

На правах рукописи

БЕЛОУСОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ АКСИАЛЬНЫХ
АРТРОПАТИЙ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
КИШЕЧНИКА**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Абдулганиева Диана Ильдаровна

Официальные оппоненты:

Галушко Елена Андреевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Князев Олег Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского).

Защита состоится 28 мая 2019 года в 13.00 на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б) и на сайте (<http://www.kazangmu.ru>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент
Лапшина Светлана Анатольевна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Одной из серьезных проблем внутренних болезней являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК): язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Клиника ВЗК крайне многообразна, их следует рассматривать как системные заболевания: поражение не ограничивается желудочно-кишечным трактом, у части пациентов развиваются внекишечные проявления (ВКП) (Ивашкин В.Т. и др., 2017; Князев О.В. и др., 2017; Белоусова Е.А. и др., 2012; Vavricka S. et al., 2015). ВКП делятся на две различные патогенетические группы: иммуноопосредованные состояния, обусловленные общностью патогенетических звеньев, и неиммуноопосредованные состояния, возникновение которых обусловлено метаболическими процессами, которые являются вторичными по отношению к заболеванию кишечника. К первой группе относятся артропатии, поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), глаз (увеит, иридоциклит), первичный склерозирующий холангит; ко второй группе – жёлчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, остеопороз (Harbord M. et al., 2015; Isene R. Et al., 2014).

По данным проведенных клинических исследований, до половины пациентов с ВЗК страдает, по крайней мере, от одного ВКП, а у части пациентов они возникают до появления кишечных симптомов (Vavricka S. et al., 2015), что вызывает дополнительные сложности в ранней диагностике заболевания.

Наличие одного или нескольких иммуноопосредованных ВКП изменяет прогноз, влияет на тяжесть течения заболевания, изменяет тактику лечения (Vegh Z. et al., 2016; Conway G. et al., 2017). К наиболее распространённым ВКП относятся артропатии, поражение кожи, глаз и слизистых оболочек. Были идентифицированы различные клеточные и гуморальные механизмы, лежащие в возникновении воспаления в кишечнике и суставах (Fantini M. et al., 2009).

Поражение периферических суставов и позвоночника - самое частое проявление ВЗК-ассоциированного спондилоартрита (СПА). Аксиальный спондилоартрит (аксСПА) принадлежит к группе спондилоартритов, в которую

также входят анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит, реактивный артрит и артрит, ассоциированный с ВЗК (Sieper J. et al., 2017). По данным исследований у пациентов с ВЗК частота СпА варьирует от 17 до 39%, что подтверждает, что СпА является наиболее частым ВКП у пациентов с ВЗК (Pouillon L. et al., 2017; Salvarini C. et al., 2009).

Диагностика СпА, в том числе и ВЗК-ассоциированного на ранней стадии, представляет собой весьма сложную задачу: клинические проявления скудные, достоверные рентгенологические проявления выявляются через 7,1 лет после начала симптомов (Эрдес Ш.Ф. и др., 2013). Итальянской группой ученых сообщалось об установлении диагноза СпА у пациентов с ВЗК спустя в среднем 5,2 лет с момента появления болей в спине. В настоящее время частота недиагностированных случаев остаётся высокой (Conigliaro P. et al., 2016).

Несмотря на многочисленные клинические и фундаментальные исследования по изучению частоты, патогенеза, клинических характеристик СпА при ВЗК и поражения кишечника при АС, в настоящее время остается ряд нерешенных вопросов, одним из которых является проблема ранней диагностики артропатий, в частности ВЗК-ассоциированного СпА, что обуславливает необходимость продолжения исследования данной научной проблемы.

Цель исследования

Изучить особенности ранних проявлений аксиальных артропатий при воспалительных заболеваниях кишечника для совершенствования их ранней диагностики.

Задачи исследования

1. Выделить клинические варианты аксиальных артропатий у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и дать инструментальную характеристику аксиального поражения.
2. Провести сравнительный анализ клинических и лабораторных параметров у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от наличия у них аксиальных артропатий.

3. Изучить клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с анкилозирующим спондилитом.
4. Определить диагностическую значимость критериев воспалительной боли в спине ASAS, 2009 при воспалительных заболеваниях кишечника.
5. Разработать алгоритм раннего выявления аксиального спондилоартрита при воспалительных заболеваниях кишечника.

Научная новизна

Впервые у пациентов с ВЗК была определена частота ВБС (по критериям ASAS, 2009), которая составила 42,9%, что способствовало ранней диагностике аксСпА у 28,6% пациентов.

Впервые предпринята попытка определения факторов, наиболее часто встречающихся при наличии СпА у пациентов с ВЗК. Определено, что наличие артрита – отношение шансов (ОШ) 10,77 [95% ДИ 2,26-44,2], $p=0,005$, артралгий – ОШ 4,12 [95% ДИ 1,55-10,95], $p=0,005$, воспалительной боли в спине – ОШ 8,07 [95% ДИ 2,8-23,23], $p=0,0001$, увеита – ОШ 19,2 [95% ДИ 2,18-169,13], $p=0,008$ повышает риск развития СпА у пациентов с ВЗК. У пациентов с БК более высокий риск выявления СпА по сравнению с пациентами с ЯК – ОШ 2,92 [95% ДИ 1,14-7,48], $p=0,025$.

Впервые определена диагностическая значимость критериев воспалительной боли ASAS при воспалительных заболеваниях кишечника. Чувствительность составила 76,9%, специфичность – 67,2%, прогностическая ценность положительного результата – 0,51, прогностическая ценность отрицательного результата – 0,87, отношение правдоподобия положительного результата – 2,3, отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,3.

При применении опросника «DISQ» по выявлению кишечных симптомов у пациентов с АС впервые было показано, что у 92% пациентов была ремиссия по симптоматике со стороны желудочно-кишечного тракта.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных результатов предложены клинические предикторы наличия аксСпА у пациентов с ВЗК. К ним относятся артралгии,

артрит, воспалительная боль в спине, увеит. Необходимо учитывать более частую выявляемость СпА у пациентов с БК.

Определена диагностическая значимость критериев ВБС ASAS (2009) у пациентов с ВЗК, что позволяет применять их в клинической практике. Предложен алгоритм диагностики аксСпА у пациентов с ВЗК, который позволяет своевременно направить пациента к ревматологу.

Следует учитывать, что у пациентов с АС длительного и тяжелого течения жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта протекали субклинически.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника наиболее частым внекишечным проявлением было поражение суставов – у 49,5% пациентов: артрит (13,2%), артралгии (38,5%) и аксиальное поражение: воспалительная боль в спине (согласно критериям ASAS, 2009) присутствовала у 42,9% пациентов, аксиальный спондилоартрит – у 28,6%, анкилозирующий спондилит – у 15,4%.

2. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и аксиальными артропатиями чаще, чем у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника без артропатий, встречались признаки поражения периферических суставов: артралгии ($p < 0,05$), артрит ($p < 0,01$); увеит ($p < 0,01$). При этом риск выявления аксиального спондилоартрита выше при наличии артрита – ОШ 10,77 [95% ДИ 2,26-44,2], $p = 0,005$, артралгий – ОШ 4,12 [95% ДИ 1,55-10,95], $p = 0,005$, воспалительной боли в спине – ОШ 8,07 [95% ДИ 2,80-23,23], $p = 0,0001$, увеита – ОШ 19,2 [95% ДИ 2,18-169,13], $p = 0,008$. У пациентов с болезнью Крона более высокий риск выявления спондилоартрита по сравнению с пациентами с ЯК – ОШ 2,92 [95% ДИ 1,14-7,48], $p = 0,025$.

3. Критерии воспалительной боли в спине ASAS (2009) применимы для её выявления у пациентов с ВЗК: чувствительность составила 76,9%, специфичность – 67,2%, прогностическая ценность положительного результата – 0,51, прогностическая ценность отрицательного результата – 0,87, отношение

правдоподобия положительного результата – 2,3, отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,3.

Личное участие

При личном участии диссертанта проведено включение пациентов в исследование, их курация, а также специальные методы исследования. Диссертантом подготовлен обзор существующей научной литературы по теме работы; определены цель и задачи, в соответствии с которыми были выбраны методы и запланировано проведение исследования. Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов наблюдения и их интерпретация. Формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов, практических рекомендаций для клинической практики, перспектив развития темы принадлежит автору.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования внедрены в практическую работу терапевтического отделения поликлиники ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», отделений гастроэнтерологии и ревматологии ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»; используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России при обучении студентов, ординаторов, врачей на циклах последипломного образования.

Апробация и степень достоверности работы

Основные научные результаты диссертационной работы были представлены на: Вторых Пражских Европейских днях по внутренним болезням (Прага, 2016); 12-м конгрессе Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (Барселона, 2017); 16-ом Европейском конгрессе по внутренним болезням (Милан, 2017); Конкурс на «лучшую научную работу» на I Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 2017); XII Национальном конгрессе терапевтов, конкурс «Молодые ученые» (Москва, 2017); 34-м Всемирном конгрессе по внутренним болезням (Кейптаун, 2018). Значимость проведенной работы была отмечена организацией United European Gastroenterology (Вена) в

виде travel гранта с постерным докладом на 26-ю Объединённую гастроэнтерологическую неделю (Вена, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 3 тезиса в иностранной печати.

Объём и структура диссертации

Диссертация объёмом 131 страница машинописного текста оформлена в традиционном стиле: состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного наблюдения их обсуждения (заключения), выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 16 отечественных и 145 иностранных литературных источника. В диссертации приведено 33 рисунка и 19 таблиц, 2 клинических наблюдения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на базе ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» в период 2015-2018 гг. Лабораторная часть работы была выполнена на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Проведение диссертационного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО Казанский ГМУ Минздрава России от 24 мая 2016 года.

Критерии включения в исследование были следующие: возраст старше 18 лет; наличие установленного диагноза ЯК или БК; наличие установленного диагноза АС; сочетание ВЗК с внекишечными проявлениями (в том числе СПА); подписанное информированное согласие на включение в исследование. Критерии невключения в исследование были следующие: беременность и кормление грудью; отказ пациента от участия в исследовании.

В поперечное одноцентровое исследование был включен 91 пациент с ВЗК: 52 (57,1%) с ЯК, 39 (42,9%) с БК. Мужчин было 47 (51,6%), женщин – 44 (48,4%); а также 50 пациентов с АС: мужчин – 33 (66%), женщин – 17 (34%).

Диагнозы ЯК, БК устанавливались в соответствии с современными Российскими рекомендациями по соответствующей нозологической форме (Ивашкин В.Т. и др., 2013; Ивашкин В.Т. и др., 2015; Ивашкин В.Т. и др., 2017).

Боль в спине считали воспалительной при её соответствии критериям ВБС ASAS, 2009 (при наличии как минимум 4 из 5 критериев) (Sieper J. et al., 2009). Диагноз АС устанавливался в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями, 1984 года. Диагноз аксСпА выставлялся консилиумом в составе лечащего врача-гастроэнтеролога и ревматолога на основании типичных для СпА жалоб (в частности, ВБС и изменений, выявленных с помощью визуализационных методов исследований – МРТ и рентгенографии таза). Данные визуализации считали положительными, если у пациента был выявлен достоверный сакроилиит (СИ) (R_o+) (van der Linden et al., 1984) или признаки СИ по данным МРТ (МРТ+) (Lambert R. et al., 2016; Maksymowych W. et al., 2017). Все пациенты, у которых был выставлен диагноз ВЗК-ассоциированного СпА, соответствовали классификационным критериям ASAS для аксиального СпА.

Обследование пациентов с ВЗК и АС было основано на стандарте обследования пациентов с ЯК, БК, АС и рекомендациях по соответствующей нозологической форме. К дополнительным методам обследования относились – опросник ВБС ASAS (2009) у пациентов с ВЗК, определение фекального кальпротектина, опросник DISQ у пациентов с АС.

Статистическая обработка

Характер распределения полученных данных оценивали с помощью графического метода с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При статистической обработке данных исследования использовались методы описательной статистики. Описание признаков, которые имеют нормальное распределение представлено в виде $M \pm \delta$, где M – среднее арифметическое, δ – стандартное квадратическое отклонение. При статистической обработке

полученных данных применяли критерий Манна-Уитни, χ^2 и точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Чувствительность (Sn) и специфичность (Sp) рассчитывали по формулам:

$$Sn = \frac{a}{a+c} \quad (1);$$

$$Sp = \frac{d}{b+d} \quad (2), \text{ где:}$$

a – истинно положительные результаты (число пациентов с ВБС и диагнозом аксСпА); b – ложноположительные результаты (число пациентов с ВБС и не соответствующих диагнозу аксСпА); c – ложноотрицательные результаты (число пациентов без ВБС, но с диагнозом аксСпА); d – истинно отрицательные результаты (число пациентов без ВБС и без диагноза аксСпА).

