

ГАЙНУЛЛИНА ГУЛИЯ РУСТАМОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВОВ И ЭНТЕЗИСОВ У
ПАЦИЕНТОВ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
КИШЕЧНИКА**

3.1.18 – внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2022

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:

Тарасова Лариса Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии медицинского факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова»

Барышева Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет»

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы" (ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ)

Защита состоится 15 ноября 2022 года в 9.00 на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 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 «___» _____ 2022 г.

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

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Одной из значимых проблем внутренних болезней является ведение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) - с язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК). Клиника ВЗК гетерогенна: поражение не ограничивается желудочно-кишечным трактом, до 50% пациентов имеют по крайней мере одно внекишечное проявление (ВКП), которое может проявиться до постановки диагноза ВЗК (Hedin C.R.H. et al., 2019). Вероятность развития ВКП повышается с увеличением продолжительности ВЗК и у пациентов, у которых уже имеется одно ВКП (Hedin C.R.H. et al., 2019). Среди ВКП наиболее часто встречаются поражения суставов (Hedin C.R.H. et al., 2019). Частота артропатий достигает 65% (Белоусова Е.А. и др., 2018). Спектр суставных поражений весьма широк: моно- и полиартриты крупных и мелких суставов, артралгии, анкилозирующий спондилит. Артрит наблюдают у 5–20% пациентов с ВЗК (5–14% при ЯК и 10–20% при БК) (Harbord M. et al., 2016). Артрит при ВЗК отличается незрозивным характером, он может предшествовать появлению кишечных симптомов, хотя чаще совпадает или проявляется после появления ВЗК (Harbord M. et al., 2016). Развитие суставного синдрома чаще констатируется при более тяжелом течении ВЗК и большей площади поражения желудочно-кишечного тракта, хотя не исключены варианты легкого течения ВЗК с ограниченным поражением кишечника (Vavricka S.R. et al., 2011).

Малоизученной формой поражения опорно-двигательной системы при ВЗК являются энтезопатии (Harbord M. et al., 2016). Распространенность воспалительных изменений энтезиса варьирует в исследованиях от 12,5% до 90% случаев (Cantini F. et al., 2017), что связано с различными способами и числом оцениваемых энтезитов. Вовлечение энтезисов при ВЗК часто недооценивается из-за преходящего характера клинических проявлений, а также малосимптомного характера поражения (Ureyen B.S. et al., 2018). Хронический энтезит может приводить к ограничению движений и структурным изменениям, включая эрозии кортикального слоя кости, кальцификацию мягких тканей и

оссификации пораженной зоны (Horton D.B. et al., 2012). Локализация энтезитов малоизучена, есть отдельные данные о поражении у пациентов с ВЗК сухожилия четырехглавой мышцы бедра (Bandinelli F. et al., 2011), собственной связки надколенника, ахиллова сухожилия (Rovisco J. et al., 2016). Клиническое исследование энтезисов обладает низкой чувствительностью, частота выявления энтезопатий только при физикальном обследовании составляет около 20% (Кузьмин Д.Б. и др., 2020). Ультразвуковое исследование (УЗИ) является более чувствительным методом выявления энтезита, позволяющим обнаружить субклиническое поражение энтезисов (Hsiao Y. и др., 2014). Визуализация васкуляризации при помощи доплерографии или SMI метода делает возможным оценить активность воспалительного процесса в энтезисе (Schett G. и др., 2017). В малочисленных исследованиях не было выявлено взаимосвязи между ультразвуковыми проявлениями энтезопатий и нозологией, тяжестью атаки и продолжительностью ВЗК (Cantini F. et al., 2017; Bandinelli F. et al., 2011).

В настоящее время имеются исследования по изучению частоты, патогенеза, локализации поражений суставов и единичные - по изучению частоты поражений энтезисов при ВЗК. Остается ряд нерешенных вопросов, среди которых комплексное изучение взаимосвязи течения ВЗК с поражением суставов и энтезисов, необходимое для ранней диагностики внекишечных поражений опорно-двигательного аппарата у пациентов с ВЗК.

Цель исследования

Изучить клинико-ультразвуковые особенности поражения суставов и энтезисов у пациентов с ВЗК для их своевременной диагностики.

Задачи исследования

1. Оценить клинические особенности поражения суставов и энтезисов у пациентов с ВЗК и их взаимосвязь с течением ВЗК.
2. Изучить частоту и локализацию поражений суставов и энтезисов у пациентов с ВЗК по данным их УЗИ.
3. Выявить связь течения ЯК и БК с данными ультразвукового обследования суставов и энтезисов.

4. Изучить показатели клинических и ультразвуковых индексов для оценки энтезопатий у пациентов с ВЗК.
5. Проанализировать взаимосвязь клинических особенностей ВЗК с ультразвуковыми характеристиками поражения суставов и энтезисов.

Научная новизна

У пациентов с ВЗК впервые проведено клиническое исследование с применением трех клинических индексов оценки энтезопатий (LEI, MASES и SPARCC) 46 энтезисов верхних и нижних конечностей, ультразвуковое обследование с применением доплерографии и SMI, трех ультразвуковых индексов оценки энтезопатий (GUESS, MASEI и BUSES) 68 энтезисов верхних и нижних конечностей. Впервые была определена связь клинических характеристик ВЗК с поражением суставов и энтезисов. У пациентов с ВЗК при наличии артралгии повышалась вероятность выявления синовитов с васкуляризацией – ОШ 4,89 (95% ДИ 1,5-15) и эрозий энтезисов – ОШ 3,37 (95% ДИ 1,18-9,65). При наличии артрита повышалась вероятность выявления всех синовитов – ОШ 18 (95% ДИ 2,26-149), синовитов с васкуляризацией – ОШ 22,5 (95% ДИ 5,62-90). При наличии ВКП повышалась вероятность выявления синовитов с васкуляризацией – ОШ 5,28 (95% ДИ 1,42-19,6) и эрозий энтезисов – ОШ 4,77 (95% ДИ 1,6-13,9).

