Анкилозирующий спондилит и другие серонегативные спондилоартропатии

- Серонегативные спондилоартриты — группа воспалительных заболеваний, протекающих с поражением суставов и позвоночника и имеющих этиологическое, патогенетическое и клиническое сходство. Клиника серонегативных спондилоартритов может включать суставной синдром, хронические воспалительные заболевания кишечника, кожные проявления, поражения со стороны глаз, сердечно-сосудистой системы и почек..

Рабочая классификация и номенклатура ревматических болезней (1988г.)

- 1.Спондилоартрит первичный, идиопатический (ББ)
- 2.Спондилоартрит вторичный
- 2.1 Болезнь (синдром) Рейтера
- 2.2 Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, болезнь Уипля, неспецифический язвенный колит)
- 2.3 ПА
- 2.4 ЮХА,ЮХС (ювенильный хроничекий спондилоартрит)
- 2.5 Острый передний увеит
- 2.6 Энтезопатии
- 2.7 Sapho-синдром
- 3. Спондилоартрит недифференцированный

- Под термином недифференцированная спондилоартропатия (НСА)- подразумевают заболевание протекающее с клиническими и рентгенологическими признаками спондилоартрита, но не соответствующее диагностическим критериям АС, ПА, РеА, БР, артрита, ассоциированного с хроническими заболеваниями кишечника.

РОЛЬ HLA-B-27 АНТИГЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АС:

- Среди индейцев HLA-B27 антиген встречается в 50% популяции, а АС у 2-5%. В Японии антиген HLA-B27 встречается у 1% популяции, а АС встречается чаще чем в Европе, у 25-50% населения. В целом распостраннность АС в общей популяции составляет 1-2%, но возрастает в 10 раз у родственников больных АС являющихся носителями антигена HLA-B27.

- В целом распостраннность АС в общей популяции составляет 1-2%, но возрастает в 10 раз у родственников больных АС являющихся носителями антигена HLA-B27.
- Существует мнение о прямом участии HLA-B27 антигена в патогенезе спондилоартритов. Сейчас известно более 9-ти субтипов. У населения Чукотки превалирует 5-й субтип HLA-B27 антигена, среди них преобладают АС, болезнь и синдром Рейтера; среди негров ЮАР в основном встречается 3-й субтип антигена HLA-B27 и случаи заболеваний АС достаточно редки.

- Наибольшее распостранение получила теория одного гена, объясняющая патогенез спондилоартритов.
- *ПЕРВАЯ ГИПОТЕЗА* - перекрестной толерантности или молекулярной мимикрии.Существует антигенное сходство между микробным антигеном (клебсиелла) и HLA-B27 антигеном,а поэтому в организме развивается иммунный ответ как на инфекцию, так и на органы и ткани самого организма.
- ВТОРАЯ ГИПОТЕЗА - Плазмида микроба(клебсиелла) встраивается в HLA-B27 антиген, извращая иммунный ответ (идет агрессия против микроба и против собственного организма).
- *ТРЕТЬЯ ГИПОТЕЗА* - теории одного гена - клеточно обусловленная. В норме антигены гистосовместимости I класса взаимодействуя с пептидами микроорганизма представляют его Т-лимфоцидом, ответственным за формирование иммунного ответа на инфекцию. При изменении этих взаимоотношений и возникает болезнь.

- Существует сложная теоретическая и практическая проблема - наличие перекрестных форм среди серонегативных спондилоатритов. Это разнообразие overlap-синдромы (клинические перекрестные формы), которые могут включать признаки различных заболеваний этой группы. Например псориатические поражения кожи и ногтей, воспалительные заболевания глаз, язвенные поражения слизистой рта и гениталий, воспалительные заболевания кишечника, урогенитальные инфекции, узловая эритема, гангренозная пиодермия, тромбофлебит. Наличие 2 и более из этих симптомов вместе с поражением позвоночника, периферических суставов создает довольно пёструю клиническую картину и часто затрудняет диагностику.

- **ОСНОВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭТОЙ ПАТОЛОГИИ:**
- - ассиметричный моно-олигоартрит нижних конечностей (60-100%)
- - энтезит (56%)
- - сакроилеит и другие типы воспаления скелета (спондилит, атрит межпозвонковых, костовертебральных, краниоцервикальных суставов); боли в спине 53-80%, R-признаки сакроилеита 16-30%, поражения позвоночника 20%.
- - характерные системные проявления (увеит, конъюктивит 35%, поражения слизистых оболочек 16%, поражения мочеполовой системы 28%, поражения кишечника 4%, поражения сердца 8%).
- - отсутствие РФ (100%)
- - связь с носительством HLA-B27 (80-84%)
- Заболевание наиболее часто встречается у мужчин (62-88%) в возрасте от 16 до 23 лет.
- Предполагают, что НСА является ранней стадией какой-либо определенной формы серонегативного артрита, вариантом перекрестного синдрома или самостоятельным заболеванием неизвестной этиологии.