Также рассчитывали прогностическую ценность положительного результата (PPV), то есть вероятность наличия СпА при наличии у пациента ВБС и прогностическую ценность отрицательного результата (NPV), то есть вероятность отсутствия аксСпА при отсутствии у пациента ВБС. Определяли отношение правдоподобия положительного (LR+) и отрицательного результата (LR-). Чем выше LR+, тем больше риск диагноза СпА при наличии у пациента с ВЗК ВБС. Чем больше величина LR-, тем больше вероятность отсутствия СпА при отсутствии ВБС у пациента с ВЗК.

Для определения отношения шансов (ОШ) была построена бинарная логистическая регрессия, многофакторная модель логистической регрессии. Расчет проводился с использованием статистической программы IBM SPSS 23 для Windows, Graph Pad Prism 8.

Результаты собственного исследования и их обсуждение

Наиболее часто у пациентов с ВЗК встречалось поражение костно-мышечного аппарата – у 45 (49,5%) пациентов. Артралгии были одним из самых частых ВКП, встречались почти у трети пациентов с ВЗК – 35 (38,5%) пациентов. Артрит был выявлен у 12 (13,2%) пациентов с ВЗК: у 8 (20,5%) с БК, 4 (7,7%) – с ЯК. Поражение аксиального скелета в виде СпА присутствовало у 26 (28,6%) пациентов, АС – у 14 (15,4%). Частота поражения глаз была следующей:

иридоциклит – 6 (6,6%) пациентов, увеит – 2 (2,2%). Частота ВКП представлена на рисунке 1.

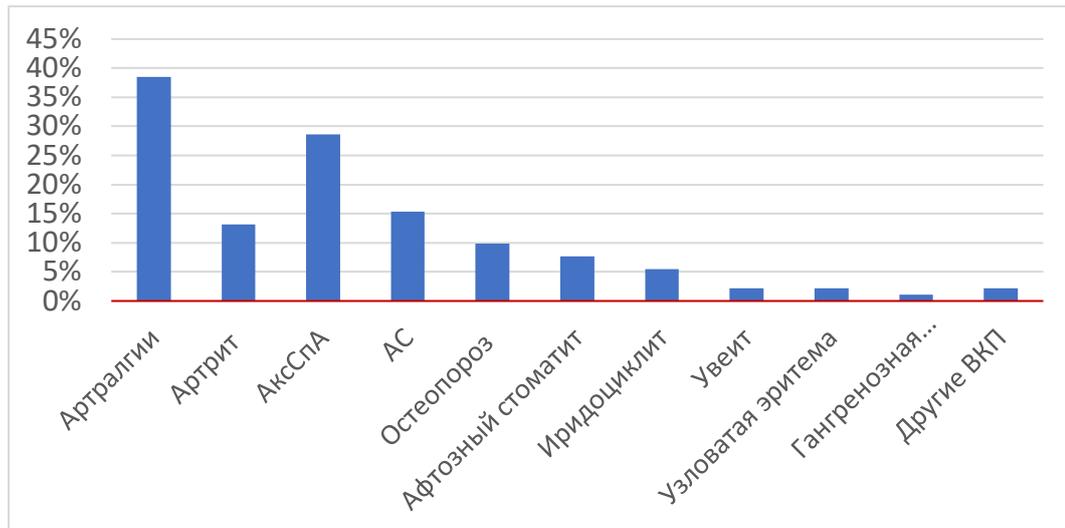


Рисунок 1 – Варианты внекишечных проявлений у пациентов с ВЗК

Все пациенты с ВЗК и болью в спине (n=84) заполнили опросник «Критерии ВБС ASAS, 2009 года». При оценке каждого из критериев ВБС у пациентов с ВЗК (n=84), БК (n=36), ЯК (n=48) и болью в спине было выявлено, что начало болей в спине до 40 лет отмечали 63 (75%) пациента с ВЗК: 32 (88,6%) с БК, 31 (64,6%). О постепенном начале болей в спине сообщили 65 (77,4%) пациентов с ВЗК: 25 (69,4%) с БК, 40 (83,3%) с ЯК. Улучшение болей после выполнения физических упражнений присутствовало у 53 (63,1%) пациентов ВЗК: при БК – 24 (66,7%), при ЯК – 29 (60,4%). Усиление болей в периоды покоя отмечали 42 (50%) пациента с ВЗК: 17 (47,2%) с БК, 25 (52,1%) с ЯК. О наличии боли в спине в ночное время (с уменьшением после пробуждения) сообщало 52 (61,9%) пациента с ВЗК: 20 (55,6%) с БК и 32 (66,7%) с ЯК (рисунок 2).

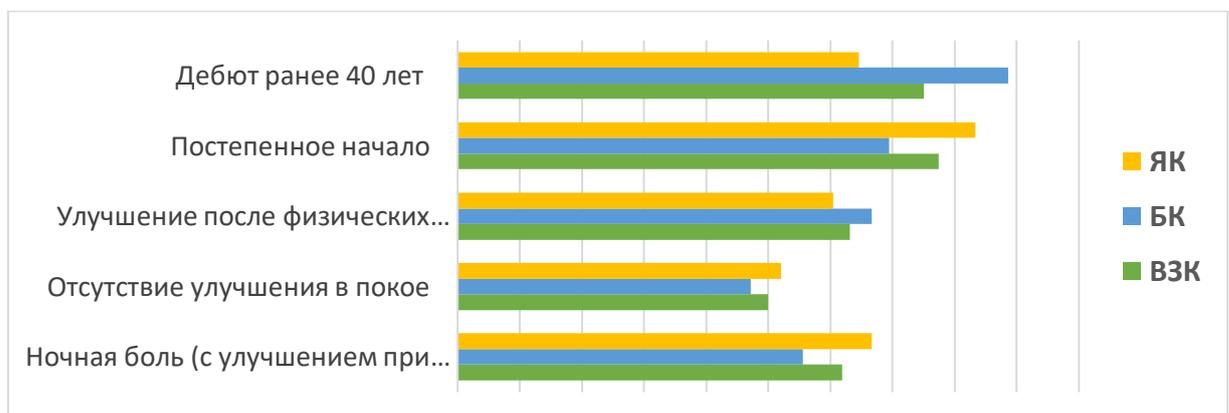


Рисунок 2 – Результаты опросника ASAS по выявлению ВБС

Критериям ВБС соответствовали 39 пациентов с ВЗК – 39 (42,9%) из 91.

Рентгенография таза была проведена 55 пациентам с ВЗК: всем пациентам с ВБС (n=39), а также пациентам с ВЗК с подозрением на ВБС (3 критерия из 5, n=16). Изменения по данным рентгенографии таза были выявлены у 40 пациентов. Распределение по стадиям СИ представлено на рисунке 3. Достоверный СИ был выявлен у 14 пациентов.