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе работы была проанализирована взаимосвязь клинических характеристик ВЗК с поражением суставов и энтезисов. Выявлено, что с увеличением продолжительности заболевания, количества внекишечных проявлений, тяжести течения ВЗК чаще наблюдают поражение суставов и энтезисов. УЗИ с применением энергодопплера (ЭД) и SMI методик позволяет обнаружить субклиническое поражение суставов и энтезисов у пациентов с ВЗК. Проведенный анализ частоты и локализации поражений периферических суставов и энтезисов при ВЗК, их взаимосвязи с клиническими характеристиками заболевания и роли УЗИ в их диагностике позволяет расширить представление о данной патологии у пациентов с ВЗК, что может

помочь в ранней диагностике поражений опорно-двигательного аппарата при ведении пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1) У пациентов с ВЗК частота и характер поражения суставов и энтезисов сопоставимы при ЯК и БК, при этом ультразвуковые признаки синовитов и энтезитов встречаются достоверно чаще, чем клинические признаки артритов и болезненных энтезисов.
- 2) Увеличение количества внекишечных проявлений у пациентов с ВЗК повышает вероятность выявления поражения суставов и энтезисов при клиническом обследовании (артралгий, артритов, болезненных энтезисов при пальпации, индекса LEI) и УЗИ (синовитов, синовитов с васкуляризацией, остеофитов, индекса GUESS).
- 3) Отсутствие активности по ВЗК не исключает наличия воспалительных изменений в суставах и энтезисах. Артралгия может являться проявлением как поражения суставов, так и энтезисов.

Личное участие

Диссертантом самостоятельно проведены набор и включение всех пациентов в исследование, клиническое обследование 34 периферических суставов верхних и нижних конечностей и 46 энтезисов у каждого пациента. При личном участии диссертанта проведено УЗИ 14 периферических суставов верхних и нижних конечностей и 68 энтезисов у каждого пациента. Диссертантом подготовлен обзор существующей научной литературы по теме работы. Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных результатов наблюдения и их интерпретация. Формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов, практических рекомендаций принадлежит автору.

Внедрение результатов исследования:

Результаты исследования внедрены в работу консультативной поликлиники и отделения гастроэнтерологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»). Результаты научной деятельности используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Апробация и степень достоверности работы

Основные результаты диссертационной работы были доложены на XVIII Всероссийской Школе ревматологов им. академика В.А. Насоновой с международным участием «Секреты ревматологии в практике терапевта» (Москва, 2019), XIV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2019), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2020) – постерный доклад по материалам диссертации был удостоен диплома I степени, XIX Всероссийской Школе ревматологов им. академика В.А. Насоновой с международным участием «Ревматология: характер - системный» (Москва, 2020), Всероссийском конгрессе с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2021» (Санкт-Петербург, 2021) – устный доклад по материалам диссертации был удостоен диплома III степени, 17-м (онлайн, 2022) Конгрессе Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона (ECCO), V Всероссийской онлайн конференции с международным участием «Междисциплинарные проблемы в ревматологии» (Санкт-Петербург, 2022), 22-м (онлайн, 2022) Всемирном конгрессе по остеопорозу и остеоартрозу (WCO-IOF-ESCEO), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2022).

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации с темой «Разработка технологий здоровьесбережения пациентов с

иммуновоспалительными заболеваниями в период пандемии COVID-19» (НШ-4321.2022.3).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, 3 статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов по научной специальности, 6 публикаций в англоязычной литературе, 1 патент.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 106 страницах машинописи, содержит 35 рисунков и 16 таблиц, 2 клинических наблюдения; состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, описания результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 12 отечественных и 103 иностранных литературных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России в период с 2018 - 2022 гг. Проведение диссертационного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России от 29 января 2019 года.

Критерии включения: возраст от 18 до 50 лет, наличие установленного диагноза ЯК или БК, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст старше 50 лет, беременность и кормление грудью, отказ пациента от участия в исследовании.

В поперечное исследование были включены 95 пациентов с ВЗК: 55 (58%) из них с ЯК и 40 (42%) с БК. Диагнозы ЯК, БК устанавливались в соответствии с современными Российскими рекомендациями по соответствующей нозологической форме (Ивашкин В.Т. и др., 2017). Средний возраст пациентов с ЯК составил 32 (25;37) года, при БК – 32 (27;37) года. Средняя

продолжительность заболевания при ЯК была 48 (12;102) месяцев, у пациентов с БК – 42 (18;87) месяца. Группы были сопоставимы по возрасту, продолжительности заболевания, тяжести течения и тяжести атаки. Среди ВКП у 4 (4 %) пациентов с ВЗК наблюдали аксиальный спондилоартрит – у 1 (2%) человека с ЯК и 3 (7,5 %) пациентов с БК, у 7 (7,3%) наблюдали афтозный стоматит – у 3 (5%) человек с ЯК и 4 (10%) пациентов с БК, поражение кожи (гангренозная пиодермия, узловатая эритема) наблюдали у 6 (6%) – у 2 (4%) пациентов с ЯК и 4 (10%) пациентов с БК, поражение глаз (иридоциклит, увеит) было выявлено у 4 (10%) пациентов с БК, первичный склерозирующий холангит был выявлен у 4 (10%) пациентов с БК.

Обследование пациентов с ВЗК было основано на стандарте обследования пациентов с ЯК и БК. У каждого пациента проводилось клиническое обследование следующих 34 суставов: тазобедренных, коленных, голеностопных, плечевых, акромиально-ключичных, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых суставов кистей (ПЯФ), проксимальных межфаланговых суставов кистей (ПМФ) - всего было обследовано 3230 суставов. Также проводилось клиническое обследование 46 энтезисов верхних и нижних конечностей - всего было оценено 4370 энтезисов. По результатам оценки проводился подсчет количества болезненных энтезисов (0-46), а также подсчет энтезиальных индексов LEI (Leeds Enthesitis Index), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) и индекса SPARCC (Spondylarthritis Research Consortium of Canada). У каждого пациента проводилось УЗИ 14 суставов: тазобедренных, коленных, голеностопных, плечевых, акромиально-ключичных, локтевых, лучезапястных - всего было визуализировано 1330 суставов. Также проводилось УЗИ 68 энтезисов - всего было изучено 6460 энтезисов. Васкуляризацию оценивали в режиме ЭД и при помощи метода SMI (Superb Microvascular Imaging). По результатам УЗИ определялось число серошальных энтезитов (снижение эхогенности и утолщение энтезиса в серой шкале), число васкуляризированных энтезитов (число серошальных энтезитов с наличием васкуляризации), число энтезисов с эрозиями и число энтезисов с

энтезофитами, а также проводился расчет следующих ультразвуковых индексов оценки энтезопатий: GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System), MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index) и BUSES (Belgrade Ultrasound Enthesitis Score).

Статистическая обработка

Статистическая обработка проводилась в пакете прикладных программ "Statistica 10". Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро-Уилка. При статистической обработке данных исследования использовались методы описательной статистики. Для количественных данных, не имеющих нормального распределения, рассчитывалась медиана, первый и третий квартили (Me [Q1; Q3]).

