НАО «Национальный медицинский университет
имени Төрегелді Шарманова»

УДК 579.61+578.7:616.721-002.77 На правах рукописи

АБУОВА АЙГЕРИМ СЕРИКОВНА

Оценка особенностей клинико-иммунологического статуса и микробиома полости рта у больных анкилозирующим спондилитом

8D10102 – Медицина

Диссертация на соискание ученой степени
доктора философии (PhD)

Научный консультант:
ассоциированный профессор,
PhD
НАО «Национальный
медицинский университет
имени Төрегелді
Шарманова»
Мейрамова Ә.М.

Научный консультант:
PhD, Associate Professor
at Nazarbayev University
School of Medicine
Kunz J.

Зарубежный консультант:
PhD, Maccabi Healthcare
Services,
Ashkelon, Israel Zueva
E.E.

Республика Казахстан
Астана, 2026 г

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ…… 3

ОПРЕДЕЛЕНИЯ……. 4

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ…… 5

ВВЕДЕНИЕ…… 10

1 ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И МИКРОБИОМА ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)……. 14

1.1 Эпидемиологические и медико-социальные аспекты анкилозирующего спондилита……..……. 14

1.2 Иммунопатогенетические механизмы развития анкилозирующего спондилита…….. 21

1.3 Клиническая семиотика анкилозирующего спондилита …….. 29

1.4 Состояние микробиома кишечника и ротовой полости у пациентов с анкилозирующим спондилитом …….. 34

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 40

2.1 Объекты исследования…… 40

2.2 Методы исследования……. 41

2.3 Статистические методы исследования…… … 45

2.4 Обработка данных секвенирования и биоинформационный анализ микробиома…….. 46

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ …… 48

3.1 Особенности клинического течения анкилозирующего спондилита у исследуемых больных…… 48

3.1.1 Особенности клинического течения АС в зависимости от статуса HLA-B27 у исследуемых больных ……. 48

3.1.2 Клиническое течение анкилозирующего спондилита в зависимости от пола…… 59

3.1.3 Качество жизни у пациентов с анкилозирующим спондилитом…… 71

3.2 Состояние иммунологического профиля у исследуемых больных с АС …… 71

3.3 Состояние микробиома ротовой полости у исследуемых пациентов с анкилозирующим спондилитом…….. 81

3.3.1 Сравнительный анализ микробиома ротовой полости исследуемых пациентов с анкилозирующим спондилитом и контрольной группой……. 86

3.3.2 Анализ микробиома ротовой полости у пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости от гена HLA-B27 и пола пациентов…….. 90

3.3.3 Анализ значимых метаболических путей микробиома ротовой полости исследуемых групп……. 90
3.4 Взаимосвязь иммунологического профиля пациентов с АС с клинико-лабораторными показателями и составом микробиома ротовой полости …….. 91
3.5 Клинические, иммунологические и микробиомные особенности у исследуемых пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне лечения…… 95
3.6 Прогнозирование осложнений у исследуемых пациентов с анкилозирующим спондилитом……. 100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……... 120
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ…… 124
ПРИЛОЖЕНИЕ А (авторские свидетельства)…… 142
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (акты внедрения)……..... 143
ПРИЛОЖЕНИЕ В (заключение) локального этического комитета 144
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (индексы активности заболевания и подвижности позвоночника) 145
ПРИЛОЖЕНИЕ Д (опросники качества жизни) 146
ПРИЛОЖЕНИЕ Е (протокол иммунологического исследования) ... 147
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж (протокол выделения ДНК микроорганизмов из слюны) 148
ПРИЛОЖЕНИЕ З (сравнительный анализ анамнестических данных исследуемых подгрупп в зависимости от получаемой терапии) 149

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Хельсинская декларация «Рекомендации для врачей, проводящих медико-биологическое исследование с участием людей» (принята в г. Хельсинки, 1964 г., пересмотрена в Токио, 1975 г.; г. Венеции, 1983 г.; Гонконге, 1989 г.).

Конституция Республики Казахстан, принятая на республиканском референдуме 15 марта 2026 года (введена в действие с 1 июля 2026 года).

Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI «О здоровье народа и системе здравоохранения» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 7 сентября 2026 года).

Закон РК «Об образовании»; «Об утверждении государственных общеобязательных стандартов и типовых профессиональных учебных программ по медицинским и фармацевтическим специальностям»

Приказ и.о. Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 31 июля 2015 года № 647;

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан от 31 октября 2018 года № 604.

Приложение 8.- «Правила присуждения ученых степеней и ученых званий» - Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан от 31 марта 2011 года № 127. - МС ISO 9000:2015.

Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь;- МС ISO 9001:2015.

Системы менеджмента качества. Требования;- МС ISO 27001:2013.

Системы менеджмента информационной безопасности. Требования;- МС ISO 26000:2012.

Руководство по социальной ответственности;- СУ-МУ А-О 1.

Стандарт университета. Общие требования к содержанию, изложению и оформлению документации интегрированной системы менеджмента; - СУ-МУ А-02.

Стандарт университета. Управление документацией;- СУ-МУ А-03.

Стандарт университета. Управление записями;- СУ-МУА-04.

Стандарт университета. Термины и определения.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Альфа-разнообразие - показатель внутрисредового биоразнообразия микробиома, характеризующий таксономическое богатство и равномерность распределения таксонов в пределах одного образца. Используется для оценки сложности и экосистемной устойчивости микробного сообщества.

Базисные противовоспалительные препараты - препараты, обладающие иммуномодулирующим действием, применяемые при аутоиммунных заболеваниях. Используются для снижения воспалительной активности и предотвращения прогрессирования заболевания.

Бета-разнообразие - показатель межсредового биоразнообразия, отражающий степень таксономических различий между микробными сообществами в различных образцах. Используется для оценки дисперсии, стратификации и пространственной неоднородности микробиоты.

Воспалительные заболевания кишечника - хронические аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как язвенный колит и болезнь Крона.

Генно-инженерные биологические препараты - биологические агенты, направленные на селективную блокаду ключевых молекул воспаления (например, TNF-α, IL-17, IL-23), применяемые при иммуновоспалительных заболеваниях.

Микробиом - совокупность всех микроорганизмов (бактерии, археи, вирусы, грибы), а также их генетического материала, обитающих в конкретной экологической нише (например, кишечник, полость рта, кожа). Является важным элементом иммунного гомеостаза и метаболической регуляции.