- Общими для всех спондилоартритов являются 11 следующих признаков:
- 1. Боль в позвоночнике воспалительного типа с явлениями утренней скованности
- 2. Постепенное начало болезни
- 3. Длительность боли более 3 месяцев
- 4. Ассиметричный артрит нижних конечностей
- 5. Перемежающаяся боль в ягодицах
- 6. Энтезопатии (боли спонтанные или при пальпации)
- 7. Сакроилеит, рентгенологически документированный:
- при 2-стороннем процессе-R-11 ст.
- при одностороннем процессе-R-111 ст.
- 8. Острый цервицит, уретрит
- 9. Псориаз
- 10. Острая диарея
- 11. Семейный анамнез

ПРИЗНАКИ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
Боли в спине воспалительного характера	Боли в спине (в момент наблюдения или в анамнезе), соответствующие по крайней мере 4 признакам: а) начало в возрасте до 65 лет; б) постепенное развитие; в) улучшение после физических упражнений; г) сочетание с утренней скованностью; д) длительность не менее 3 месяцев
Синовит	Ассиметричный артрит или артрит с поражеием нижних конечностей (в момент наблюдения или анамнезе)
Семейный анамнез	Наличие у родственников первой или второй степени родства одного из следующих признаков: а) анкилозирующий спондилит; б) псориаз; в) острый увеит; г) реактивный артрит; д) воспалительное заболевание кишечника
Псориаз	Наличие псориаза, диагносцированного врачом (в момент наблюдения или в анамнезе)

Воспалительное заболевание кишечника	Наличие болезни Крона или язвенного колита, диагносцированных врачом и подтвержденных рентгенологическим методом или колоноскопией (в момент обследования или в анамнезе)
Альтернирующие боли в крестце	Боли между правой и левой ягодицами (в момент обследования или в анамнезе). Спонтанные боли или болезненость при исследовании мест прикрепления Ахиллова сухожилия или подошвенной фасции
Острая диарея	Эпизоды диареи в течение месяца до развития артрита
Уретрит	Негонококковый уретрит или цервицит в течение месяца до развития артрита

Сакроилеит	Двусторонний 2-4 степеней или односторонний 3-4 степеней в соответствии со следующей рентгенологической оценкой: О-норма, 1 - возможный, 2 - миниимальный, 3 - умеренный, 4 - анкилоз

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ: системное **воспалительное заболевание позвоночника(спондилит) и крестцово-подвздошных сочленений(сакроилеит) , периферических суставов и энтезисов.**

- **распространенность в популяции до 0,5 %;**
- **чаще поражает подростков от 15 лет и мужчин в возрасте до 40 лет;**
- **ассоциация с антигеном HLA -B27 в 95% случаев;**
- **бремя болезни сопоставимо с ущербом от РА;**
- **поздняя диагностика;**
- **неудовлетворительные результаты лечения**

Патогенез АСА

2 гипотезы формирования заболевания:

- Феномен молекулярной мимикрии, основанной на сходстве белков HLA-B27 с эпитопами бактерий (klebsiella, Yersinia, Chlamydia trachomatis)-могут возникать аутоиммунные реакции с появлением антител и цитотоксических лимфоцитов.
- Аномалия сборки цепи белковой молекулы HLA-B27 с избыточным синтезом провоспалительных медиаторов.

- **ФОРМА:**
- ЦЕНТРАЛЬНАЯ (и/с, позвоночник, суставы грудной клетки)
- РИЗОМЕЛИЧЕСКАЯ (то же+т/б суставы)
- ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ (то же+суставы рук и ног)
- НЕПОЛНАЯ/абортивная/ (В-27+увеит и сакроилеит или 2-х-сторонний сакроилеит при исключении др. спондилоартритов)

Ранние критерии болезни Бехтерева

- 1.Боли постоянные в пояснично-крестцовом или грудном отделе позвоночника
- 2.Боли в ягодичной области с иррадиацией в ногу
- 3.Поражение тазобедренного или коленного сустава у молодых
- 4.Боли и припухлость в грудино-ключичном сочленении