При проведении статистической обработки полученных данных использовали непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни для сравнения количественных переменных в независимых группах, при сравнении качественных переменных применяли χ^2 и точный критерий Фишера).

С целью определения направления и силы связи между исследуемыми количественными признаками рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для определения отношения шансов (ОШ) была построена бинарная логистическая регрессия.

Результаты собственного исследования и их обсуждение

Из 95 пациентов с ВЗК боли в суставах на момент осмотра и/или в анамнезе отмечали 61 пациент (64 %), в том числе – 31 (56%) пациент с ЯК и 30 (75%) больных БК. При клиническом осмотре артрит был выявлен у 18 (19%) пациентов, из них у 8 (15 %) пациентов с ЯК, у 10 (25 %) пациентов с БК. Достоверных различий в количестве артралгий и артритов при клиническом осмотре между пациентами с ЯК и БК выявлено не было (рисунок 1).

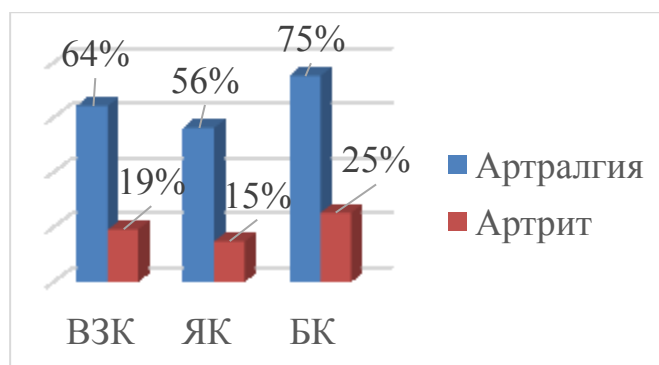


Рисунок 1 - Частота артралгий и артритов у пациентов с ВЗК, ЯК и БК

Пациенты чаще всего отмечали боли в коленных – 40 человек (42%) и локтевых суставах – 14 человек (15%). При клиническом осмотре наиболее часто были выявлены артриты коленных и лучезапястных суставов. Артриты коленных суставов были выявлены у 10 пациентов (11%). Артриты лучезапястных суставов были выявлены у 6 пациентов (6%).

Болезненность при пальпации энтезисов отмечали 49 пациентов (52%). Различий в числе болезненных энтезисов при клиническом осмотре между пациентами с ЯК и БК выявлено не было ($p=0,7$). Наиболее часто отмечали болезненность при пальпации переднемедиальной поверхности большеберцовой кости в проекции места прикрепления общего сухожилия портняжной, тонкой и полусухожильной мышц ("гусиная лапка") – у 38 пациентов (40%), медиального мыщелка бедренной кости – у 23 пациентов (24%) (рисунок 2).

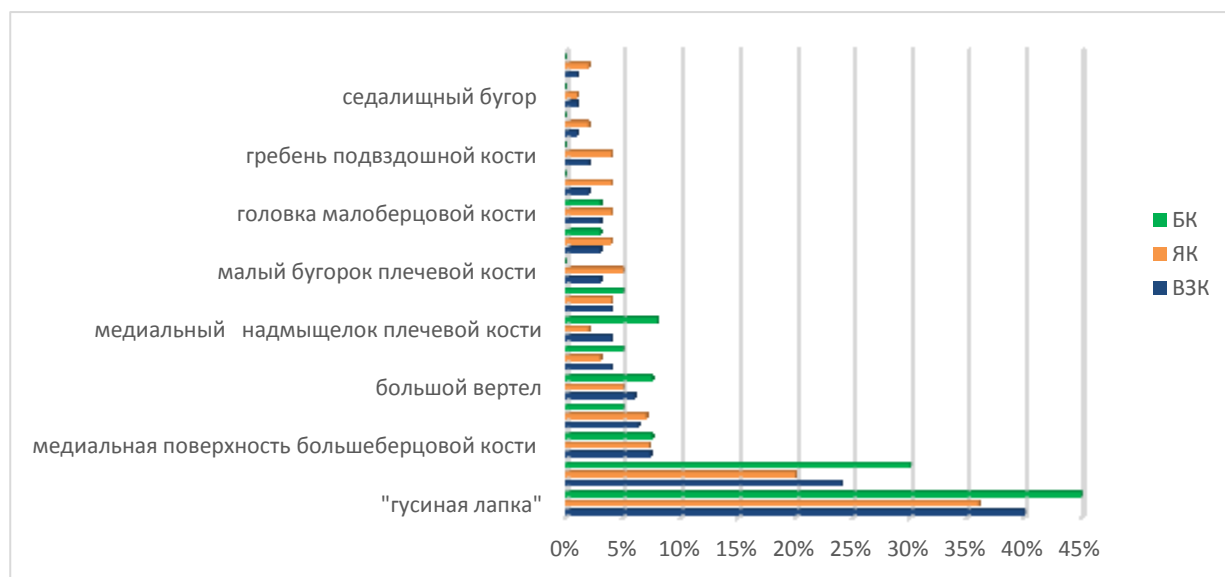


Рисунок 2 - Локализация болезненных энтезисов при клиническом осмотре

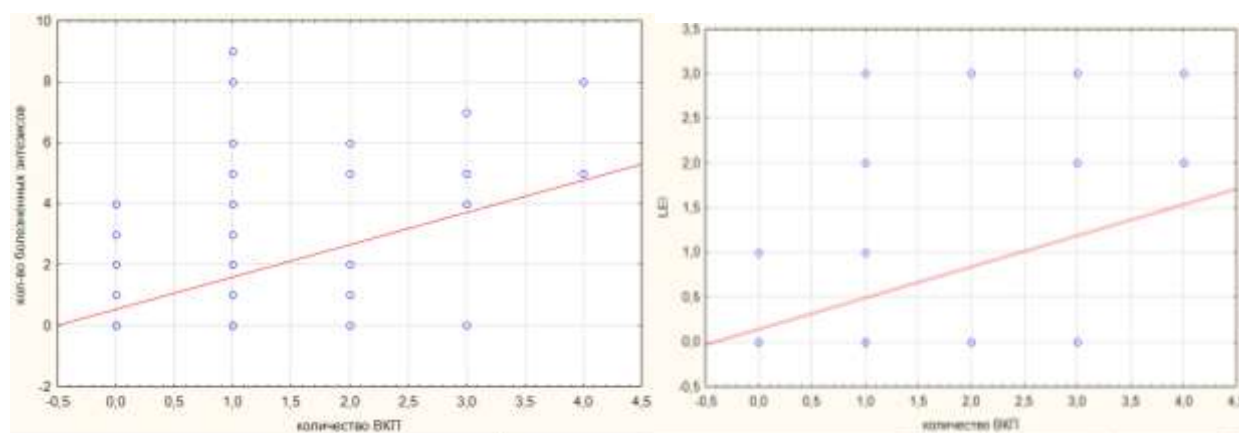
Среди 95 пациентов наиболее часто отмечали положительный (≥ 1) индекс LEI – у 26% больных, реже индекс SPARCC – у 18% и MASES – у 7 %.