Нестероидные противовоспалительные препараты - фармакологическая группа, обладающая анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим действием.

Поздняя стадия АС - клиническая фаза анкилозирующего спондилита, характеризующаяся выраженным анкилозированием, скелетной деформацией, рентгенологическими изменениями и стойкими нарушениями подвижности.

Предсказанные метаболические пути - функциональные метаболические профили, реконструируемые на основе таксономического состава микробиома с использованием биоинформатических алгоритмов, таких как PICRUSt2. Аннотируются по базам KEGG, MetaCyc и др. и используются для оценки функционального потенциала микробного сообщества.

Развёрнутая стадия АС - стадия заболевания, сопровождающаяся развитием характерных клинических признаков, а также начальных рентгенологических изменений с признаками структурной перестройки позвоночного столба.

Ранняя стадия АС - наиболее начальная форма анкилозирующего спондилита, при которой отсутствуют рентгенологические признаки, но могут

выявляться воспалительные изменения в крестцово-подвздошных сочленениях по данным МРТ.

ASAS HI - стандартизированный опросник, разработанный Международным обществом по оценке итов для количественной оценки состояния здоровья и функционального ограничения у пациентов с аксиальным спондилитом

ASDAS - композитный индекс активности заболевания, включающий субъективные и объективные параметры, включая уровень С-реактивного белка. Используется для стратификации пациентов по степени активности АС и мониторинга терапии.

BASDAI - стандартизированный опросник, предназначенный для количественной оценки активности анкилозирующего спондилита. Включает шесть параметров, оцениваемых пациентом, включая боль в спине, утомляемость, энтезиты и утреннюю скованность.

BASFI - индекс, оценивающий функциональную ограниченность при анкилозирующем спондилите на основе десяти вопросов, касающихся повседневной физической активности пациента.

BASMI - комплексный индекс, включающий объективные измерения подвижности позвоночника и шеи. Используется для количественной оценки структурных и функциональных ограничений при анкилозирующем спондилите.

GWAS - методика популяционного анализа, направленная на выявление полиморфизмов в геноме, ассоциированных с предрасположенностью к различным заболеваниям.

HLA-B27 - аллель гена, кодирующего антиген главного комплекса гистосовместимости класса I. HLA-B27 играет центральную роль в патогенезе анкилозирующего спондилита и других серонегативных спондилитов.

MHC-I - белки клеточной поверхности, представленные на всех ядросодержащих клетках, участвующие в презентации антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитам.

OTU - оперативная таксономическая единица, используемая при анализе микробиома для кластеризации близкородственных последовательностей (обычно с порогом 97% сходства). Является условным аналогом «вида» в микробиологических исследованиях.

SF-36 - универсальный стандартизированный опросник, предназначенный для оценки качества жизни, связанного со здоровьем.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АД	- артериальное давление
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АС	- анкилозирующий спондилит
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
Антитела Ro/SSA	- антитела Роберт
Антитела La/SSB	- антитела Лэйн
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ	- индекс массы тела
ЛЭК	- локальный этический комитет
ОАК	- общий анализ крови
ОАМ	- общий анализ мочи
САД	- систолическое артериальное давление
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
СРБ	- С-реактивный белок
ЦМВ	- цитомегаловирус
ЧДД	- частота дыхательных движений
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЧБС	- число болезненных суставов
ЧПС	- число припухших суставов
ФК	- функциональный класс
ASAS HI	- опросник качества жизни Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index
ASDAS	- индекс активности заболевания Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	- индекс активности заболевания Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	- функциональный индекс подвижности позвоночника и суставов Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BASMI	- метрологический индекс подвижности позвоночника и суставов Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
CD28	- Cluster of Differentiation 28 - кластер дифференцировки 28
CD40	- Cluster of Differentiation 40 - кластер дифференцировки 40
EGF	- epidermal growth factor - эпидермальный фактор роста
FGF2	- fibroblast growth factor 2 - фактор роста фибробластов 2
FLT3L	- Fms-like tyrosine kinase 3 ligand - лиганд Flt3
Fractalkine	- хемокин фракталкин
G-CSF	- granulocyte colony-stimulating factor - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

GM-CSF - granulocyte-macrophage colony-stimulating factor - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

GROa - growth-regulated oncogene alpha - хемокин, онкоген альфа регулирующий рост

GWAS - genome-wide association study

HLA-B27 - Human Leukocyte Antigen B27 - антиген лейкоцитов человека подтип B27

IFNa2 - interferon alpha 2 - интерферон альфа 2

IFNy - interferon gamma - интерферон гамма

IL1a - interleukin 1 alpha - интерлейкин 1 альфа

IL1b - interleukin 1 beta - интерлейкин 1 бета

IL1RA - interleukin 1 receptor antagonist - антагонист рецептора интерлейкина 1

IL2 - interleukin 2 - интерлейкин 2

IL3 - interleukin 3 - интерлейкин 3

IL4 - interleukin 4 - интерлейкин 4

IL5 - interleukin 5 - интерлейкин 5

IL6 - interleukin 6 - интерлейкин 6

IL7 - interleukin 7 - интерлейкин 7

IL8 - interleukin 8 - интерлейкин 8

IL9 - interleukin 9 - интерлейкин 9

IL10 - interleukin 10 - интерлейкин 10

IL12(p40) - interleukin 12 subunit p40 - субъединица p40 интерлейкина 12

IL12(p70) - interleukin 12 subunit p70 - субъединица p70 интерлейкина 12

IL13 - interleukin 13 - интерлейкин 13

IL15 - interleukin 15 - интерлейкин 15

IL17A - interleukin 17A - интерлейкин 17A

IL17/IL25 - interleukin 17/interleukin 25 - интерлейкин 17/интерлейкин 25

IL17F - interleukin 17F - интерлейкин 17F

IL18 - interleukin 18 - интерлейкин 18

IL22 - interleukin 22 - интерлейкин 22

IL27 - interleukin 27 - интерлейкин 27

IP10 - interferon gamma-induced protein 10 - белок 10, индуцированный интерфероном гамма

MCP1 - monocyte chemoattractant protein 1 - моноцитарный хемоаттрактантный белок 1

MCP3 - monocyte chemoattractant protein 3 - моноцитарный хемоаттрактантный белок 3

M-CSF - macrophage colony-stimulating factor - макрофагальный колониестимулирующий фактор