- 5. Тугоподвижность в поясничном отделе (не менее 5 см)
- 6. Ирит, иридоциклит
- 7. Двусторонний сакроилеит
- 8. Увеличение СОЭ

МЫШЕЧНО-СКЕЛЕТНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АС

- Исчезновение поясничного лордоза с атрофией ягодичных мышц;
- Грудной гиперкифоз, уменьшение экскурсии грудной клетки, наклон туловища вниз и сгибание ног в коленных суставах;
- Резкое ограничение подвижности шейного отдела позвоночника;
- Поражение тазобедренных суставов;
- Раннее формирование двухстороннего сакроилеита;
- Энтезопатии;
- Возможность поражения периферических суставов.

Критерии поздней стадии болезни Бехтерева

- 1.Боли в позвоночнике
- 2. Нарушение осанки
- 3. Атрофия прямых мышц спины
- 4. Ограничение подвижности грудной клетки на уровне 4 грудного позвонка до 1-4 см
- 5. Анкилоз крестцово-подвздошного отдела
- 6. Синдесмофиты
- 7. Поражение суставов
- Поражение внутренних органов

Системные проявления

1. снижение массы тела,субфебрилитет,
2. лимфоаденопатия,
3. острый передний увеит,
4. аортит,
5. фиброз верхушек легких,
6. амилоидоз почек, кишечника,
7. положительные острофазовые реакции:СОЭ, СРБ, фибриноген,
8. HLA-B27 в 95% случаев,
9. серонегативность по РФ,
0. повышение IgA в крови.

КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНИ БЕХТЕРЕВА (ББ)

По течению ББ выделяют:

- медленно прогрессирующее
- медленно прогрессирующее с периодами обострения
- быстро прогрессирующее – за короткий срок приводит к полному анкилозу
- септический вариант, характеризующийся острым началом, проливными потами, ознобами, лихорадкой и быстрым проявлением висцеритов.

Стадии ББ:

- I – начальная, или ранняя:

умеренное ограничение движений в позвоночнике или в пораженных суставах;

Rg -изменения могут отсутствовать либо определяются нечеткость или неровность поверхности крестцово-подвздошных сочленений, очаги субхондрального остеосклероза, расширение суставных щелей;

- II – умеренное ограничение движений в позвоночнике или периферических суставах, сужение щелей крестцово-подвздошных сочленений или их частичное анкилозирование, сужение межпозвоночных суставных щелей или признаки анкилоза суставов позвоночника;

- **III – поздняя: значительное ограничение движений в позвоночнике или крупных суставах вследствие их анкилозирования, костный анкилоз крестцово-подвздошных сочленений, межпозвонковых и реберно-позвонковых суставов с наличием оссификации связочного аппарата.**

Три степени активности:

- I – минимальная: небольшая скованность и боли в позвоночнике и суставах конечностей по утрам, СОЭ до 20 мм/час, СРБ 6-12 мкмоль/л;
- II – умеренная: постоянные боли в позвоночнике и суставах, утренняя скованность – несколько часов, СОЭ до 40 мм/час, СРБ 12-24 мкмоль/л;
- III – выраженная: сильные постоянные боли в позвоночнике и суставах, скованность в течение всего дня, экссудативные изменения в суставах, субфебрильная температура, висцеральные проявления, СОЭ – более 40 мм/час, СРБ – больше 24 мкмоль/л.

Степени функциональной недостаточности суставов (ФНС):

- I – изменение физиологических изгибов позвоночника, ограничение подвижности позвоночника и суставов;
- II – значительное ограничение подвижности позвоночника и суставов, вследствие чего больной вынужден менять профессию (III группа инвалидности);
- III – анкилоз всех отделов позвоночника и тазобедренных суставов, вызывающий полную потерю трудоспособности (II группа инвалидности) либо невозможность самообслуживания (I группа инвалидности).

Псориатическая артропатия:

системное прогрессирующее заболевание,ассоциированное с псориазом,приводящее к развитию эрозивного артрита, остеолизису,множественным энтезитам и спондилло артриту.

Псориатическая артропатия

- Развивается у 23-30% больных псориазом
- Поражает мужчин и женщин в одинаковой степени
- Дебют заболевания в возрасте от 20 до 50 лет

Camisa C. *Handbook of Psoriasis*.1998: 7-34.