При оценке взаимосвязи между клиническими характеристиками ВЗК и результатами клинического обследования суставов было выявлено, что с увеличением продолжительности ВЗК увеличивалось количество артралгий (SR=0,25; p=0,012). С увеличением количества ВКП чаще выявляли артралгии (SR=0,74; p=0,0001) и артриты (SR= 0,33; p=0,0009).

Такие характеристики ВЗК, как локализация воспаления в кишечнике, тяжесть атаки при ЯК и БК, лабораторная активность (уровни С-реактивного белка (СРБ), гемоглобина, общего белка) не были взаимосвязаны с клиническими проявлениями поражения суставов.

При оценке взаимосвязи между клиническими характеристиками ВЗК и данными клинического обследования энтезисов было выявлено, что с увеличением продолжительности заболевания чаще выявляли болезненные энтезисы при пальпации (SR= 0,24; p=0,017). С увеличением количества ВКП чаще выявляли болезненные энтезисы при пальпации (SR= 0,35; p=0,0004), а также был выше индекс LEI (SR= 0,2; p=0,04) (рисунок 3).

Аналогично, локализация воспаления в кишечнике, тяжесть атаки при ЯК и БК и лабораторная активность (уровни СРБ, гемоглобина, общего белка) не зависели от клинических проявлений поражения энтезисов.



А

Б

Рисунок 3 - Взаимосвязь ВКП с: А - количеством болезненных энтезисов при пальпации, Б - с индексом LEI

При наличии ВКП вероятность выявления болезненных при пальпации энтезисов повышалась в 5 раз – ОШ 5,04 (95% ДИ 1,85-13,7), а при наличии артралгий в 7 раз – ОШ 7,8 (95% ДИ 2,86-21) (таблица 1).

Таблица 1 - Взаимосвязь клинических характеристик ВЗК с результатами клинического осмотра энтезисов

Клинические характеристики	Болезненные энтезисы ОШ (95% ДИ)
Болезнь Крона	1,06 (0,46-2,43), p= 0,87
Язвенный колит	0,93 (0,41-2,14), p=0,87
Мужской пол	0,62 (0,27-1,41), p=0,25
Женский пол	1,6 (0,7-3,65), p= 0,25
Наличие внекишечных проявлений	5,04 (1,85-13,7), p=0,0006
Поражение кожи	5,11 (0,55-46), p= 0,09
Артралгии	7,8 (2,86-21), p=0,00001
Артрит	2,96 (0,94-9,25), p=0,04
Первичный склерозирующий холангит	0,93 (0,12-7,11), p=0,94
Аксиальный спондилоартрит	2,93 (0,28-30), p=0,32
Ремиссия	0,77 (0,23-2,55), p=0,67

Далее нами были проанализированы данные УЗИ суставов и энтезисов. По результатам УЗИ суставов синовиты были выявлены у 41 пациента (43 %): у 23 пациентов с ЯК (42 %) и 18 пациентов с БК (45%), в том числе синовиты с васкуляризацией – у 29 пациентов (31%): у 16 пациентов с ЯК (29 %) и у 13 пациентов с БК (32%). Частота всех синовитов и синовитов с васкуляризацией между пациентами с ЯК и БК не различалась ($p > 0,05$) (рисунок 4).

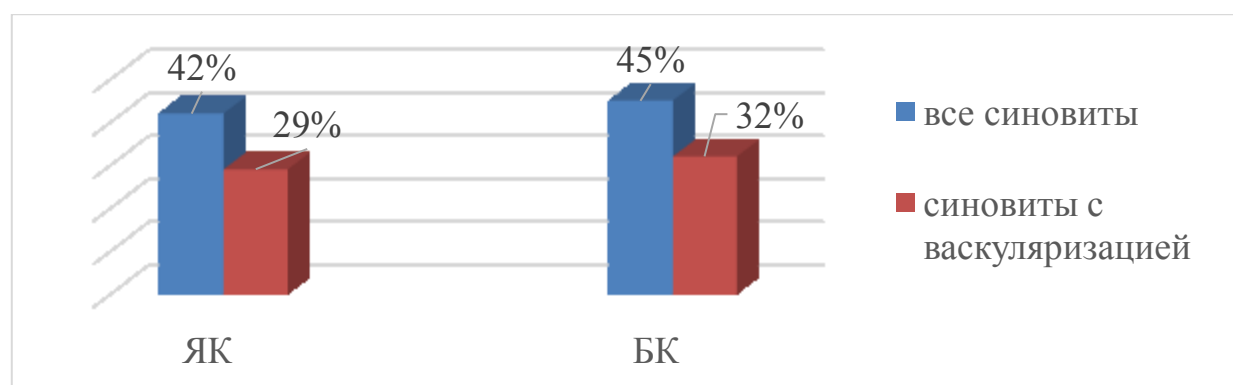


Рисунок 4 - Частота всех синовитов и синовитов с васкуляризацией у пациентов с ЯК и БК

Количество выявленных по данным УЗИ синовитов – у 41 пациента (43%) превышало количество клинически выявленных артритов - у 18 пациентов (19%) ($p=0,0005$) (рисунок 5).

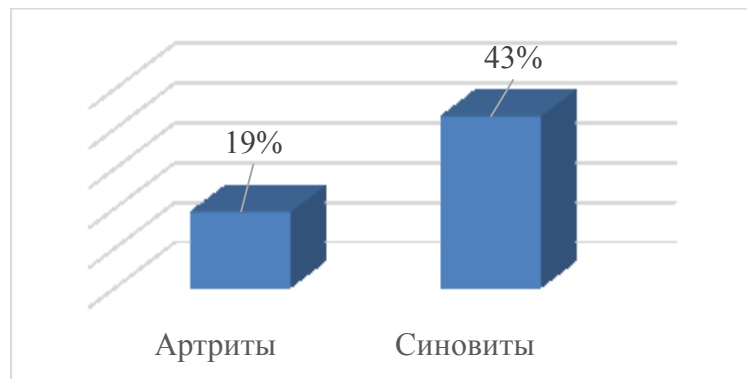


Рисунок 5 - Клинико-ультразвуковое сопоставление частоты поражения суставов

По результатам УЗИ энтезиты были обнаружены у 72 пациентов (76 %) с ВЗК, в том числе у 42 (76 %) пациентов с ЯК и у 30 (75 %) больных БК, при этом васкуляризированные энтезиты были выявлены у 35 пациентов (37 %): у 21 (38 %) пациента с ЯК и 14 (35 %) больных с БК. Все энтезиты и энтезиты с васкуляризацией чаще наблюдались в нижних конечностях ($p=0,00001$, $p=0,0001$ соответственно) (рисунки 6,7).