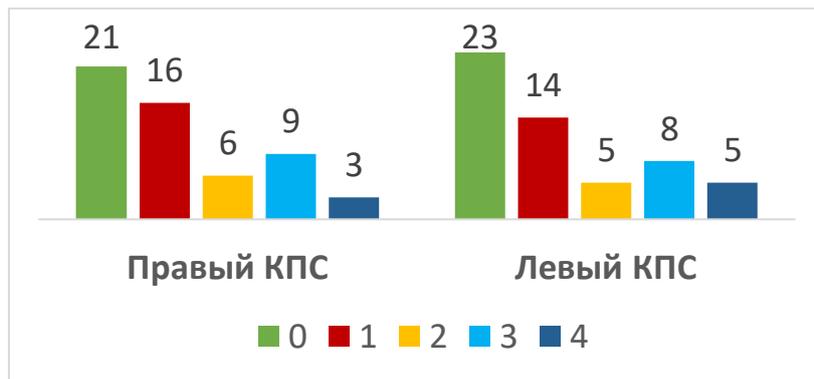


Рисунок 3 – Распределение по рентгенологическим стадиям СИ

МРТ КПС в режиме T1, STIR была проведена 41 пациенту с ВЗК и болью в спине. Отёк костного мозга был выявлен у 6 пациентов (14,6%), структурные изменения были выявлены у 20 пациентов с ВЗК (48,7%).

Следует отметить, что на момент включения в исследование число пациентов с АС составило 6 пациентов (6,6%). После проведения визуализации диагноз СпА был установлен 26 (26,8%) пациентам: 14 - с анкилозирующим спондилитом и 12 - с нерентгенологическим СпА. Важно отметить, что у 12 пациентов с ВЗК аксиальное поражение было диагностировано на ранней стадии.

По данным литературы, распространённость ВЗК-ассоциированного СпА варьирует в интервале 17-39% (Salvarini С., 2009; Turkcapar N., 2006). Частота АС в нашем исследовании составила 15,4%, что выше, чем по данным литературы (3-10%) (Harbord M. et al., 2015). Вариабельность показателей распространенности объясняется гетерогенностью проводимых исследований: на частоту аксиального поражения суставов при ВЗК влияли критерии, которые использовались при включении пациентов в исследования.

Затем было проведено сравнение пациентов с ВЗК в зависимости от наличия аксСпА (таблица 1).

Таблица 1 - Аксиальный спондилоартрит у пациентов с ВЗК

Параметры	ВЗК и СпА (n=26)	ВЗК без СпА (n=65)
Мужской пол, (n%)	16 (61,5)	31 (47,7)
Возраст, годы (M±δ)	40,35±10,35	40,18±12,36
Возраст начала болезни, годы (M±δ)	30,52±11,36	32,61±14,06
Продолжительность болезни, годы	8,23 ± 7,14	7,47 ± 7,876
Артралгия, (n%)	16 (61,5)	19 (29,2)*
Артрит, (n%)	9 (34,6)	3 (4,6)**
ВБС (ASAS), (n%)	20 (76,9)	19 (29,2)**
Увеит, (n%)	6 (23,1)	1 (1,5)**
Гемоглобин, г/л, (M±δ)	123,23±23,7	124,63±23,61
Тромбоциты, (M±δ)	349,09 ± 119,1	310,73 ± 133,49
СОЭ, мм/ч, (M±δ)	25,95 ± 18,66	18,24 ± 12,07
СРБ, мг/л, (M±δ)	11,78 ± 30,51	10,95 ± 25,197
γ-глобулины,% (M±δ)	19,525 ± 4,76	18,44 ± 3,80
Болезнь Крона, (n%)	16 (61,5)	23 (35,4)*
Активность ЯК	5,33 ± 1,94	5,05 ± 2,45
Активность БК	264,27 ± 159, 18	225,17 ± 125,92

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01

Таким образом, у пациентов с сочетанием ВЗК и СпА значимо чаще встречались клинические признаки поражения суставов [ВБС (p<0,01), артралгии (p<0,05), артрит (p<0,01)], а также увеит (p<0,01). Был проведен анализ частоты СпА в зависимости от нозологии. Оказалось, что у пациентов с БК аксСпА был выявлен значимо чаще (p<0,05), чем у пациентов с ЯК.

При построении логистической регрессии было выявлено, что у пациентов с ВЗК риск выявления СпА был выше при наличии ВБС – ОШ 8,07 [95% ДИ 2,80 – 23,23], p=0,0001, артрита – ОШ 10,77 [95% 2,26 – 44,2], p=0,005, артралгий – ОШ 4,12 [95% ДИ 1,55 – 10,95], p=0,005, увеита – ОШ 19,2 [95% ДИ 2,18-169,13]. Активность, длительность течения и протяженность ВЗК не увеличивали риск выявления аксСпА. Также было определено, что риск наличия аксСпА выше у

пациентов с БК по сравнению с ЯК – ОШ 2,92 [95% ДИ 1,14 – 7,48], $p=0,025$ (рисунок 4).

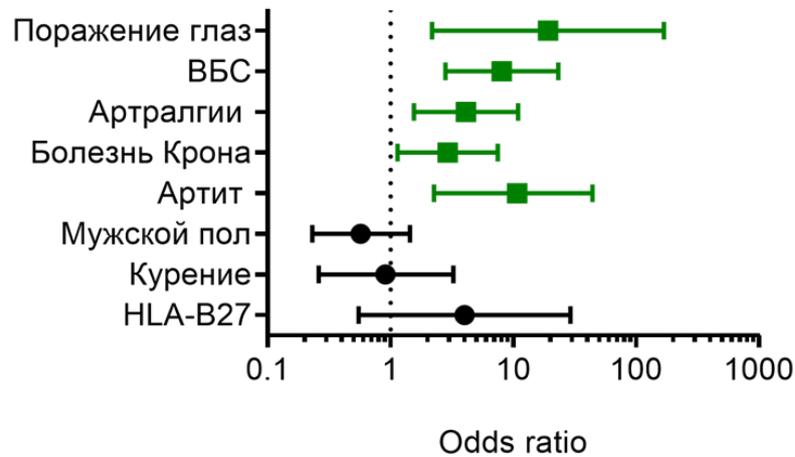


Рисунок 4 – Риск развития аксСпА у пациентов с ВЗК

С учетом вышеизложенного, для верификации достоверности ассоциации конфаундера (влияющего фактора) на выявление аксСпА у пациентов с ВЗК, была построена многофакторная модель логистической регрессии (таблица 2). Оказалось, что третья модель, включавшая артрит, БК и ВБС ($R^2=0,486$), является самой сильной с наибольшим процентом правильных предсказаний.