MDC - macrophage-derived chemokine - хемокин, продуцируемый макрофагами

MIG	- monokine induced by gamma interferon - монокин, индуцированный интерфероном гамма
MIP1a	- macrophage inflammatory protein 1 alpha - воспалительный белок макрофагов 1 альфа
MIP1b	- macrophage inflammatory protein 1 beta - воспалительный белок макрофагов 1 бета
PDGF-AA	- platelet-derived growth factor AA - фактор роста, производный от тромбоцитов АА
PDGF-AB/BB	- platelet-derived growth factor AB/BB - фактор роста, производный от тромбоцитов АВ/ВВ
sCD40L	- soluble CD40 ligand - растворимый лиганд CD40
SF-36	- опросник качества жизни Short Form-36 Health Survey
TGFa	- transforming growth factor alpha - фактор трансформации роста альфа
TNFa	- tumor necrosis factor alpha - фактор некроза опухоли альфа
TNFb	- tumor necrosis factor beta - фактор некроза опухоли бета
VEGF-A	- vascular endothelial growth factor A - сосудистый эндотелиальный фактор роста А

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Анкилозирующий спондилит (АС) - хроническое, прогрессирующее воспалительное ревматическое заболевание, преимущественно поражающее осевой скелет с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов, а также других органов и систем.

Выявлено, что в мире частота анкилозирующего спондилита составляет 0,1-0,5% [1]. АС преимущественно выявляется у лиц мужского пола и поражает осевой скелет и илеосакральные сочленения [2]. Заболевание чаще всего дебютирует до 45 лет, когда пациенты находятся в наиболее трудоспособном возрасте, приводя к инвалидизации и значительному снижению качества жизни [3].

Этиология и патогенез анкилозирующего спондилита на современном этапе являются достаточно изученными. К основным факторам риска возникновения АС относят генетическую предрасположенность, инфекционные агенты и травматические воздействия [4]. В настоящее время в дополнение к этим трем факторам в этиологии АС также стали рассматривать состояние микробиома кишечника, связь которого с аутоиммунной патологией является объектом пристального внимания исследователей в данное время [5].

Немаловажное место в иммунопатогенезе АС занимает дисбаланс врождённого и адаптивного иммунного ответа с активацией оси IL-23/IL-17, повышенной продукцией TNF-α, IL-6, IL-17 и IL-22, что поддерживает хроническое воспаление в энтезисах и способствует патологической остеопролиферации. Накапливаются данные о том, что эти цитокиновые сдвиги тесно сопряжены с микробными сигналами слизистых барьеров [6].

Согласно данным Tavasolian et al. в патогенезе АС большую роль играет связь между микробиомом и иммунными клетками, что может быть использовано в качестве нового подхода к диагностике и терапии заболевания [7].

По данным систематического обзора 29 исследований по изменению микробиома кишечника у пациентов с АС, выполненным Wang L. et al в 2022 году у пациентов с анкилозирующим спондилитом выявлены достоверные различия состава микробиома кишечника по сравнению со здоровыми лицами [8]. Эти данные также подтверждаются результатами мета-анализа 92 исследований микробиома кишечника пациентов при ревматических заболеваниях, в котором наибольшее различие в состоянии микробиома кишечника отмечено именно у больных с диагнозом анкилозирующий спондилит, в частности согласно показателям β-разнообразия [5].

Кишечник, однако, не единственный слизистый барьер, вовлечённый в иммунопатогенез АС. Ротовая полость представляет собой ещё один важный резервуар микробиоты, способный влиять на системное воспаление и цитокиновый ответ. На сегодняшний день изучение микробиома ротовой

полости выявило значимые биомаркеры развития таких заболеваний как ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера, колоректальный рак и др [9]. В то время известны только 4 публикации по исследованию микробиома ротовой полости у пациентов с АС: Bisanz J. et al. (Австралия, 17 больных), Lv L. et al. (Китай, 37 больных), Gill T. et al. (США, 14 больных), Stoll M. et al. (США, 5 пациентов) [10-13]. Но нами не обнаружено подобных исследований на территории Центральноазиатского региона, что свидетельствует об актуальности данной темы.

Таким образом исследования в данном направлении имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволят получить объективную информацию о характере иммунопатологических нарушений при АС и могут стать важным инструментом для ранней диагностики, оценки активности, тяжести течения, прогноза болезни и эффективности проводимой терапии.

Цель исследования: оценить влияние состояния микробиома ротовой полости на клиническое течение и иммунологический профиль пациентов с анкилозирующим спондилитом.

Задачи исследования:

1. Проанализировать особенности клинического течения анкилозирующего спондилита в зависимости от HLA-B27 статуса и пола пациентов.
2. Оценить состояние иммунологического профиля и взаимосвязь иммунологических медиаторов с клинико-анамнестическими показателями у больных исследуемой группы.
3. Изучить состояние микробиома полости рта у больных с анкилозирующим спондилитом.
4. Изучить связь иммунологического профиля пациентов с АС с клинико-лабораторными показателями и составом микробиома ротовой полости.
5. Проанализировать клинические, иммунологические и микробиомные особенности у исследуемых пациентов в зависимости от проводимой терапии.
6. Разработать прогностические модели возможных осложнений анкилозирующего спондилита у исследуемых пациентов.

Научная новизна

Впервые изучено состояние микробиома полости рта пациентов с анкилозирующим спондилитом в Центрально-азиатском регионе.

Впервые в мире изучены особенности микробиома ротовой полости у пациентов с АС в зависимости от пола, HLA-B27 статуса и клинического течения заболевания.

Впервые в мире проведено исследование взаимосвязи иммунологического профиля и микробиома ротовой полости у исследуемых больных с анкилозирующим спондилитом.

Практическая значимость полученных результатов.