Рисунок 6 - Частота энтезитов верхних и нижних конечностей



Рисунок 7 - Частота энтезитов с васкуляризацией верхних и нижних конечностей

Количество выявленных по данным УЗИ энтезитов - у 72 пациентов (76%) превышало количество клинически болезненных при пальпации энтезисов – у 49 пациентов (52%) ($p=0,0008$) (рисунок 8).

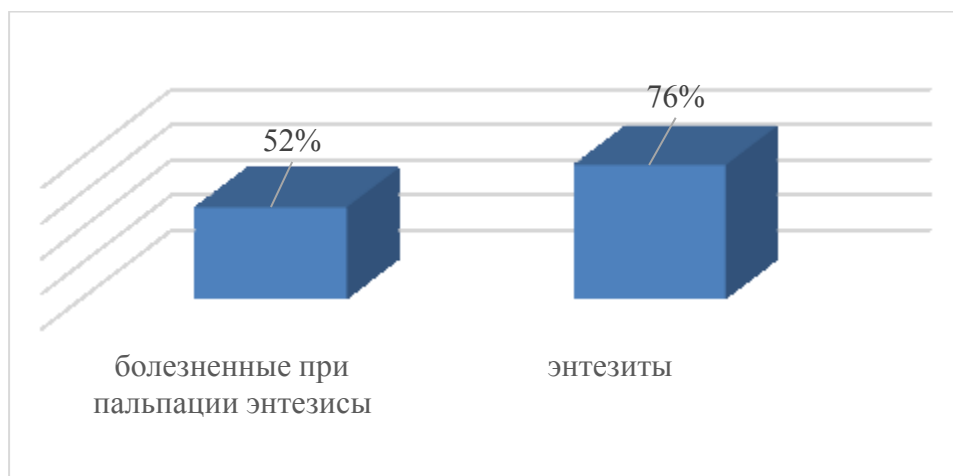


Рисунок 8 - Клинико-ультразвуковое сопоставление частоты поражения энтезисов

Эрозии определялись у 76 пациентов (80 %): у 43 больных (78 %) с ЯК и у 33 (82%) пациентов с БК. Энтезофиты были выявлены у 37 пациентов (39 %), из них у 20 (36 %) с ЯК и у 17 (43%) пациентов с БК. Достоверных различий в частоте поражения энтезисов между пациентами с разными нозологиями выявлено не было.

Среди 95 пациентов с ВЗК сонографический индекс GUESS был положительным у 47% пациентов, MASEI – у 40% и BUSES – у 54%.

Далее была проанализирована взаимосвязь между течением ЯК и БК и результатами УЗИ опорно-двигательного аппарата. Было выявлено, что при БК

с увеличением тяжести атаки (индекс Харви-Брэдшоу) чаще визуализировали синовиты ($SR=0,32$; $p=0,04$). При ЯК взаимосвязи между тяжестью атаки (индекс Мейо) и поражением суставов не было выявлено. Полученные различия могут быть объяснены использованными индексами для определения активности атаки, так индекс Харви-Брэдшоу при БК, в отличие от индекса Мейо при ЯК, включает в себя оценку ВКП и осложнений БК. Индекс Мейо основан только на кишечной активности атаки.

При ЯК у пациентов с тяжелым течением заболевания чаще выявляли энтезофиты, чем у пациентов с легким течением заболевания (1 [0;3,5], 0 [0;2], $p=0,04$). Индексы GUESS и BUSES также были выше при тяжелом течении ЯК, чем при легком течении (1,5 [0;3], 0 [0;0], $p=0,02$ и 1,5 [0;6], 0 [0;0], $p=0,03$ соответственно). При БК взаимосвязи тяжести течения заболевания с поражением энтезисов выявлено не было. Различия в поражении энтезисов между пациентами с тяжелым течением ЯК и БК можно объяснить различиями в лекарственной терапии. Пациенты со средним и тяжелым течением БК чаще находились на генно-инженерных биологических препаратах (ГИБП) по сравнению с пациентами ЯК (38% и 15% пациентов соответственно). Преимущественно в группе ГИБП применялись иФНОа, которые влияют на патологию энтезисов (Harbord M. et al., 2016). Статистически значимой взаимосвязи между тяжестью атаки, локализацией воспаления в кишечнике и УЗИ – признаками поражения энтезисов при ЯК и БК не было выявлено.

При анализе взаимосвязи между результатами ультразвукового обследования энтезисов и полученными значениями индексов LEI, MASES, SPARCC, GUESS, MASEI и BUSES было выявлено, что с увеличением числа энтезитов были выше индексы LEI ($SR= 0,54$; $p=0,001$), MASES ($SR= 0,42$; $p=0,002$), SPARCC ($SR= 0,54$; $p=0,002$), GUESS ($SR= 0,22$; $p=0,02$), BUSES ($SR= 0,32$; $p=0,001$). С увеличением числа энтезитов с васкуляризацией были выше индексы LEI ($SR= 0,24$; $p=0,017$), MASES ($SR= 0,34$; $p=0,002$), GUESS ($SR= 0,23$; $p=0,022$), MASEI ($SR= 0,32$; $p=0,001$), BUSES ($SR= 0,29$; $p=0,003$). С увеличением числа эрозий были выше индексы GUESS ($SR= 0,48$; $p=0,002$),

MASEI (SR= 0,49; p=0,001), BUSES (SR= 0,5; p=0,002), а с увеличением числа энтезофитов были выше индексы GUESS (SR= 0,75; p=0,001), MASEI (SR= 0,28; p=0,003), BUSES (SR= 0,57; p=0,002). Таким образом, воспалительные (гипоэхогенность энтезиса, утолщение энтезиса, наличие васкуляризации) изменения в энтезисах были взаимосвязаны с показателями как клинических (LEI, MASES, SPARCC), так и ультразвуковых индексов (GUESS, MASEI, BUSES). Структурные (эрозия, энтезофит) изменения были взаимосвязаны только с показателями ультразвуковых индексов.