С учетом вышеизложенного, каждый параметр – ВБС, артрит, артралгии и диагноз БК связаны с повышенным риском диагноза СпА независимо друг от друга, что позволяет обсуждать применимость каждого параметра для ранней диагностики аксСпА у пациентов с ВЗК.

Таблица 2 – Многофакторная модель логистической регрессии выявления СпА у пациентов с ВЗК

	Однофакт. Модель В (95% ДИ)	Многофакт. модель 1	Многофакт. модель 2	Многофакт. модель 3
	-	$R^2=0,345$	$R^2=0,338$	$R^2=0,486$
Мужской пол	0,57 (0,23-1,44)	-	-	-
HLA-B27	4,00 (0,55-29,17)	-	-	-
Курение	0,91 (0,26-3,25)	-	-	-
Артрит	10,77 (2,26-44,2)	-	-	20,03 (3,05-131,69)
Болезнь Крона	2,92 (1,14-7,48)	4,39 (1,44-13,52)	3,79 (1,19-12,08)	3,51 (1,04-11,82)
Артралгии	4,12 (1,55-10,95)	-	-	-

Продолжение таблицы 2

	Однофакт. Модель В (95% ДИ)	Многофакт. модель 1	Многофакт. модель 2	Многофакт. модель 3
ВБС	8,07 (2,80-23,23)	10,60 (3,31-33,94)	8,72 (2,64-28,79)	16,41 (3,99-67,34)
Увеит	19,2 (2,18-169,13)	-	3,79 (0,84-83,71)	-

Поражение желудочно-кишечного тракта при анкилозирующем спондилите

Анализ результатов опросника «DISQ» по выявлению симптомов поражения ЖКТ у пациентов с АС (n=50) выявил очень гетерогенную частоту симптомов. К наиболее часто встречающимся симптомам относились усталость – 42 (84%), вздутие живота - 32 пациента (64%), боли в животе (желудке) – 33 (66%), а также субфебрилитет – 29 пациентов (58%). Остальные симптомы присутствовали у пациентов реже и с разной степенью выраженности (рисунок 5).

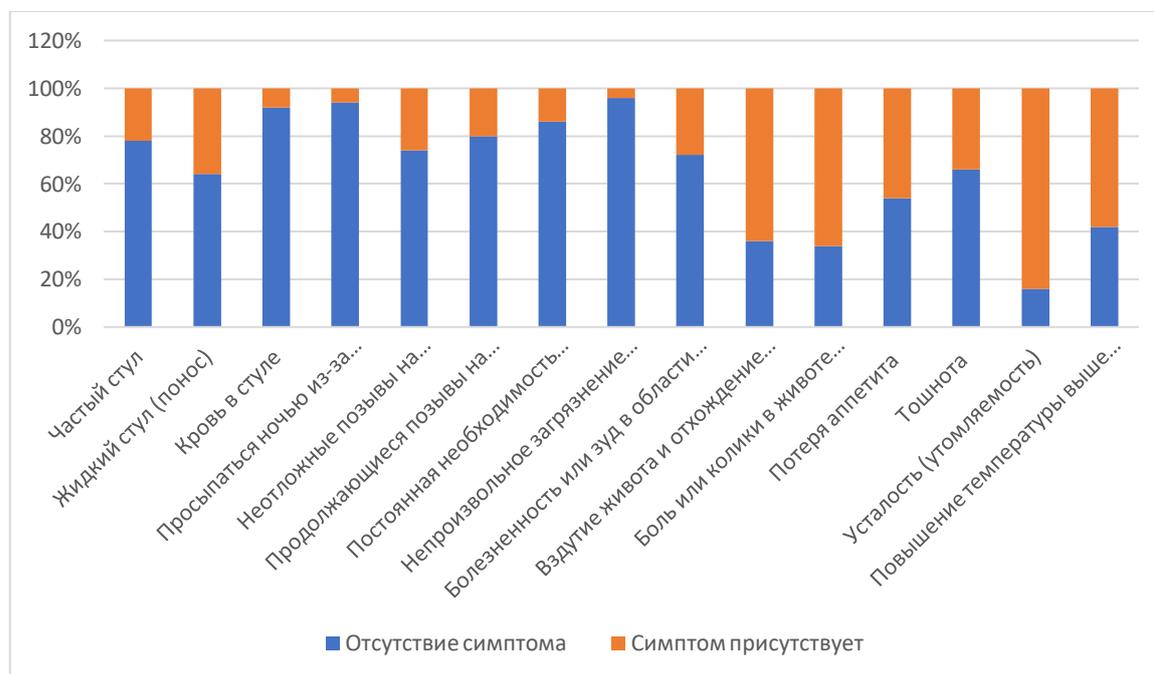


Рисунок 5 – Наличие симптомов поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с АС

При группировке вопросов на четыре блока по степени выраженности каждого признака: первый блок - связь с частотой стула; второй – отражение

болевого синдрома; третий – диспепсия; четвертый – синдром астенизации и лихорадки. При подсчете среднего показателя выраженности каждого признака было выявлено, что преобладали жалобы на астению ($2,12 \pm 1,29$), вздутие живота ($1,31 \pm 1,19$), боли в животе ($1,25 \pm 1,17$), а также субфебрилитет. Средний балл по итоговому значению опросника составил $9,76 \pm 7,73$. По данным нашего исследования у 46 пациентов (92%) сумма баллов по результатам опросника была менее 19, что было расценено как ремиссия.

В дальнейшем было проведено сравнение пациентов с сочетанием АС и ВЗК ($n=14$) с пациентами с АС без ВЗК ($n=50$) (таблица 3).