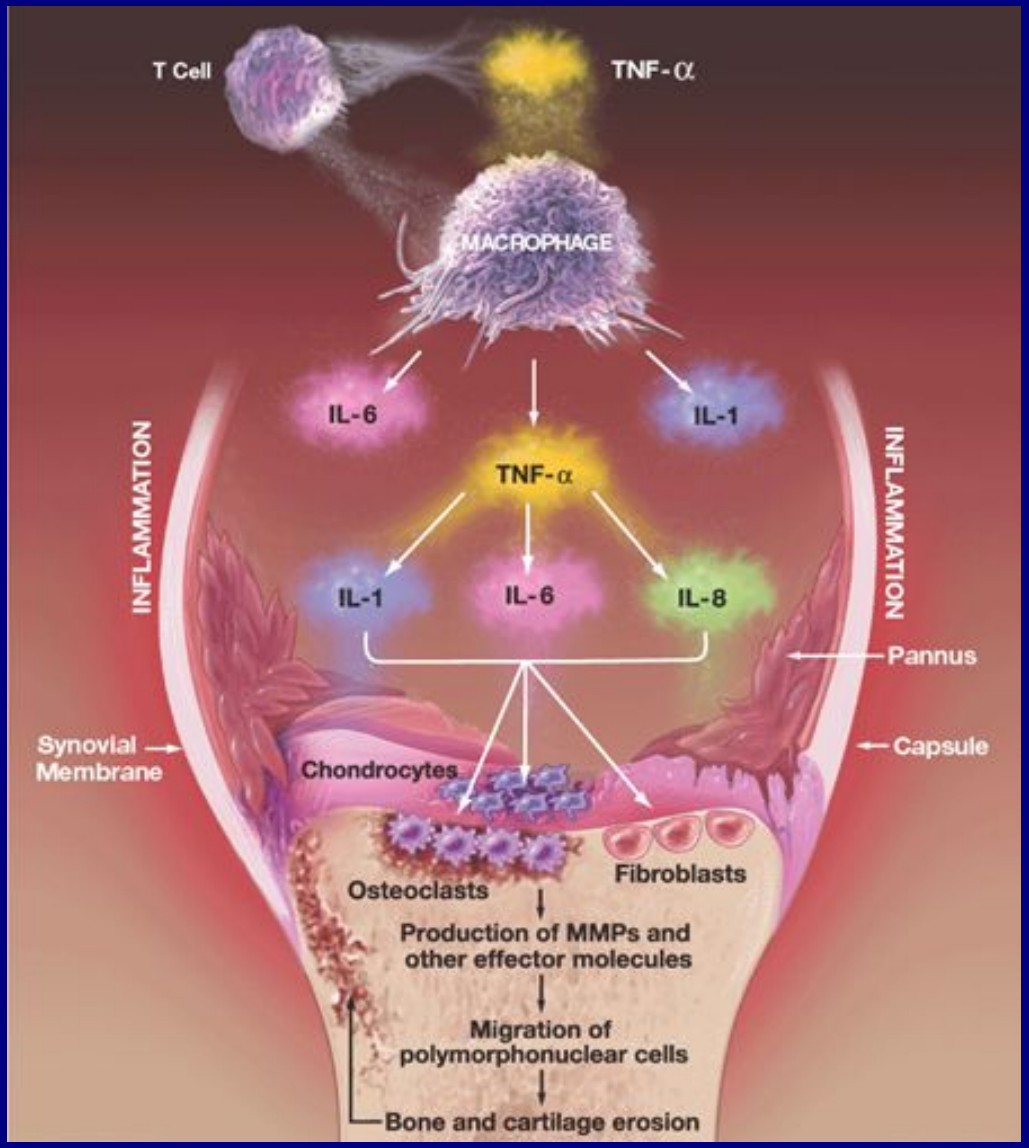
Псориатическая артропатия

Тяжелое инвалидизирующее заболевание

Этиология и патогенез Пс. артрита

- Этиология не известна:средовые факторы-травма, инфекция,нервно-физическая перегрузка.
- Заболевание возникает в результате сложных взаимодействий между генетическими и факторами внешней среды.
- HLA B27 с сакроилеитом,HLA DR4 при полиартикулярной форме
- Заболевание обусловлено нарушением Т клеточного иммунитета-основная роль отводиться ФНОа-ключевому провоспалительномуному цитокину.Кератоциты получают сигнал к усиленной прлиферации при высвобождении Т лимфоцитами проспалительных цитокинов.В самих пс. бляшках высокий уровеньФНОа.
- С высоким уровнем ФНОа связывают : лихорадку, энтезопатии,остеолиз,деструция суставов,ишемический некроз.

