования:			0,04
до 2000	6	0,24 (0,06–0,53)	
после 2000	54	0,55 (0,44–0,68)	
Размер выборки:			0,04
<5000	42	0,60 (0,46–0,76)	
>5000	18	0,37 (0,23–0,55)	
Структура выборки:			<0,01
перепись	14	0,91 (0,62–1,26)	
локальный регистр	30	0,42 (0,31–0,56)	
общая практика	3	0,61 (0,22–1,20)	
госпиталь	1	0,09 (0,00–0,34)	
регистр/база данных	10	0,42 (0,24–0,64)	
специфическая группа респондентов	2	1,02 (0,45–1,86)	

Окончание табл. 1

Показатель	Число анализированных исследований	Распространенность (95% CI)	p
Выявление заболевания:			0,07
самоописание симптомов	2	1,35 (0,58–2,42)	
2-ступенчатая диагностика	5	0,47 (0,18–0,89)	
2-ступенчатый симптоматический подход;	41	0,55 (0,42–0,71)	
диагностика экспертом	1	0,19 (0,00–0,94)	
по выпискам/регистры	11	0,36 (0,21–0,54)	
Установление диагноза:			0,02
ESSG	32	0,71 (0,54–0,89)	
ASAS	1	0,49 (0,29–1,52)	
клиническая диагностика	19	0,38 (0,21–0,54)	
Всего	60	0,55 (0,37–0,77)	—

Примечание: CI — доверительный интервал; ESSG — Европейская группа по изучению спондилоартритов; ASAS — рабочая группа по оценке АС.

В свою очередь, исследования, основанные на переписи населения или самостоятельном описании больным имеющейся симптоматики, показали значимо большую распространенность спондилоартритов, чем основанные на диагностике болезни врачами, особенно экспертами в данной области.

Отечественные исследования, которые касались этого вопроса, показали, что в приарктических популяциях Чукотки (эскимосы и чукчи) частота спондилоартритов среди взрослого населения достигает 1,95% [72–74], а в угро-финских популяциях России (мокша, эрзя, мари), в которых частота HLA-B27 повышена [75], она в среднем равна 0,53% [76]. Работа проводилась в небольших поселках компактного проживания представителей обследуемых этносов, а диагностика спондилоартритов основывалась на критериях ESSG [77, 78].

Анкилозирующий спондилит

Распространенность АС в разных регионах земного шара различается порой на порядок или даже больше [71]. Так, среди жителей Центральной и Южной Африки, коренных жителей Австралии АС встречается в единичных случаях (0,02%), среди жителей юга и юго-востока Азии — в 0,06–0,07% случаев, среди жителей Ближнего Востока, Северной Африки, Южной Америки и Восточной Азии — в 0,11–0,16%, Северной Америки — в 0,20%, Европы — 0,25%, а в приарктических популяциях — в 0,35–0,80% (табл. 2).

Таблица 2. Распространенность анкилозирующего спондилита в зависимости от демографических и методологических особенностей [71]

Показатель	Число анализированных исследований	Распространенность (95% CI)	p
Пол: женский мужской	48 51	0,12 (0,09–0,17) 0,31 (0,23–0,41)	<0,01
Средний возраст: 20–30 30–40 40–50 50–60 60–70 70+	17 23 24 16 13 12	0,15 (0,04–0,23) 0,18 (0,03–0,29) 0,27 (0,16–0,41) 0,24 (0,12–1,41) 0,16 (0,05–0,32) 0,53 (0,03–0,33)	0,44
Регион: Европа Северная Америка Южная Америка Центральная Африка	43 15 6 3	0,25 (0,18–0,33) 0,20 (0,10–0,34) 0,14 (0,02–0,34) 0,02 (0,00–0,21)	<0,01
Ближний Восток Восточная Азия Юго-Восточная Азия Южная Азия	7 44 3 2	0,11 (0,02–0,27) 0,16 (0,10–0,25) 0,07 (0,00–0,32) 0,06 (0,00–0,37)	
Место жительства: город сельская местность смешанное	45 14 64	0,20 (0,14–0,28) 0,52 (0,35–0,72) 0,12 (0,08–0,16)	<0,01
Год исследования: до 2000 после 2000	71 52	0,19 (0,14–0,26) 0,18 (0,12–0,25)	0,75
Размер выборки: <5000 >5000	88 32	0,23 (0,18–0,30) 0,11 (0,06–0,25)	<0,01
Структура выборки: перепись локальный регистр общая практика госпиталь регистр/база данных специфическая группа респондентов	22 59 2 7 27 3	0,56 (0,41–0,74) 0,13 (0,08–0,18) 0,36 (0,05–0,92) 0,11 (0,02–0,22) 0,13 (0,08–0,21) 0,28 (0,08–0,59)	<0,01
Выявление заболевания: 2-ступенчатая диагностика 2-ступенчатый симптоматический подход диагностика экспертом по выпискам/регистры	5 80 5 33	0,24 (0,06–0,54) 0,22 (0,16–0,28) 0,13 (0,01–0,26) 0,13 (0,07–0,18)	0,22

Показатель	Число анализированных исследований	Распространенность (95% CI)	p
Установление диагноза: (модифицированные) Нью-Йоркские, Римские	87	0,23 (0,08–0,29)	0,03
ASAS	2	0,32 (0,00–1,11)	
клиническая диагностика	19	0,10 (0,04–0,18)	
Всего	123	0,18 (0,15–0,23)	—

Примечание: CI — доверительный интервал; ASAS — рабочая группа по оценке АС.