Учитывая сопоставимые изменения клинических характеристик ЯК и БК и результатов УЗИ опорно-двигательного аппарата был проведен анализ клинико-ультразвуковых особенностей поражения суставов и энтезисов при ВЗК. С увеличением продолжительности заболевания чаще выявляли остеофиты (SR= 0,21; p=0,03), с увеличением количества ВКП чаще выявляли воспалительные изменения: синовиты в целом (SR= 0,23; p=0,027), синовиты с васкуляризацией (SR= 0,21; p=0,037), а также остеофиты (SR= 0,22; p=0,027).

При наличии ВКП, таких как поражение кожи, глаз, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), вероятность выявления синовитов с васкуляризацией повышалась в 5 раз – ОШ 5,28 (95% ДИ 1,42-19,6), при наличии артралгии в 4 раза – ОШ 4,89 (95% ДИ 1,5-15), при наличии клинически значимого артрита в 22 раза – ОШ 22,5 (95% ДИ 5,62-90). При наличии клинического артрита вероятность выявления синовитов повышалась в 18 раз – ОШ 18 (95% ДИ 2,26-149) (таблица 2).

Таблица 2 - Взаимосвязь клинических характеристик ВЗК с данными УЗИ суставов

Клинические характеристики	Синовиты с васкуляризацией ОШ (95% ДИ)	Все синовиты ОШ (95% ДИ)
Болезнь Крона	1,17 (0,48-2,86), p= 0,72	1,25 (0,54-2,88), p= 0,59
Язвенный колит	0,85 (0,34-2,08), p=0,72	0,8 (0,34-1,84), p=0,59
Мужской пол	0,94 (0,39-2,3), p=0,90	2,21 (0,95-5,1), p= 0,05
Женский пол	1,05 (0,43-2,55), p=0,9	0,45 (0,19-1,04), p=0,05

Продолжение таблицы 2

Клинические характеристики	Синовиты с васкуляризацией ОШ (95% ДИ)	Все синовиты ОШ (95% ДИ)
Наличие внекишечных проявлений	5,28 (1,42-19,6), p=0,003	1,81 (0,73-4,4), p=0,18
Артралгия	4,89 (1,5-15), p=0,002	1,15 (0,48-2,7), p=0,74
Артрит	22,5 (5,62-90), p=0,001	18 (2,26-149), p=0,00008
Ремиссия	0,64 (0,16-2,59), p=0,52	0,42 (0,12-1,42), p=0,15

При сравнении результатов проведенного УЗИ у 61 (64 %) пациента с артралгиями и 34 (36%) пациентов без болей в суставах было выявлено, что у пациентов с ВЗК с наличием артралгии синовиты с васкуляризацией встречаются чаще ($p=0,004$) (рисунок 9). Наличие артралгии не влияло на выявление синовитов без васкуляризации ($p=0,66$).

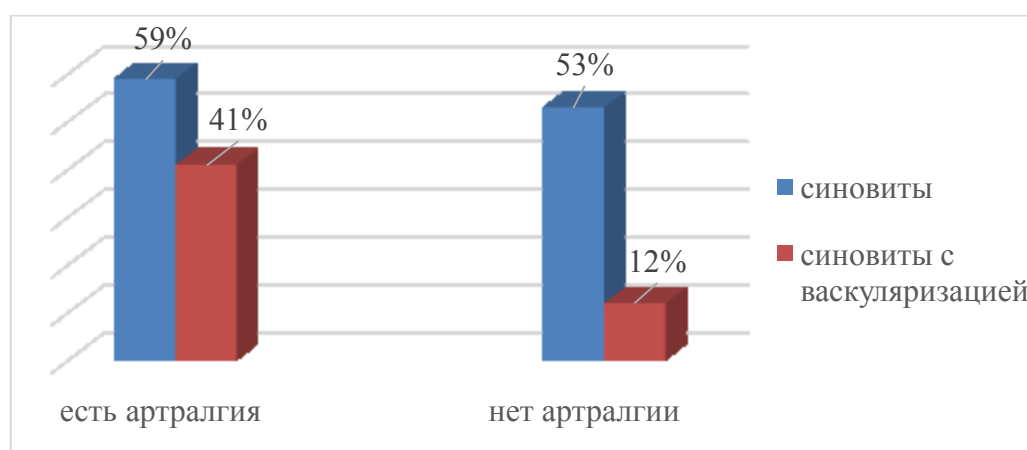


Рисунок 9 - Наличие всех синовитов и синовитов с васкуляризацией у пациентов с ВЗК с артралгией

При анализе взаимосвязи между клиническими характеристиками ВЗК и результатами УЗИ энтезисов оказалось, что с увеличением продолжительности заболевания чаще выявлялись энтезофиты ($SR=0,20$; $p=0,044$), с увеличением количества ВКП был выше индекс GUESS ($SR=0,28$; $p=0,004$), с увеличением количества артралгий чаще выявляли энтезиты ($SR=0,26$; $p=0,01$), с увеличением уровня СРБ чаще выявляли эрозии ($SR=0,25$; $p=0,01$).

При наличии ВКП, таких как поражение кожи, глаз, ПСХ, вероятность выявления эрозий энтезисов повышалась в 4 раза – ОШ 4,77 (95% ДИ 1,6-13,9).

При наличии артралгии повышалась вероятность выявления эрозий энтезисов – ОШ 3,37 (95% ДИ 1,18-9,65) (таблица 3).

Таблица 3 - Взаимосвязь клинических характеристик ВЗК с данными УЗИ энтезисов

Клинические характеристики	Энтезиты ОШ (95% ДИ)	Энтезиты с васкуляризацией ОШ (95% ДИ)	Эрозии ОШ (95% ДИ)	Энтезофиты ОШ (95% ДИ)
Болезнь Крона	1,07 (0,41-2,8), p= 0,87	1,14 (0,48-2,7), p= 0,7	1,31 (0,46-3,7), p= 0,6	1,29 (0,55-3,0), p= 0,54
Язвенный колит	0,92 (0,35-2,42), p=0,87	0,87 (0,36-2,05), p=0,75	0,76 (0,26-2,17), p=0,6	0,77 (0,33-1,79), p=0,54
Мужской пол	0,97 (0,37-2,5), p=0,95	0,51 (0,21-1,22), p= 0,12	1 (0,36-2,77), p=1	1,31 (0,56-3,04), p= 0,51
Женский пол	1,02 (0,39-2,65), p=0,95	1,93 (0,81-4,58), p=0,12	1 (0,36-2,77), p=1	0,76 (0,32-1,76), p=0,51
Наличие внекишечных проявлений	0,43 (0,16-1,17), p=0,09	0,59 (0,22-1,55), p=0,27	4,77 (1,6-13,9), p=0,003	2,43 (0,89-6,57), p=0,06
Артралгия	0,37 (0,14-1), p=0,05	0,64 (0,25-1,6), p=0,33	3,37 (1,18-9,65), p=0,02	1,77 (0,71-4,39), p=0,2
Артрит	0,87 (0,25-3,02), p=0,82	1,2 (0,4-3,62), p=0,73	5,18 (0,62-42), p=0,05	1,75 (0,61-4,98), p=0,28
Ремиссия	1,47 (0,4-5,4), p=0,56	0,92 (0,27-3,1), p=0,89	3,37 (0,39-28), p=0,19	0,97 (0,29-3,27), p=0,96