Патофизиология псориатической артропатии



Диагностический критерий псориатической артропатии

У 80% пациентов наблюдаются поражения ногтей

Поражения ногтей Являются диагностическим критерием артропатического псориаза на начальной стадии заболевания

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА (Mathies, 1974)

- Поражение дистальных межфаланговых суставов пальцев.
- Одновременное поражение пястно-фалангового (плюсне-фалангового), проксимального и дистального межфаланговых суставов, «осевое поражение».

- Поражение суставов стоп, в том числе большого пальца.
- Боли в пятках (подпяточный бурсит).

- Наличие псориатических бляшек на коже или типичное для псориаза изменение ногтей (подтверждается дерматологом).
- Псориаз у ближайших родственников.
- Отрицательные реакции на ревматоидный фактор.

- Характерные рентгенологические данные: остеолизис, периостальные наложения. Отсутствие эпифизарного остеопороза.
- Клинические (чаще рентгенологические) симптомы одностороннего сакроилеита.
- рентгенологические признаки спондилита – грубые паравертебральные оссификаты.

Классификация ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА (Бадокин В.В., 1995г)

Клиническая форма :

1. Тяжелая
2. Обычная
3. Злокачественная
4. Псориатический артрит в сочетании с:

- ДЗСТ
- Ревматизмом
- Болезнью Рейтера
- Подагрой

Клинико-анатомический вариант суставного синдрома:

- Дистальный
- Моноолигоартритический
- Полиартритический
- Остеолитический
- Спондилоартритический

Системные проявления:

- А. Без системных проявлений
- Б. С системными проявлениями:
- трофическими нарушениями, генерализованной
- амиотрофией, лимфаденопатией, кардитом,
- пороками сердца, неспецифическим реактивным
- гепатитом, циррозом печени, амилоидозом,
- диффузным гломерулонефритом, поражением
- глаз, неспецифическим уретритом, полиневритом,
- синдромом Рейно и т.д.

Цели лечения псориатической артропатии

- Облегчить боль и уменьшить воспаление
- Сохранить подвижность суставов
  - Агрессивная ранняя терапия для уменьшения вреда, наносимого ПсА и смертности
- Предотвратить прогрессию, включая
  - Повреждение тканей
  - Деформацию костей
- Контроль как кожных, так и суставных проявлений

Brockbank J et al. *Drugs.* 2002;62:2447.

Реактивные артриты

Определение

- Реактивные артриты – воспалительные, негнойные заболевания суставов, развивающиеся (не позже чем через 1 месяц после Chlamydia trachomatis- урогенитальные) или острой кишечной инфекции (Yersinia enterocolitica- энтероколитические)у носителей HLA-B27.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА

- Развитие заболевания у лиц молодого возраста (до 30 – 40 лет).
- Хронологическая связь с инфекцией.
- Начало артрита, как правило, острое.
- Моно-, олиго-, реже полиартикулярный тип поражения суставов.
- Асимметричный артрит.
- Преимущественное поражение суставов нижних конечностей.

Синдром Рейтера

- **Заболевание развивается у генетически предрасположенных лиц (носителей HLA – B27) и относится к группе спондилоартритов.**
- Выделяют:
  - **Урогенный, венерический (частота 4.6 на 100 тысяч населения);**
  - **Энтерогенный (частота 5.0 на 100 тысяч населения).**

- Нередко – поражение сухожильно – связочного аппарата и бурс (ахиллобурсит, подпяточный бурсит и пр.).
- Серонегативность по ревматоидному фактору.
- Относительно доброкачественное течение, нередко с полным обратным развитием суставного синдрома.

ПРИМЕЧАНИЕ: Реактивный артрит может быть дебютом болезни Рейтера, болезни Бехтерева, ревматоидного артрита и других заболеваний суставов.

Патогенез болезни Рейтера

- Основополагающий фактор-носительство HLA-B27(в 50-80%), повышается вероятность заболевания в 50 раз.
- Белок,продуцируемый этим геном,участвует в клеточных иммунных реакциях,являясь рецептором для бактерий,что способствует персистенции инфекции.
- Иммунный ответ направлен не только против инфекции,но и собственных тканей.
- Не адекватный генетический ответ CD4 Тклеток на инфекцию,недостаточная элиминация микробов и их антигенов из полости сустава(не эффективный иммунный ответ).