Полученные данные дополнили знания о фенотипических

особенностях анкилозирующего спондилита и роли иммунологических маркеров в этиопатогенезе АС (авторское свидетельство №43489 от 05.03.24г). Результаты исследования выявили новые микробиомные маркеры анкилозирующего спондилита и связанные с ними метаболические пути, были зарегистрированы в международной базе данных NCBI Sequence Read Archive (SRA) под номером доступа BioProject PRJNA1358013. Полученные результаты по прогнозированию течения АС с учетом микробиомных и иммунологических маркеров позволили рассчитать вероятности исхода у исследуемых больных (авторское свидетельство №43485 от 05.03.2024г).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У пациентов с анкилозирующим спондилитом с положительным HLA-B27 статусом и у пациентов мужского пола вне зависимости от статуса HLA-B27 клиническое течение заболевания характеризовалось ранним дебютом, проявлениями сакроилеита IV стадии НФС 3 стадии. При исследовании иммунного статуса пациентов с анкилозирующим спондилитом с HLA-B27-положительным статусом отмечается достоверное увеличение уровня цитокина IL-17A, в HLA-B27-негативной группе - фактора GM-CSF, у мужчин (вне зависимости от статуса HLA-B27) - достоверное увеличение факторов EGF и M-CSF.
2. Межвыборочное разнообразие микробиома полости рта у больных с анкилозирующим спондилитом достоверно отличается по индексу unweighted UniFrac и характеризуется повышением количества Actinobacteria больше чем в 2 раза на всех таксономических уровнях вплоть до видового. Микробиом HLA-B27 положительных пациентов, как мужского, так и женского пола, также характеризуется достоверным обогащением бактерий рода Stomatobaculum и Neisseria oralis, у больных мужского пола отмечается статистически значимое увеличение обилия бактерии порядков Propionibacteriales и Absconditabacteriales (SR1), а у больных женского пола - бактерий родов Rothia и Actinobacillus (LEfSe, LDA > 2,0, $p < 0,05$).
3. У пациентов с анкилозирующим спондилитом, принимающих синтетические базисные противовоспалительные препараты, отмечается значимое увеличение относительной численности бактерий вида Oribacterium sinus и рода Kingella sp. и повышение провоспалительных маркеров G-CSF и IL-17F. У пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию, наблюдается достоверное увеличение бактерий порядка Coriobacteriales и повышение цитокина IL-5.

Апробация работы. Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры внутренних болезней №2 НАО «Медицинский университет Астана», протокол №12А от 23 июня 2025 года.

Результаты работы представлены:

1) Национальный форум лабораторной медицины и научно-практическая конференция с международным участием

«Современные тренды в лабораторной медицине для клинической практики», Астана, 21-22 сентября 2023 г.

Публикации по теме диссертации. Основные результаты исследования опубликованы в восьми изданиях, в том числе в 3 изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки РК, 3 (три) в международных научных изданиях, входящих в международную рецензируемую базу данных с квартилем Q1 (93 процентилем), Q3 (41 процентилем), Q4 (24 процентилем), 1 тезис в материалах конференций. Получены 2 авторских свидетельства (Приложение А).

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения. Результаты данного исследования апробированы и внедрены в лечебно-диагностическом центре ГКП на ПХВ ГМБ №2, г. Астана (Приложение Б).

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 150 страниц, состоит из введения; обзора литературы; разделы по материалам и методам; основной части, содержащей три раздела из результатов собственных исследований; заключения; выводов; списка использованной литературы, включающей 150 источников: 143 источников на английском и 7 источников на русском языке. Текст диссертации иллюстрирован 15 таблицами и 57 рисунками.

ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И МИКРОБИОМА ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1. Эпидемиологические и медико-социальные аспекты анкилозирующего спондилита

Анкилозирующий спондилит (АС) это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, с редкой частотой в популяции. Заболевание встречается у представителей различных рас и в разных географических регионах мира, а его распространенность на 10 000 человек колеблется от 2 до 37 случаев [1,12,13]. Однако, в некоторых популяциях данная патология наблюдается значительно чаще, что, вероятно, связано с генетической предрасположенностью, в частности с частотой встречаемости гена HLA-B27 [14].

Наименьшие показатели распространённости анкилозирующего спондилита зарегистрированы на африканском континенте: частота заболевания около 2 случаев на 10 000 человек наблюдается в странах центральноафриканского региона и странах Южной Африки. В целом, усреднённый показатель распространённости АС на африканском континенте составляет 7 случаев на 10 000 человек [15-17].

Наибольшая распространенность АС зафиксирована в северных регионах Канады, Аляске и Чукотке - до 60 случаев на 10 000 человек согласно исследованию распространенности серонегативных спондилитов у коренных народов Севера [14]. В целом, в странах Северной Америки средняя распространенность составляет 32 случая на 10 000 человек: 11 в США и 19
- в Канаде [14,15,18,19]. По данным систематического обзора Dean L.E. и соавт., средняя распространенность болезни в европейском континенте составляет 24 случая на 10 000 человек, при этом самые низкие показатели зарегистрированы в Дании (6), Польше (8) и Литве (9) [15,20,21], а самые высокие в Германии (32), Италии (36), Франции (43), Турции (44) [22-27]. В латиноамериканском регионе она варьирует от 2 до 12 случаев в отдельных странах, средняя распространенность составляет 10 на 10 000 человек согласно данным Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases (COPCoRD) [28-30]. В Азии показатель распространенности составляет 17 случаев на 10 000, где наибольшие значения характерны для Восточной Азии - 16, Юго-Восточной и Южной - 7 [1,15]. В разрезе стран, высокий показатель зарегистрирован в КНДР (29 случаев на 10 000), низкий в Южной Корее (5), и один из самых низких - в Японии (3) [31-35].

В странах СНГ распространенность в Российской Федерации составляет 5 случаев на 10 000 по официальной статистике, однако, согласно данным Эрдеса С. и соавторами, экстраполяция результатов эпидемиологического исследования свидетельствует, что реальный уровень распространенности составляет не менее 10 на 10 000 [36]. В других странах СНГ достоверных данных в литературе не найдено. В Казахстане, по данным официальной статистики на 2018 год,

зарегистрировано 3175 больных АС, что соответствует распространенности 1,7 на 10 000 [37].

Информация о различиях в распространённости АС между городскими и сельскими регионами остаётся неоднородной. Тем не менее, согласно эпидемиологическим исследованиям заболевание значительно чаще встречается среди сельского населения по сравнению с жителями городов. Это может быть связано с рядом факторов, включая генетические особенности популяций, характер физической активности и доступ к медицинской помощи [1].

Дополнительные данные подтверждают влияние места проживания не только на распространённость, но и на течение заболевания. В исследовании из Великобритании, основанном на данных BSRBR-AS (Британского регистра биологических препаратов для АС), отмечено, что пациенты из сельской местности чаще заняты на физически тяжёлой работе и сообщают о более выраженном влиянии заболевания на трудоспособность, несмотря на сопоставимую клиническую эффективность терапии между группами. При этом сельские пациенты чаще испытывают снижение производительности труда и общее ухудшение качества жизни [38].