Количество пациентов с наличием болезненности энтезисов при пальпации и без болезненности было сопоставимо (49 (52 %) и 46 (48 %) соответственно). При этом у пациентов с пальпаторной болезненностью мест прикрепления все энтезиты и энтезиты с васкуляризацией встречались достоверно чаще (p=0,001; p=0,01) (рисунок 10).

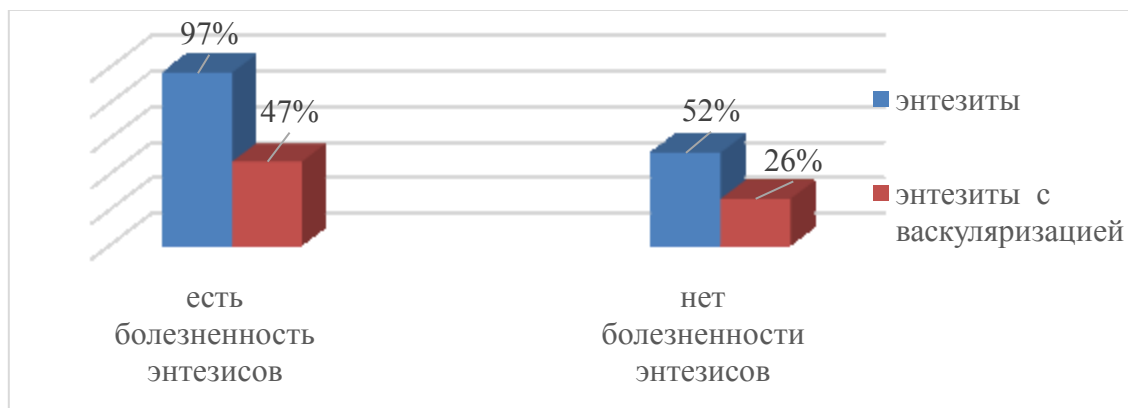


Рисунок 10 - Наличие всех энтезитов и энтезитов с васкуляризацией у пациентов с ВЗК с болезненностью энтезисов при пальпации

Таким образом, проведенное исследование позволило определить особенности течения ВЗК, которые взаимосвязаны с клинико-ультразвуковыми характеристиками поражения суставов и энтезисов (рисунок 11).



Рисунок 11 - Связь клинических характеристик ВЗК, ЯК и БК с поражением суставов и энтезисов

К ним относятся продолжительность заболевания, количество ВКП. Характер поражения суставов и энтезисов зависел от проводимой терапии ЯК и БК. Полученные результаты подтверждают субклиническое поражение суставов и энтезисов у пациентов с ВЗК, выявляемое при помощи УЗИ.

ВЫВОДЫ

1) У пациентов с ЯК и БК достоверных различий в частоте артралгий, артритов и болезненных энтезисов выявлено не было. С увеличением продолжительности заболевания чаще отмечались артралгии ($p < 0,05$), болезненность при пальпации энтезисов ($p < 0,05$). С увеличением количества внекишечных проявлений чаще выявлялись артралгии ($p < 0,05$), артриты ($p < 0,05$), болезненность при пальпации энтезисов ($p < 0,05$) и повышение индекса LEI ($p < 0,05$). При наличии внекишечных проявлений и артралгий вероятность выявления болезненных при пальпации энтезисов повышалась в 5 раз – ОШ 5,04 (95% ДИ 1,85-13,7) и в 7 раз – ОШ 7,8 (95% ДИ 2,86-21) соответственно.

2) У пациентов с ВЗК по данным УЗИ частота обнаружения синовитов и энтезитов была достоверно выше, чем при клиническом обследовании. Синовиты были выявлены у 43% пациентов, синовиты с васкуляризацией у 31% пациентов, энтезиты у 76 %, энтезиты с васкуляризацией у 37% пациентов, эрозии у 80% пациентов, энтезофиты у 39% пациентов. Энтезиты и энтезиты с васкуляризацией достоверно чаще наблюдались в нижних конечностях ($p=0,00001$, $p=0,0001$ соответственно).

3) У пациентов с БК с тяжестью атаки (индексом Харви-Брэдшоу) увеличивалось количество всех синовитов ($SR=0,32$; $p=0,04$); связи с поражением энтезисов не было. Взаимосвязи тяжести течения БК с поражением суставов и энтезисов выявлено не было. У пациентов с ЯК тяжесть атаки не влияла на поражение суставов и энтезисов. При тяжелом течении ЯК чаще выявляли энтезофиты, повышались индексы GUESS и BUSES.

4) У 26% пациентов с ВЗК был выявлен положительный клинический индекс оценки энтезопатий LEI, который включает пальпацию медиального мыщелка бедра – места прикрепления наиболее часто пораженной по результатам исследования медиальной коллатеральной связки коленного сустава.

5) У пациентов с ВЗК при наличии артралгии повышалась вероятность выявления синовитов с васкуляризацией – ОШ 4,89 (95% ДИ 1,5-15) и эрозий энтезисов – ОШ 3,37 (95% ДИ 1,18-9,65). При наличии артрита повышалась вероятность выявления синовитов с васкуляризацией – ОШ 22,5 (95% ДИ 5,62-90), синовитов – ОШ 18 (95% ДИ 2,26-149). При наличии ВКП повышалась вероятность выявления синовитов с васкуляризацией – ОШ 5,28 (95% ДИ 1,42-19,6) и эрозий энтезисов – ОШ 4,77 (95% ДИ 1,6-13,9).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) В связи с частым поражением суставов и энтезисов у пациентов с ВЗК, особенно при тяжелом течении заболевания, наличии внекишечных проявлений, артралгий, следует проводить клиническое и ультразвуковое обследование суставов и энтезисов.

2) Для клинической оценки воспалительных изменений в энтезисах наиболее эффективно применять индекс LEI, включающий пальпацию медиального мыщелка бедра.