Таблица 3 – Воспалительные заболевания кишечника у пациентов с АС

Параметр	АС и ВЗК ($n=14$)	АС без ВЗК ($n=50$)
Мужской пол, (n%)	10 (71,4)	33 (66)
Возраст, годы	$42,29 \pm 12,99$	$45,02 \pm 11,27$
Увеит и иридоциклит, (n%)	6 (42,8)	5 (10)*
Курение, (n%)	3 (21,4)	6 (12)
Гемоглобин, (M \pm δ)	$125,9 \pm 27,98$	$121,3 \pm 19,6$
СОЭ, мм/ч (M \pm δ)	$31,82 \pm 21,91$	$29,22 \pm 16,5$
Тромбоциты, (M \pm δ)	$341,91 \pm 105,02$	$336,7 \pm 108,73$
СРБ, г/л, (M \pm δ)	$17,89 \pm 42,73$	$11,22 \pm 14,48$
γ -глобулины (M \pm δ)	$19,29 \pm 4,45$	$16,82 \pm 3,3$
Иммуноглобулин G, (M \pm δ)	$14,11 \pm 3,89$	$17,63 \pm 3,99$
Общий белок, г/л (M \pm δ)	$72,72 \pm 9,81$	$72,07 \pm 5,85$
HLA-B27, (n%)	8 (57,1)	45 (90)*

Примечание: * $p < 0,05$

Таким образом, у пациентов с сочетанием ВЗК и АС достоверно чаще были выявлены признаки поражения глаз – увеит и иридоциклит по сравнению с пациентами с АС без ВЗК ($p < 0,05$). HLA-B27 достоверно чаще был выявлен у пациентов с АС, чем с сочетанием ВЗК и АС ($p < 0,05$).

Диагностическая значимость критериев воспалительной боли в спине ASAS у пациентов с ВЗК

Диагностическая значимость критериев ВБС ASAS, 2009 и возможность их применения у пациентов с сочетанием ВЗК и аксСПА не была определена. В

данном исследовании была рассчитана диагностическая значимость критериев ВБС ASAS у пациентов с ВЗК и диагнозом сопутствующего аксСпА.

Из анализа были исключены пациенты без боли в спине (n=7). Следовательно, число пациентов для расчета диагностической значимости составило 84 человека. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия ВБС согласно критериям ВБС ASAS, 2009. Первую группу составили пациенты с ВЗК и ВБС (n=39); вторую – пациенты с ВЗК без ВБС (n=45). Затем в каждой группе пациенты были разбиты на 4 подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия изменений по данным визуализации. Для расчета диагностической значимости построена четырехпольная таблица. По вертикали расположили исследуемый тест (ВБС ASAS, 2009), по горизонтали – «эталонный стандарт» - диагноз СпА у пациентов с ВЗК (рисунок 6).

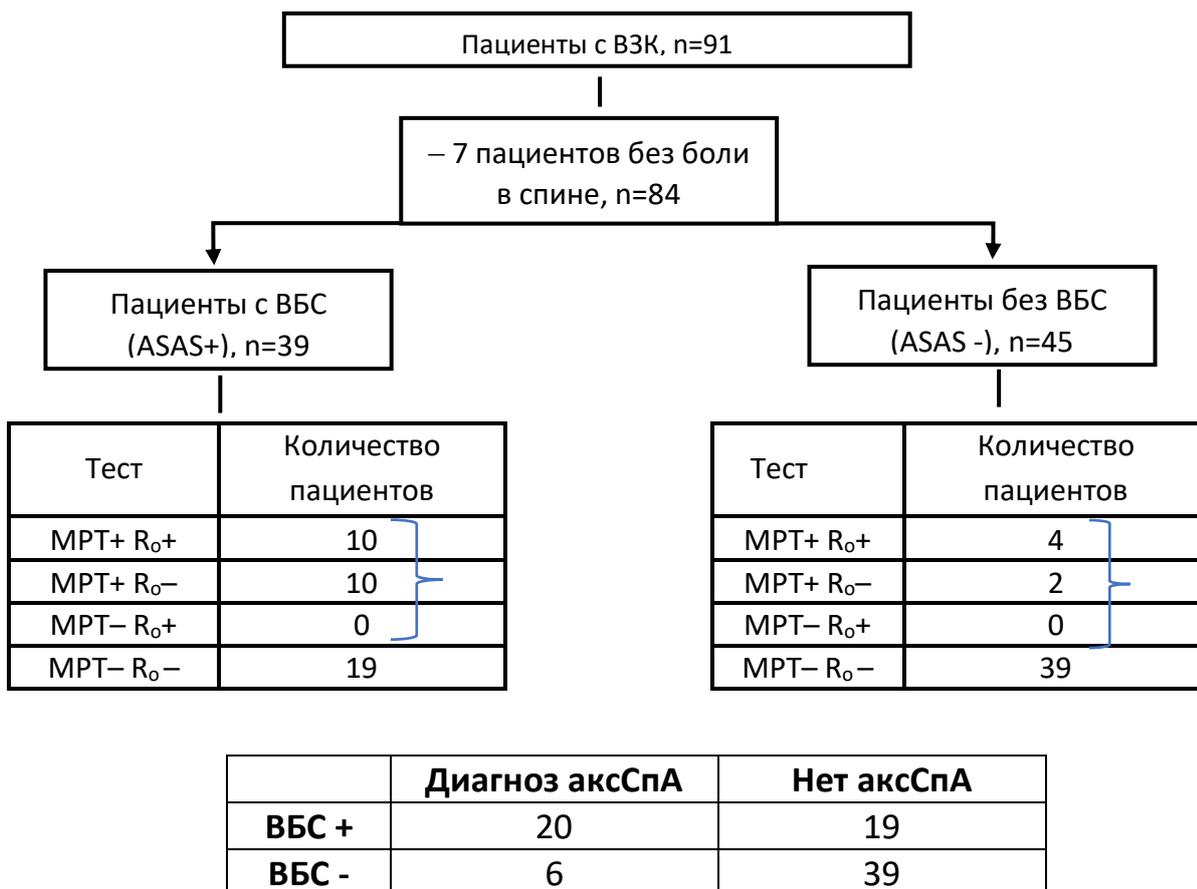


Рисунок 6 – Алгоритм определения диагностической значимости критериев ВБС у пациентов с ВЗК

Таким образом, Sn критериев ВБС составила 76,9%, Sp – 67,2%, PPV - 0,51, NPV – 0,87, LR+ = 2,3, LR - = 0,3. Обращает внимание высокое значение NPV – 0,87, то есть при отсутствии ВБС вероятность отсутствия СпА составляет 87%.

Показатели диагностической значимости теста отдельно по каждой нозологии представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Диагностическая значимость критериев ASAS у пациентов с ВЗК

	Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-
ВЗК	76,9%	67,2%	0,51	0,87	2,3	0,3
БК	71,4%	72,7%	0,63	0,8	2,62	0,39
ЯК	83,3%	63,9%	0,44	0,92	2,31	0,26

В таблице 5 представлены основные диагностические характеристики критериев ВБС ASAS (Sn 76,9%, Sp 67,2%) у пациентов с ВЗК и болью в спине, которые существенно не отличаются от таковых для СпА, определенных в популяции пациентов с хронической болью в спине (79,6% и 72,4% соответственно) (Sieper J. et al., 2009). Соответственно, нет необходимости в изменении диагностического подхода к определению признаков ВБС у пациентов с ВЗК по сравнению с пациентами со СпА.