В эпидемиологическом исследовании в Таиланде установлено, что уровень зарегистрированных случаев АС выше в северо-восточных и южных провинциях по сравнению с городскими районами. Это объясняется не только генетическими факторами, но и ограниченным доступом к качественной диагностике в сельских регионах, включая недостаточное использование электронных медицинских записей и кодирования диагнозов [39].

Аналогично, в странах Африки данные о распространенности АС крайне ограничены, особенно в сельских районах. Согласно обзору, в одном из немногих исследований в сельской Южной Африке частота АС составила всего 0,1%, что, вероятно, отражает как низкую выявляемость заболевания, так и недостаточный доступ к ревматологической помощи [16,40].

Эти данные подчёркивают важность географического и социально-экономического контекста при оценке истинной распространенности АС. Пациенты из сельской местности могут сталкиваться с задержками диагностики, повышенной инвалидизацией, худшими условиями труда и ограниченным доступом к специализированной помощи. Это требует адаптированных стратегий диагностики, поддержки и лечения, направленных на выравнивание медицинской помощи вне зависимости от региона проживания. Данные о различиях распространенности между сельскими и городскими районами разнородны, однако согласно мета-анализу Stolwijk C. и соавт., распространенность в сельской местности значительно выше [12].

Гендерные различия. Долгое время анкилозирующий спондилит рассматривался преимущественно как мужское заболевание, что отражалось в соотношении мужчин и женщин 3:1. Однако современные данные свидетельствуют об увеличении доли женщин среди диагностированных пациентов с АС, что, вероятно, связано с улучшением диагностических подходов и признанием атипичных проявлений болезни у женщин [41].

Исследование, проведенное среди членов Немецкого общества пациентов с АС, показало, что доля женщин среди пациентов увеличилась с 10% в 1960-х годах до 46% в 1990-х, что указывает на исторически низкая выявляемость анкилозирующего спондилита у женщин [42]. Исследования показывают, что у женщин задержка в постановке диагноза встречается чаще и продолжительнее и в среднем составляет 8,8 лет у женщин по сравнению с 6,5 годами у мужчин (Zhao SS et al., 2020).

В клиническом течении заболевания так же отмечаются особенности, вызванные гендерным различием. Так, у женщин чаще выявляются внесуставные проявления, особенно энтезиты, и менее выраженные рентгенологические изменения [43]. Сообщается о более высокой болевой нагрузке и активности заболевания у пациентов женского полна, особенно в шейной и тазовой области, при этом у мужчин чаще выявляются тяжелые изменения на рентгенограммах [32,33]. У женщин с АС наблюдается повышенная потребность в назначении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), как по частоте применения, так и по дозировке, что, вероятно, обусловлено более выраженной субъективной болью и повышенной активностью заболевания [44].

Согласно некоторым исследованиям, женщины хуже отвечают на терапию ингибиторами TNF-α, особенно в случае сопутствующего фибромиалгического синдрома [45].

Возрастные особенности. Согласно эпидемиологическим данным, наибольшая доля пациентов с установленным диагнозом АС приходится на возрастную группу 40-50 лет, далее следуют когорты 50-60 лет и 30-40 лет [12]. Несмотря на это, многочисленные исследования указывают на то, что дебют заболевания происходит значительно раньше - в возрасте до 40 лет, нередко в третьем десятилетии жизни, что характерно для аксиальных спондилитов [15,46-48].

Такое расхождение между возрастом начала заболевания и возрастом постановки диагноза объясняется феноменом диагностической задержки, характерной для данной нозологии. Средняя продолжительность задержки в постановке диагноза, по данным различных когортных исследований, составляет 5-10 лет, и во многих случаях заболевание остаётся нераспознанным до формирования необратимых структурных изменений позвоночника и развития стойкой функциональной недостаточности [46,49,50].

Это обусловлено особенностями клинической манифестации анкилозирующего спондилита, характеризующегося постепенным началом и неспецифичностью первичных симптомов, преимущественно в виде хронической боли в нижней части спины воспалительного характера. Такая боль, как правило, развивается до 40-летнего возраста, усиливается в покое, особенно в ночные часы и по утрам, и сопровождается утренней скованностью. Однако ввиду отсутствия ярких рентгенологических изменений на ранних стадиях заболевания и молодого возраста пациентов, данные симптомы нередко ошибочно интерпретируются как проявления механической или дегенеративной

патологии позвоночника [51].

Существенным диагностическим затруднением является и то, что типичные признаки сакроилеита, являющегося одним из основных критериев верификации АС, формируются постепенно, а выявляемость их на рентгенограммах соответствует II стадии и выше. На ранних стадиях заболевания рентгенография обладает низкой чувствительностью, что обуславливает недостаточность традиционного визуализирующего подхода к диагностике [50].

Дополнительным препятствием на пути к своевременному выявлению заболевания выступает его относительно редкая распространённость в общей популяции, что в совокупности с недостаточной информированностью врачей первичного звена о современных критериях воспалительной боли в спине и подходах к раннему скринингу аксиального спондилита ведёт к систематической диагностической задержке [46].

Структура смертности. Анкилозирующий спондилит ассоциируется с повышенной общей смертностью по сравнению с общей популяцией. Согласно систематическому обзору и мета-анализу Chaudhary N. и соавторов , пациенты с АС имеют в 1,64 раза более высокий риск смерти от всех причин (95% ДИ: 1,49-1,80), при этом мужчины и женщины демонстрируют повышенные показатели смертности [52].

Повышенная смертность при анкилозирующем спондилите обусловлена множеством факторов, включая сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, инфекционные осложнения, а также задержку в диагностике и недостаточный контроль воспаления [52-54].

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти у пациентов с АС. Исследования показали, что риск смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с АС увеличен на 35% по сравнению с общей популяцией [52]. Факторы, способствующие этому риску, включают хроническое системное воспаление, повышенные уровни С-реактивного белка (CRP), а также сопутствующие состояния, такие как артериальная гипертензия, гиперлипидемия и ожирение [41,55].

Онкологические заболевания занимают второе место среди причин смерти у пациентов с АС. Систематический обзор и мета-анализ Deng C и соавторов выявили, что у пациентов с АС риск развития злокачественных новообразований увеличен на 14% по сравнению с общей популяцией [56]. Наиболее часто встречаются гематологические опухоли, такие как множественная миелома и лимфомы, а также опухоли пищеварительной системы [57-59]. Однако географические различия влияют на распространённость определённых типов рака, что подчёркивает необходимость дальнейших исследований в различных популяциях [52,57,60].