3) При УЗИ суставов и энтезисов для выявления активности воспаления следует оценивать васкуляризацию при помощи ЭД или SMI методик.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективами дальнейшей разработки темы, посвященной проблеме поражения суставов и энтезисов у пациентов с ВЗК является определение диагностического подхода поражения суставов и энтезисов, а также персонализированная терапия с выбором оптимального лечения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Гайнуллина Г. Р. Энтезопатии при воспалительных заболеваниях кишечника / Г. Р. Гайнуллина, Э. Р. Кириллова, Д. И. Абдулганиева // Практическая медицина. — 2019. — № 17 (6). — С. 6-10.
2. Поражение суставов и периартикулярных тканей у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Г. Р. Гайнуллина, Э. Р. Кириллова, А. Х. Одинцова [и др.] // Практическая медицина. — 2021. — № 19 (4). — С. 75-78.
3. Клинико-ультразвуковые характеристики поражения энтезисов при воспалительных заболеваниях кишечника / Г. Р. Гайнуллина, Э. Р. Кириллова, А. Х. Одинцова, Д. И. Абдулганиева // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2021. — № 5 (6). — С. 385–390.
4. Патент № 2750274 Российская Федерация, МПК А61В 10/00 (2006.01), МПК А61В 8/00 (2006.01). Способ ультразвуковой оценки поражения сухожильно-связочного аппарата у пациентов с воспалительным заболеванием кишечника: № 2020118761: заявл. 29.05.2020: опубл. 25.06.2021 / Абдулганиева Д. И., Гайнуллина Г. Р., Кириллова Э. Р. – 16 с.
5. Энтезопатии при спондилоартритах / Д. И. Абдулганиева, И. Ф. Файрушина, Г. Р. Гайнуллина [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2021. — № 59 (3). — С. 316–325.
6. Gainullina G. Damage of musculoskeletal system in patient with ulcerative colitis / G. Gainullina, E. Kirillova, D. Abdulganieva // Book of abstracts. 30th EUROSON Congress of the EFSUMB/14th Scientific Congress of Polish Ultrasound Society for Ultrasound in Medicine. – Poznan, 2018. — P. 14.
7. Гайнуллина Г. Р. Оценка состояния периферических суставов и энтезисов у пациентов с язвенным колитом / Г. Р. Гайнуллина, Э. Р. Кириллова, Д. И. Абдулганиева // Сборник тезисов IV Евразийского конгресса ревматологов. Научно-практическая ревматология. — Москва, 2018. — № 56. — С. 43-44.

8. Гайнуллина Г. Р. Поражение костно-мышечной системы у пациентки с язвенным колитом / Г. Р. Гайнуллина // Сборник тезисов Всероссийского ревматологического форума молодых ученых «Междисциплинарный подход к аутоиммунным заболеваниям». — Москва, 2019. — С. 31-33.
9. Ultrasound examination of joints and periarticular tissues in patients with inflammatory bowel diseases / G. Gainullina, E. Kirillova, A. Odincova [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2020. — № 79 (1). — P.1835.
10. The relationship of periarticular tissues lesions and joints degenerative changes in patients with inflammatory bowel diseases / G. Gainullina, E. Kirillova, D. Abdulganieva [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. — 2021. — № 80 (1). — P. 1283-1284.
11. Возможности ультразвукового исследования при оценке поражения суставов и периартикулярных тканей у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Г. Р. Гайнуллина, Э. Р. Кириллова, А. Х. Одинцова, Д. И. Абдулганиева // Сборник тезисов XIV Национального конгресса терапевтов с международным участием. — Москва, 2019. — С. 119-120.
12. Сравнительная характеристика поражений суставов и периартикулярных тканей у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона / Г. Р. Гайнуллина, Э. Р. Кириллова, А.Х. Одинцова [и др.] // Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения». — Санкт-Петербург, 2020. — С. 59.
13. Взаимосвязь дегенеративных изменений суставов и поражений периартикулярных тканей у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по данным ультразвукового исследования / Г. Р. Гайнуллина, Э. Р. Кириллова, А. Х. Одинцова [и др.] // Сборник тезисов XV Национального конгресса терапевтов с международным участием. Приложение к журналу «Терапия». — Москва, 2020. — С. 105-106.
14. Клинические и ультразвуковые индексы оценки энтезопатий в диагностике поражений энтезисов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Г. Р. Гайнуллина, Э. Р. Кириллова, А. Х. Одинцова, Д. И. Абдулганиева // Сборник тезисов XVI Национального конгресса терапевтов. Посвящается 150-летию со дня рождения Д. Д. Плетнева. — Москва, 2021. — С. 101.
15. Особенности поражения энтезисов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Г. Р. Гайнуллина, Э. Р. Кириллова, А. Х. Одинцова, Д. И. Абдулганиева // Сборник тезисов всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2021». — Санкт-Петербург, 2021. — С. 46-47.
16. Enthesopathies in patients with inflammatory bowel diseases / G. Gainullina, D. Abdulganieva, E. Kirillova, A. Odintsova // *Journal of Crohn's and Colitis. Abstracts of the 17th Congress of ECCO*. — 2022. — №16 (1). — P. i266.
17. Usefulness of clinical and ultrasound indices to assess enthesitis lesions in patients with inflammatory bowel diseases / G. Gainullina, D. Abdulganieva, E. Kirillova, A. Odintsova // *Journal of Crohn's and Colitis. Abstracts of the 17th Congress of ECCO*. — 2022. — 16 (1). — P. i218.

18. Influence of secondary osteoarthritis on the state of entheses in patients with inflammatory bowel diseases / G. Gainullina, E. Kirillova, A. Odintsova, D. Abdulganieva // World congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases. Abstract book. — 2022. — P. 553.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АксСпА – аксиальный спондилоартрит

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВКП- внекишечное проявление

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ОШ– отношение шансов

ПЯФ – пястно-фаланговые суставы кистей

ПМФ – проксимальные межфаланговые суставы кистей

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭД – энергетический доплер

ЯК – язвенный колит

BUSES (Belgrade Ultrasound Enthesitis Score) – УЗ индекс оценки энтезопатии

GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System) – УЗ индекс оценки энтезопатии

LEI (Leeds Enthesitis Index) – клинический индекс оценки энтезита

MASEI (Madrid sonography enthesitis index) – УЗ индекс оценки энтезопатии

MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score) - клинический индекс оценки энтезита

SMI (Superb Microvascular Imaging) – метод визуализации микроциркуляторного русла

SPARCC (SpondyloArthritis Research Consortium of Canada) - клинический индекс оценки энтезита