Chlamydia trachomatis

- Мелкие грам отрицательные микроорганизмы, приспособленные к внутриклеточному паразитированию, вызывающие трахому в развивающихся странах при плохих санитарно-гигиенических условиях.
- В развитых странах заболевание передается половым путем, встречается в 2-3 раза чаще,чем гонорея.Основной контигент-мужчины,в 20 раз чаще,чем женщины (предположение-HLA-B27 сцеплен с полом).
- Место взятия образца должно быть очищено от эксудата дополнительным ватным тампоном.
- Важно производить забор клеток,а не мукоидного секрета-тампон вести в уретру или шейку матки на 2-3см.,несколько раз повернуть и извлечь наружу(соскоб,а не мазок).
- Посев должен быть произведен в течение 1 дня после забора материала.

Идентификация триггерного микроорганизма (Chlamydia trachomatis)

- Микробиологический метод – перенос соскобов эпителия из уретры и цервикального канала на культуру клеток Мак-Коя.

- Иммунологический метод – определение антител (Ig A, Ig M, Ig G) к инфекционны агентам (ИФА) вспомогательное значение:
  - Ig M – острая стадия
  - Ig A – хроническое течение
  - Ig G – реинфекция(из за низкой иммуногенности)

- Определение антигенов хламидий посредством обработки материала соскобов моноклональными антителами, меченными флюорохромом (ПИФ).

Чувствительность метода – 95%.

- Амплификация фрагментов нуклеиновых кислот хламидий (ПЦР).

Для повышения достоверности результатов исследования – одновременное использование нескольких тест-систем у одного пациента.

Клинические проявления болезни Рейтера

- Негонококковый уретрит начинается через7-28дней после случайной половой связи,но не бывает таким острым, как при гонорее.Может сочетаться с гонореей(редко) и служить тригером.
- Через 1-1,5месяца- асиметричный артрит нижних конечностей-сосискообразная дефигурация пальцев стоп,прежде всего 1пальца, тарзит,гонит, тендиниты, бурситы,сакроилеит.
- Коньюнктивит,редко увеит.
- Важны :урологическое исследование-секрет предстательной железы; гинекологическое с мазками
- Внимание даже на небольшую лекоцитурию.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ БОЛЕЗНИ РЕЙТЕРА

1. Асимметричное поражение коленных, голеностопных, мелких суставов стоп и крестцово-подвздошного сочленения.
2. Уретрит, цистит, простатит.
3. Конъюнктивит.
4. Поверхностные эрозии языка.

Болезнь Рейтера ,продолжение

5. Баланит.
6. Кератодермия подошв.
7. Диарея в дебюте заболевания.
8. Лихорадка.

Для достоверного диагноза необходимо наличие “триады” - артрит, уретрит, конъюнктивит.

Варианты течения болезни Рейтера

- Острый-продолжительность 3 месяца;
- Подострое- от 3 до 6 месяцев;
- Затяжное течение-от 6 месяцев до1года;
- Хроническое-более 1 года в виде атипичного серонегативного артрита(20-30% случаев) .
- Рецидивы обьясняются: как реинфекцией,так и персистирующей инфекцией.
- Дифференциальный диагноз с гонококковым артритом: при котором НЕТ глазных симптомов, НЕТ поражения слизистой полости рта,половых органов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НЕКОТОРЫХ СПОНДИЛОАРТРОПАТИЙ

Признак	Болезнь Бехтерева	Псориатический артрит	Реактивные артриты
Пол	Преимущественно мужчины (90%)	Мужчины и женщины забо-левают одинаково часто	Преимущественно мужчины
Возраст	15-40	20-45	20-30
Начало	Постепенное	Постепенное	Острое
Течение	Медленно прогрессирующее	Медленно прогрессирующее (кроме тяжелых случаев)	Рецидивирующее
Поражение кожи и подкожно-жировой клетчатки	Не характерно	Псориатические бляшки	Кератодермия ладоней или подошв Псориазоподобная сыпь

Поражение слизистых оболочек	Не характерно	Стоматит глоссит	Стоматит
Сакроил-еит	Всегда двусторонний	Часто односторонний	односторонний
Поражение позвоночника	Все отделы	Часто поясн. отдел	Редко поясн. отдел
Пор-е глаз	Часто увеит, иридоциклит	Редко конъюнктивит	Часто конъюнктивит
Пор-е внутр. органов	Редко (сердце, аорта,	Редко (почки, сердце)	Часто уретрит, цистит

Благодарю за внимание !