Инфекционные заболевания, особенно пневмония и сепсис, являются третьей по частоте причиной смерти у пациентов с АС [53,54]. Факторы, способствующие повышенному риску инфекций, включают иммуносупрессивную терапию, высокую активность заболевания и повышенные

уровни СРБ [53,61]. Кроме того, пациенты с АС, не получающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), демонстрируют более высокий риск смертности, что может быть связано с недостаточным контролем воспаления [54].

Наряду с вышеуказанными причинами, определённые факторы ассоциируются с повышенной смертностью у пациентов с АС. Задержка в постановке диагноза - каждый дополнительный год задержки увеличивает риск смерти на 5% [54]. Повышенные уровни СРБ ассоциируются с увеличением риска смерти в 2,68 раза [57] .Трудоспособность пациенты с АС, потерявшие трудоспособность, имеют в 3,65 раза более высокий риск смерти [52].

Немаловажным фактором повышенной смертности пациентов с АС является прогрессирующее анкилозирование позвоночника, что приводит к повышенному риску переломов даже при незначительных травмах, таких как падения с высоты собственного роста. Эти переломы часто требуют хирургического вмешательства, которое сопряжено с высоким риском осложнений и смертности [61].

Качество жизни. Анкилозирующий спондилит существенно влияет не только на физическое состояние пациента, но и на его психоэмоциональное благополучие, трудоспособность и социальную активность. Наряду с биомедицинскими параметрами, такими как активность заболевания и степень функциональных нарушений, качество жизни (согласно специализированным опросникам качества жизни пациентов с АС QoL, Quality of Life) у пациентов с АС определяется рядом немедицинских факторов, включая тревожность, депрессию, ограничение повседневной активности и снижение уровня участия в социальной жизни [3,34,62-66].

По результатам исследования Baysal и соавторов, включавшего 243 пациента с АС, была установлена достоверная положительная корреляция между активностью заболевания, оцененной по шкале BASDAI, и выраженностью тревожности и депрессии, что, в свою очередь, ассоциировалось со снижением общего показателя качества жизни (QoL) [64]. Аналогичные выводы были получены в поперечном исследовании, проведённом в Китае, где пациенты с более выраженной тревожностью демонстрировали худшие показатели функционального состояния по шкале BASFI, независимо от степени рентгенологических изменений и длительности заболевания [67].

Особый интерес представляют результаты исследования, проведённого на Тайване (n = 265), в котором было показано, что высокая активность заболевания по шкалам BASDAI и ASDAS статистически значимо и независимо ассоциировалась со снижением качества жизни по всем четырём доменам валидированного опросника EASi-QoL: «физическая функция», «активность заболевания», «эмоциональное благополучие» и «социальное участие» [68].

Также в недавнем систематическом обзоре, включившем 34 исследования, было подтверждено, что у пациентов с АС уровень тревожности и депрессии выше, чем в общей популяции, при этом нарастание психологической симптоматики положительно коррелировало с воспалительной активностью

заболевания и ухудшением функционального состояния [63].

Снижение качества жизни при АС во многом обусловлено ограничением физической активности и снижением профессиональной реализации. По данным итальянского многоцентрового исследования Ramonda и соавторов, включавшего 770 пациентов с АС, 39% сообщили об установлении инвалидности, 36% о проблемах в профессиональной карьере, а 21% о необходимости смены или утраты работы [69]. Во французской когорте из 156 пациентов умеренная инвалидность была зарегистрирована у 35% участников, тяжёлая - у 5% [70].

Кроме того, международное проспективное исследование, проведённое в течение 12 лет в Нидерландах, Бельгии и Франции, продемонстрировало устойчивый рост уровня инвалидности и ухудшение трудовой активности у пациентов с АС на протяжении всего периода наблюдения, особенно в когортах с поздним началом терапии и высокой исходной активностью заболевания [71].

В исследовании из Южной Кореи было показано, что степень ограничения жизнедеятельности при АС тесно связана с экономическим статусом и уровнем социальной поддержки: пациенты с низким доходом и отсутствием трудоустройства имели в 2-3 раза более высокий риск развития клинически значимой депрессии и социальной изоляции [72].

Высокая активность АС ассоциирована не только с физической инвалидизацией, но и с выраженным снижением производительности труда, увеличением числа дней нетрудоспособности, а также с ранним выходом на пенсию. По результатам анализа из Германии, у пациентов с активным АС в среднем терялось более 3 часов рабочего времени в день по причине боли, скованности и усталости, что имело существенные последствия как для самого пациента, так и для экономики здравоохранения [57].

Экономическое бремя. Анкилозирующий спондилит оказывает значительное экономическое воздействие как на системы здравоохранения, так и на общество в целом. Экономическое бремя АС включает как прямые медицинские расходы, связанные с диагностикой, лечением и реабилитацией, так и косвенные затраты, обусловленные потерей трудоспособности, снижением производительности труда и необходимостью ухода за пациентами.

Исследования, проведённые в различных странах, демонстрируют значительные различия в структуре и объёме расходов, связанных с АС.

В Великобритании среднегодовые затраты на одного пациента составляют £15,973, при этом основная часть расходов связана с потерей трудоспособности и снижением продуктивности труда [73]. В Испании среднегодовые расходы на одного пациента составляют €11,462.3, из которых 61.1% - прямые медицинские расходы, 5.3% - прямые немедицинские, и 33.6% - косвенные затраты, связанные с потерей производительности труда [74]. В Швеции средние годовые затраты составляют $12,365, при этом 53% составляют косвенные расходы, связанные с потерей производительности труда, а затраты на медикаменты значительно увеличиваются из-за использования биологических препаратов [75]. В КНДР среднегодовые затраты составляют $2,714.18, при этом 64.7% составляют

косвенные расходы, обусловленные снижением трудоспособности и необходимостью ухода за пациентами [76]. В Гонконге общие годовые затраты на одного пациента составляют $9,120, из которых 62% косвенные расходы, связанные с потерей производительности труда [77]. В Южной Корее среднегодовые расходы составляют $8,923, при этом затраты увеличиваются по мере ухудшения функционального состояния пациента: от $5,900 до $19,308 [72].

Эти данные подчёркивают, что косвенные расходы, связанные с потерей трудоспособности и снижением производительности труда, составляют значительную часть общего экономического бремени АС. Косвенные расходы при АС включают: потерю производительности труда (снижение эффективности работы из-за симптомов заболевания), отсутствие на рабочем месте (вынужденные пропуски работы из-за обострений заболевания), досрочный выход на пенсию (необходимость преждевременного прекращения трудовой деятельности из-за прогрессирования заболевания), необходимость ухода за пациентами (затраты на услуги по уходу за больными, включая помощь со стороны родственников или профессиональных сиделок)[78].