Помимо региональных особенностей распределения общей заболеваемости АС, частота его среди мужчин выше, чем среди женщин, выше среди жителей сельской местности по сравнению с городскими жителями. Немалое значение в определении распространенности имеют методы формирования выборки и диагностики болезни.

Первое отечественное эпидемиологическое исследование АС было проведено в 1971 г. под руководством проф. М.Г. Астапенко и В.М. Чепого. Они при осмотре 1900 человек выявили двух больных (0,12%). Очередное исследование было проведено практически 10 лет спустя под руководством проф. Л.И. Беневоленской. В восьми городах СССР было обследовано почти 48 000 человек старше 15-летнего возраста [79]. В результате было показано, что частота определенного АС (по Нью-Йоркским критериям 1966 г.) составляла 0,31%, а вероятного — 0,19% (суммарно 0,50%); мужчины практически в 6 раз чаще болели, чем женщины (0,91 и 0,15% суммарно соответственно).

В другом исследовании, в котором изучались приарктические популяции Чукотки, при поголовном обследовании взрослого населения АС диагностировали (по модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.) у 0,74% чукчей и у 1,72% эскимосов [74]. В свою очередь, среди угро-финнов (мокша, эрзя, мари), проживающих в России, распространенность составила 0,38% [80].

К вышесказанному следует добавить, что распространенность АС в немалой степени зависит от частоты HLA-B27 в конкретной популяции, а последняя нарастает от экватора (0%) к приарктическим регионам (25–40%) Земли. Соответственно, распространенность болезни в экваториальных странах, как было представлено выше, составляет практически 0%, а в приарктических популяциях Скандинавии, Чукотки, Аляски достигает 1,5–2,0% [74, 80]. Следующий рисунок (рис. 10) показывает диаграмму рассеяния и регрессионную прямую, отражающую зависимость распространенности АС от частоты антигена В27 в популяции.

Соответственно, зная частоту HLA-B27 в определенной популяции, с хорошим приближением ($r = 0,82$) можем спрогнозировать величину общей заболеваемости АС. Однако ограничением данной регрессии является то, что она позволяет проводить расчеты только в популяциях с повышенной частотой антигена В27 ($>10\%$).

Среди жителей средних широт и европеоидных рас распространенность АС колеблется в пределах 0,1–0,3%. По последним эпидемиологическим данным, в России распространенность болезни составляет 0,1–0,2%. Эти цифры значительно отличаются от официальных статистических данных, согласно которым в России в 2009 г. было зарегистрировано 39,4 тыс. больных АС (0,034%) при ежегодном выявлении 4–6 тыс. новых случаев [81]. В дальнейшем, то есть с 2012 г., данных официальной статистики нет, так как из рубрикатора изъяли АС, а вместо него (вероятно, посчитали, что это одно и то же) теперь учитываются спондилопатии.

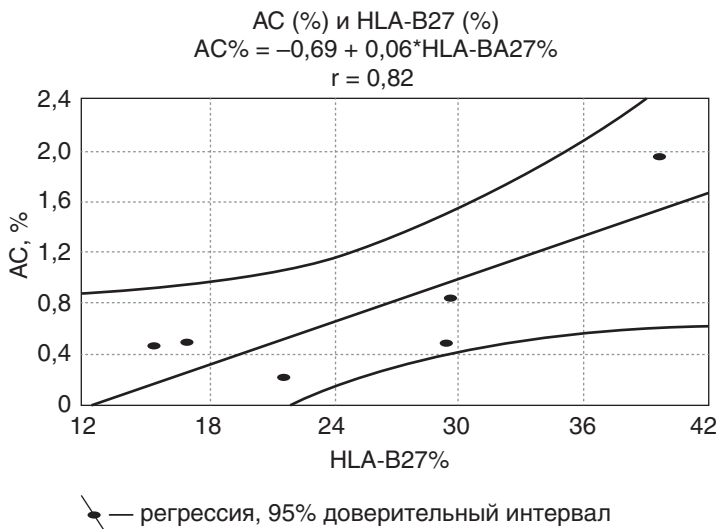


Рис. 10. Диаграмма рассеяния и регрессионная прямая, отражающая зависимость распространенности анкилозирующего спондилита от популяционной частоты антигена гистосовместимости В27

Точные данные о распространенности ювенильного анкилозирующего спондилита отсутствуют. До последнего времени он считался редким заболеванием у детей, хотя очевидно, что ювенильный анкилозирующий спондилит не так редко встречается, как редко диагностируется.