Таблица 5 – Сравнение показателей диагностической значимости критериев ВБС ASAS у пациентов с ВЗК и ВБС ASAS

	ВБС ASAS, 2009 при ВЗК	ВБС ASAS, 2009
Чувствительность, %	76,9%	79,6%
Специфичность, %	67,2%	72,4%

С учётом определенного отношения шансов для каждого клинического признака СпА, а также диагностической значимости критериев ВБС, представлен алгоритм диагностики аксСпА у пациентов с ВЗК (рисунок 7).

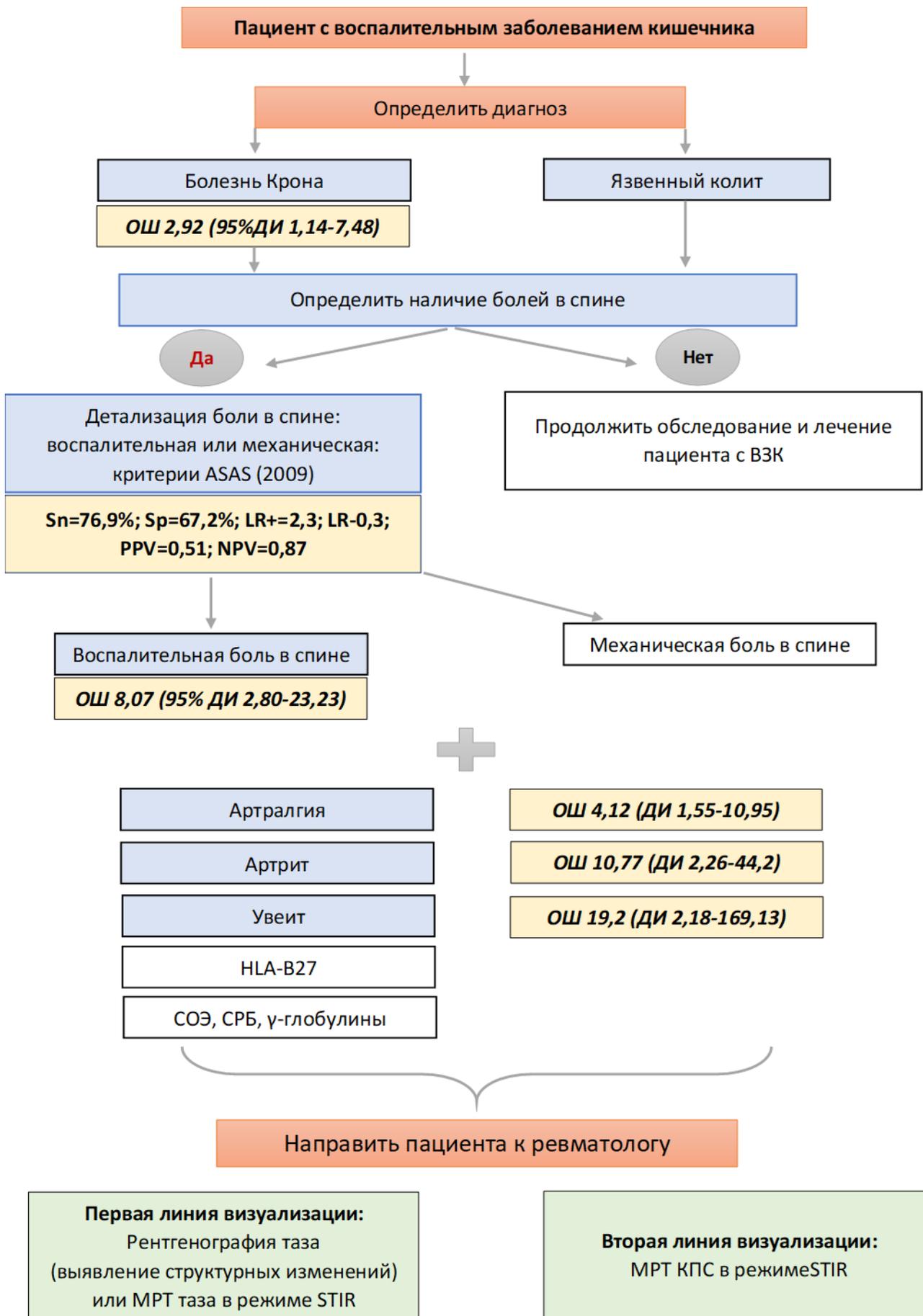


Рисунок 7 – Алгоритм диагностики аксСпА у пациентов с ВЗК

Таким образом, проведенное нами исследование позволило определить параметры (артрит, артралгии, ВБС) и диагноз БК, на наличие которых нужно обращать внимание у пациентов с ВЗК при подозрении на СПА. Удалось определить чувствительность и специфичность диагностических критериев ВБС ASAS 2009, которые показали сопоставимую чувствительность и специфичность по сравнению с критериями, исследованными на когорте пациентов с хронической болью в спине. Был предложен алгоритм для ранней диагностики аксиальных артропатий у пациентов с ВЗК.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ВЗК были выделены следующие клинические варианты артропатий: аксиальное поражение (ВБС согласно критериям ASAS (2009) у 42,9%, аксСПА – у 28,6%, АС – у 15,4%); артралгии – 38,5%, артрит – 13,2%. Проведение визуализации в виде рентгенографии и МРТ КПС позволило увеличить частоту выявления СПА с 6,6% (n=6) до 28,6% (n=26).

2. У пациентов с ВЗК и аксиальными артропатиями чаще встречаются артралгии ($p < 0,05$), артрит ($p < 0,01$), увеит ($p < 0,01$). При этом риск выявления аксСПА выше при наличии артрита – ОШ 10,77 [95% ДИ 2,26-44,2], $p = 0,005$, артралгий - ОШ 4,12 [95% ДИ 1,55-10,95], $p = 0,005$, воспалительной боли в спине – ОШ 8,07 [95% ДИ 2,80-23,23], $p = 0,0001$, увеита – ОШ 19,2 [95% ДИ 2,18-169,13], $p = 0,008$. Пациенты с БК имеют более высокий шанс выявления аксСПА по сравнению с пациентами с ЖК – ОШ 2,92 [95% ДИ 1,14 – 7,48], $p = 0,025$.

3. У пациентов с АС по результатам опросника по выявлению гастроинтестинальных симптомов «DISQ», преобладали жалобы на астенизацию – средний балл 2,12 (умеренно выражен), вздутие живота и боли в животе (средний балл 1,31 и 1,25 соответственно), субфебрилитет (средний балл 1,08). При этом поражение желудочно-кишечного тракта протекало субклинически, поскольку согласно суммарному баллу 92% пациентов соответствовали ремиссии со стороны желудочно-кишечного тракта.