При этом можно выделить несколько факторов, которые оказывают влияние на увеличение экономического бремени АС: высокая активность заболевания (пациенты с более высокой активностью заболевания имеют более высокие показатели потери трудоспособности и снижения качества жизни), функциональные ограничения (ограничение подвижности и физической активности приводит к снижению способности выполнять профессиональные обязанности), психологические расстройства (тревожность и депрессия, часто сопутствующие АС, усугубляют снижение производительности труда и увеличивают потребность в медицинской и социальной поддержке) задержка в постановке диагноза (поздняя диагностика приводит к более тяжёлому течению заболевания и увеличению затрат на лечение и реабилитацию) [72-77,79-81].

Систематический обзор и мета-анализ, проведённый Malinowski и Kawalec, показал, что средние годовые косвенные расходы на одного пациента с АС составляют $6,454.76, при этом диапазон варьируется от $660.95 до $45,953.87 в зависимости от страны и методологии расчётов [78].

Таким образом, анкилозирующий спондилит представляет собой заболевание с высоким экономическим бременем, при котором косвенные расходы, связанные с потерей трудоспособности и снижением производительности труда, составляют значительную часть общих затрат.

Учитывая изложенное, можно сделать вывод о том, что анкилозирующий спондилит остаётся относительно редким, но клинически значимым заболеванием, с выраженными географическими, этническими и гендерными различиями в распространённости. Уровень заболеваемости варьирует от единичных случаев на 10 000 населения в странах с низкой частотой HLA-B27 до десятков случаев на 10 000 в популяциях с высокой генетической предрасположенностью. Эти данные свидетельствуют о существенном влиянии генетических и этно-географических факторов на эпидемиологию АС.

Учитывая нередко позднюю диагностику, значительную заболеваемость среди лиц трудоспособного возраста и высокую вероятность инвалидизации, углублённое изучение эпидемиологических аспектов анкилозирующего спондилита представляет собой важную и актуальную задачу современной медицины. Расширение знаний о распространённости заболевания способствует формированию более эффективных стратегий раннего выявления, профилактики осложнений и оптимизации ресурсов здравоохранения.

1.2. Иммунопатогенетические механизмы развития анкилозирующего спондилита

В патогенез АС играет роль много факторов, включающее в себя и генетическую предрасположенность, активацию врождённого и адаптивного иммунитета, цитокиновый дисбаланс и нарушение костного ремоделирования.

Генетическая предрасположенность. Анкилозирующий спондилит является высоко генетически детерминированным заболеванием. Согласно множеству эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований, решающую роль в формировании предрасположенности к заболеванию играет аллель HLA-B27 - компонент главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC-I), экспрессируемый на поверхности практически всех нуклеированных клеток [24,82-86].

Зависимость распространённости АС от популяционной частоты встречаемости HLA-B27 подтверждается данными глобальной эпидемиологии. Так, в регионах с высокой распространённостью HLA-B27, таких как Арктика, Аляска, Северная Канада и некоторые группы коренного населения (например, инуиты, саамы), частота носительства достигает 30-40%, а заболеваемость АС - 60 случаев на 10 000 населения [14,82,85]. В противоположность этому, в экваториальных зонах Африки, южной Индии и некоторых частях Азии частота HLA-B27 приближается к нулю, что соответствует минимальной распространённости АС в этих регионах [16,85,87]. Примерно у 85-90% пациентов с анкилозирующим спондилитом выявляется носительство HLA-B27 [24,84,85,88]. Учитывая такую высокую ассоциацию, наличие данного аллеля значительно увеличивает риск развития АС, особенно среди близких родственников (сиблинги, дети).

Ген HLA-B27, играющий центральную роль в патогенезе анкилозирующего спондилита, представляет собой не единичную аллельную форму, а целую группу генетических вариантов субтипов. На сегодняшний день идентифицировано более 200 аллелей HLA-B27, обозначаемых в номенклатуре как HLA-B27:01, B27:02 и далее [85]. Эти субтипы различаются по последовательности аминокислот в пептидсвязывающем кармане, что влияет на спектр представляемых антигенов, устойчивость молекулы к укладке в эндоплазматическом ретикулуме и способность взаимодействовать с клетками иммунной системы [84].

Однако, не все субтипы гена HLAB27 ассоциированы с развитием АС. К числу патогенных вариантов, то есть аллелей, достоверно повышающих риск

заболевания, относятся - B2702, B2704, B2705 [89].

HLA-B*27:05 - наиболее распространённый в мире субтип, является наиболее изученным и считается высокоспецифичным субтипом в развитии АС. Данный субтип преобладает среди пациентов европеоидной расы (Европа, Северная Америка и Австралия) [85].

HLA-B*27:02 - распространён в странах Ближнего Востока, северной Африки, Средиземноморья, является самым преобладающим субтипом среди арабского населения [84,85].

HLA-B*27:04 - доминирующий субтип в Восточной Азии (Китай, Тайвань, Япония), также тесно ассоциирован с АС [84].

При этом, было выявлено, что некоторые субтипы гена HLAB27, несмотря на структурное сходство, не связаны с развитием АС, а в ряде случаев, напротив, могут обладать потенциально защитным эффектом. К данной группе относятся такие субтипы как B2703, B2706, B2709, B2727, B2729 и B2747 [89]. Из них наиболее изученными являются 2 субтипа HLA-B*27:09 и HLA-B*27:06.

HLA-B*27:09, обнаруженный преимущественно у жителей Сардинии, по данным нескольких популяционных исследований, не ассоциирован с АС, что связывают с уникальными особенностями его пептидсвязывающего участка, ограничивающими активацию аутореактивных Т-клеток [85].

HLA-B*27:06, встречающийся в Юго-Восточной Азии (Таиланд, Малайзия), также не демонстрирует значимой связи с заболеванием, несмотря на большую распространенность среди населения данного региона [84].

Механизмы патогенного влияния АС-ассоциированных субтипов HLA-B27 включают неправильную укладку (misfolding) молекул HLA-B27, приводящую к эндоплазматическому стрессу, повышению экспрессии ИЛ-23 и последующему воспалению. Параллельно идет образование HLA-B27-гомодимеров, что может активировать рецепторы NK-клеток (KIR3DL2) и стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и IL-17 [76]. Так же данные субтипы участвуют в представлении аутоантигенов $CD8^+$ Т-клеткам, способствуя формированию адаптивного воспалительного ответа. обладают повышенной склонностью к образованию гомодимеров [89].