Если принять во внимание, что среди взрослых больных АС встречается с частотой 2:1000 и чаще, а среди всех случаев АС 15–30% приходится на ювенильное начало, то распространенность ювенильного анкилозирующего спондилита должна составлять от 0,03 до 0,06% [82].

Пик заболеваемости АС приходится на возрастной интервал 25–35 лет. Болезнь дебютирует в 10–20% случаев до 18-летнего возраста, в возрасте старше 50 лет заболевает не более 5–7% больных. Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины. Однако это положение в последнее время пересматривается.

Давно бытует мнение, что АС болеют в основном мужчины, за что следует в первую очередь благодарить доктора P. Marie, который писал, что «все, у кого мне удалось рассмотреть данную болезнь, были мужчинами — совпадение ли это?». Затем, в 40-х гг. прошлого века, соотношение мужчин и женщин равнялось 9–10:1. Это в первую очередь связано с результатами первых широкомасштабных исследований середины прошлого века, когда данное заболевание действительно описывали практически только среди мужчин. Но этому есть простое объяснение. В то время, во время начала активного обследования призывников, заболевание редко обнаруживали среди женщин, ведь их в армию не призывали. Еще полвека назад среди больных АС только 10% составляли пациенты женского пола, однако с развитием учения о спондилоартритах это соотношение все больше приближается к соотношению 2:1 и даже, при ранних формах болезни, диагностированных в последние годы, 1:1.

Во время первого отечественного исследования эпидемиологии АС [79] на одну пациентку с этим заболеванием приходилось 6,5 больных мужского пола. Примерно такая же картина была еще и в 2010 г., когда при изучении особенностей клинической картины болезни в 24 городах России [83] оказалось, что соотношение мужчин и женщин составляет 6,3:1. Однако после проведения многочисленных школ по спондилоартритам для ревматологов и врачей других специальностей картина кардинально изменилась. При следующем (2015 г.) многоцентровом исследовании это соотношение составило уже 2,7:1 [84], а результаты обследования пациентов в специализированном медицинском учреждении (ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой») с ранней, дорентгенологической стадией болезни показали, что это соотношение приближается к 1:1 [85]. Соответственно, можно утверждать, что такой показатель, как соотношение мужчин и женщин при АС, может отражать качество диагностики заболевания в регионе.

Данные о смертности при АС практически отсутствуют, и однозначно ответить на вопрос, укорачивается ли при этом заболевании продолжительность жизни, ответить затруднительно. Хотя еще в 2011 г.

было показано [86], что у пациентов с АС сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смертности. Кроме того, было обнаружено, что на продолжительность жизни пациентов оказывают существенное влияние такие факторы, как поздняя диагностика заболевания (OR 1,05), высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) (OR 2,68), утрата трудоспособности (OR 3,65) и, что особенно важно, отсутствие постоянного, длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов [НПВП] (OR 4,35). Причем, как видим, именно отсутствие постоянного приема данной группы лекарственных средств больше всего влияло на выживаемость пациентов, то есть можно предположить, что если бы больные АС постоянно получали эффективные НПВП, смертность среди них была бы значительно ниже.

Кроме того, в исследовании, основанном на результатах анализа шведского национального регистра [87], стандартизованного по возрасту и полу с генеральной совокупностью, также было показано, что среди больных АС смертность выше примерно в 1,5 раза. Причем данное повышение ассоциируется с такими коморбидными состояниями, как диабет, хронические инфекции, сердечно-сосудистая или легочная патология и онкологические заболевания.

В недавно проведенном исследовании в Тульской области [88] обнаружили, что из 25 пациентов, у которых в причинах смерти (первоначальной или множественной) стоял диагноз «АС», причиной смерти были:

- сердечно-сосудистая патология (нарушения сердечного ритма, инфаркты миокарда с кардиогенным шоком) — 11 случаев;
- почечная патология (гломерулонефрит, нефропатия с почечной недостаточностью, вторичный амилоидоз) — 5 случаев;
- церебральная патология (энцефалопатия) — 1 случай;
- патология респираторного тракта (острый ларингит, стеноз гортани, пневмония) — 2 случая;
- поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (язва желудка с кровотечением и прободением) — 1 случай;
- травма (патологический перелом, сопровождающийся травмой спинного мозга) — 1 случай.

Еще в четырех случаях механизм смерти указан не был.

Таким образом, в настоящее время считается, что частота АС связана с географическим регионом, этнической принадлежностью и генетической предрасположенностью (HLA-B27), частота его несколько выше среди мужчин, а повышенная смертность больных в первую очередь связана с активностью болезни вследствие неправильной терапевтической тактики и коморбидными состояниями.