4. Критерии ASAS (2009) для оценки ВБС являются применимыми для пациентов с ВЗК: чувствительность составила 76,9%, специфичность – 67,2%,

прогностическая ценность положительного результата – 0,51, прогностическая ценность отрицательного результата – 0,87, отношение правдоподобия положительного результата – 2,3, отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,3;

- для БК: Sn= 71,4%, Sp=72,7%, PPV= 0,63, NPV=0,8, LR+=2,62, LR-=0,39;

- для ЯК: Sn= 83,3%, Sp=63,9%, PPV=0,44, NPV=0,92, LR+=2,31, LR-=0,26;

5. Предложен алгоритм для раннего выявления аксиальных артропатий у пациентов с ВЗК с определённой диагностической ценностью критериев ASAS и установленным ОШ для ВБС, артрита, артралгий, увеита и диагноза БК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с высокой частотой внекишечных проявлений у пациентов с ВЗК в нашем исследовании (у 51 пациента из 91 (56,0%)), ведение данной группы больных должно осуществляться гастроэнтерологом совместно с врачами смежных специальностей (ревматологом, офтальмологом, дерматологом).
2. Учитывая высокую частоту ВБС (42,9%) у пациентов с ВЗК, необходимо уточнять наличие жалоб на боли в спине на момент осмотра или в течение жизни с последующей их детализацией и определением характера (воспалительная или механическая) при помощи критериев ВБС ASAS, 2009.
3. У пациента с ВЗК при наличии артралгий, артрита, увеита, ВБС, а также при диагнозе БК следует заподозрить аксСпА, так как выявление данных клинических симптомов повышает вероятность диагноза СпА у пациентов с ВЗК.
4. При подозрении на наличие аксСпА у пациентов с ВЗК следует проводить обследование согласно приведенному алгоритму.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки темы, посвященной проблеме ранней диагностики аксиальных артропатий, является определение и, в первую очередь, оптимизация диагностического подхода к выявлению СпА у пациентов с ВЗК и в дальнейшем ранняя персонализированная терапия с выбором оптимального лечения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. **Воспалительные заболевания кишечника и серонегативный спондилоартрит: две стороны одной медали?** / Е.Н. Белоусова, А.Х. Одинцова, Л.Р. Садыкова [и др.] // *Практическая медицина*. – 2015. – №4 (89). – С. 13-16.
2. Белоусова, Е.Н. Анкилозирующий спондилит у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Е.Н.Белоусова, Е.С.Бодрягина, Д.И.Абдулганиева // *Материалы III Съезда терапевтов Приволжского Федерального Округа*. – Нижний Новгород, 2015. – С.39-40
3. Оценка воспалительных болей в спине и структурных изменений аксиального скелета при воспалительных заболеваниях кишечника / Д.И. Абдулганиева, Е.Н. Белоусова, А.Х. Одинцова [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2016. – № 54 (приложение 1). – С. 109.
4. Частота воспалительных болей в спине и структурных изменений аксиального скелета при воспалительных заболеваниях кишечника / Е.Н. Белоусова, Д.И. Абдулганиева, А.Х. Одинцова [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2016. – Т. 26, №5. — С. 38.
5. Frequency of Inflammatory Back Pain and Structural Changes of Axial Skeleton on Inflammatory Bowel Disease / E. Belousova, D. Abdulganieva, A. Odintsova [et al.] // *Book of abstracts. 2nd Prague European Days of Internal Medicine*. – Prague, 2016. – № 1-2. – P. 8.
6. Performance of ASAS criteria for inflammatory back pain in patients with inflammatory bowel disease / E. Belousova, D. Abdulganieva, A. Odintsova [et al.] // *Journal of Crohn's & Colitis*. – 2017. – Vol. 11 (February). – P. 56.
7. Белоусова, Е.Н. Клиническая детализация болей в спине у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Е.Н. Белоусова, Д.И. Абдулганиева // *Сборник тезисов 90-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых*. – Казань, 2016. – С. 88
8. Белоусова Е.Н. Определение диагностической значимости ASAS критериев воспалительной боли в спине у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Е.Н. Белоусова, М.С. Протопопов, Д.И. Абдулганиева // *Сборник тезисов 91-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых*. – Казань, 2017. – С. 115.
9. Диагностическая значимость критериев воспалительной боли в спине ASAS у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Е.Н. Белоусова, А.Х. Одинцова, М.С. Протопопов [и др.] // *Сборник тезисов I Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной»*. Всероссийская конференция молодых терапевтов. – Москва, 2017. – С. 119-120.

10. Вторичный анкилозирующий спондилит у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Е.Н. Белоусова, А.Х. Одинцова, М.С. Протопопов [и др.] // Сборник материалов XII Национального Конгресса терапевтов. – Москва, 2017. – С. 156.
13. Опросник DISQ для оценки выраженности гастроинтестинальных симптомов у пациентов с анкилозирующим спондилитом / Е.Н. Белоусова, Г.Р. Гайнуллина, М.С. Протопопов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56 (3, прил. 2). – С. 20.
14. Воспалительные заболевания кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом/ Е.Н. Белоусова, С. Хасан Аскари, Е.В Сухорукова [и др.] // Сборник тезисов XIII. Национальный конгресс терапевтов. – Москва, 2018. – С.13.
15. Prevalence and Features of Spondyloarthritis Associated with Inflammatory Bowel Disease / E. Belousova, A. Odintsova, D.Abdulganieva [et al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2018. – № 6 (8S). – P.434.
11. **Белоусова, Е.Н. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с анкилозирующим спондилитом / Е.Н. Белоусова, М.С. Протопопов, Д.И. Абдулганиева // Терапия. – 2019. – №1. – С. 119-124.**
12. **Критерии воспалительной боли в спине ASAS: диагностическая значимость у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Е.Н. Белоусова, М.С. Протопопов, А.Х. Одинцова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №2. – С. 75-79.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- аксСпА – аксиальный спондилоартрит
 АС – анкилозирующий спондилит
 БК – болезнь Крона
 ВБС – воспалительная боль в спине
 ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
 ВКП – внекишечные проявления
 КПС – крестцово-подвздошные суставы
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 СИ – сакроилиит
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СпА – спондилоартрит
 СРБ – С-реактивный белок
 ФКС – фиброколоноскопия
 ЯК – язвенный колит
 ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) - международное общество по изучению спондилоартритов
 STIR – short tau inversion recovery – режим МРТ