Таким образом, субтип-специфические отличия молекул HLA-B27 определяют их способность инициировать или, напротив, предотвращать патологический иммунный ответ, что делает типирование HLA-B27-субтипов не только научно значимым, но и потенциально клинически полезным.

Наличие HLA-B27 у пациентов с АС ассоциировано не только с повышенным риском заболевания, но и с особенностями его клинического течения. У HLA-B27-позитивных пациентов наблюдаются: более ранний возраст дебюта, более выраженный ответ на ингибиторы TNF-α, более высокий риск развития острого переднего увеита, более низкий риск псориаза и воспалительных заболеваний кишечника [84,86,88,90,91].

Кроме того, наличие HLA-B27 у родственников первой степени пациента с АС увеличивает риск заболевания в 5-20 раз по сравнению с общей популяцией [48].

Тем не менее, HLA-B27 является необходимым, но недостаточным условием развития заболевания. Статистически, лишь 1-5% носителей HLA-B27 в общей популяции в течение жизни развивают АС [4]. Это указывает на участие дополнительных генетических, иммунологических и внешнесредовых факторов, необходимых для реализации патогенетического каскада.

Дополнительные генетические детерминанты

Геномные ассоциативные исследования (GWAS) последних лет выявили более 100 локусов, связанных с АС, часть из которых вовлечена в процессинг антигенов, регуляцию врождённого и адаптивного иммунного ответа, а также взаимодействие с микробиомом. Среди них особое значение имеют такие локусы как ERAP1, IL23R, RUNX3.

ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1). Этот фермент участвует в обрезке пептидов до оптимальной длины перед их загрузкой в молекулу MHC-I (включая HLA-B27). Полиморфизмы ERAP1 могут нарушать этот процесс, способствуя появлению артритогенных пептидов, изменять свёртывание и стабильность HLA-B27, а также активировать стресс эндоплазматического ретикулума. Эффекты ERAP1 проявляются только у носителей HLA-B27, что говорит о эпистатическом взаимодействии между этими генами [92,93].

IL23R (Interleukin-23 receptor). Ассоциированные с АС варианты IL23R усиливают передачу сигнала по оси IL-23/Th17, способствуя активации Th17-клеток и секреции IL-17 - ключевого медиатора воспаления в АС. Такая активация характерна также для других иммуновоспалительных заболеваний, что подчёркивает общие патогенетические механизмы с ВЗК, псориазом и увеитом [4].

RUNX3. Ген транскрипционного фактора RUNX3 участвует в дифференцировке цитотоксических Т-клеток и регуляции кишечного иммунитета. Полиморфизмы в этой области могут нарушать баланс между толерантностью и воспалением на слизистых оболочках [89,94].

Нарушение иммунного ответа. Иммунопатогенез анкилозирующего спондилита включает нарушения как врождённого, так и адаптивного иммунного ответа. Существенное внимание в последние годы уделяется клеточному составу иммунной системы у пациентов с АС, поскольку именно дисрегуляция определённых популяций иммунокомпетентных клеток способствует развитию воспаления, энтезита, остеодеструкции и патологического костеобразования.

Дендритные клетки (DC), являясь основными антигенпрезентирующими клетками, играют важную роль в инициации адаптивного иммунного ответа, в частности активации и дифференцировке Т-клеток. У пациентов с анкилозирующим спондилитом наблюдается снижение количества $CD1c^+$ классических дендритных клеток (cDC2), что может нарушать регуляцию цитокинов и функциональный баланс между Th1, Th2 и Th17-клетками. Такое нарушение презентации антигенов и врождённой регуляции иммунного ответа может способствовать сдвигу иммунного профиля в сторону хронического воспаления [95].

Особое значение имеют моноцитарные дендритные клетки (Mo-DC),

полученные in vitro из периферической крови HLA-B27$^+$ пациентов с АС. Эти клетки демонстрируют аномальные транскрипционные профили, включая снижение экспрессии HLA-DR, нарушение передачи сигналов через молекулы костимуляции и повышенную активность провоспалительных сигнальных путей. Такие изменения могут ослаблять антиген-специфическую толерантность и одновременно усиливать стимуляцию эффекторных Т-клеток, включая Th17-субпопуляцию, тем самым способствуя преобладанию IL-17-опосредованного воспаления, типичного для АС [96].

Таким образом, нарушение количественного и функционального состава дендритных клеток при АС является одним из ключевых механизмов инициации и поддержания патологического иммунного ответа, особенно в контексте взаимодействия с HLA-B27 [95,97].

Макрофаги (Мφ) представляют собой универсальные врождённые эффекторные клетки, играющие ключевую роль в фагоцитозе, ремоделировании тканей, презентации антигенов и регуляции воспалительных реакций. В тканях, вовлечённых в патологический процесс при анкилозирующем спондилите (в частности, в синовиальной оболочке и энтезисах), обнаружено преобладание CD163$^+$ макрофагов, относящихся к альтернативно активированному (М2) фенотипу. Повышенная частота этих клеток положительно коррелирует с клиническими показателями активности заболевания [97].

Несмотря на то, что макрофаги М2 традиционно ассоциируются с восстановлением тканей, их регенеративный профиль при АС может быть переориентирован на продукцию провоспалительных медиаторов. Так, под действием IL-17, продуцируемого Th17-клетками, макрофаги усиливают экспрессию IL-6, что, в свою очередь, способствует дальнейшей активации и поддержанию Th17-ответа, создавая порочный круг воспаления[98].

Дополнительную роль играют макрофаги, экспрессирующие HLA-B27, которые способны усиливать выработку IL-23 - ключевого цитокина, необходимого для поддержания и пролиферации Th17-клеток. Таким образом, макрофаги участвуют в формировании и поддержании IL-23/IL-17-опосредованного воспаления, играющего центральную роль в патогенезе АС [97,98].

Естественные киллеры (NK-клетки) это ключевые эффекторные клетки врождённого иммунитета, обеспечивающие иммунный надзор и раннюю защиту от внутриклеточных патогенов, опухолево-трансформированных клеток и вирусов. Они составляют 5-15% мононуклеаров периферической крови и обнаруживаются также в тканях селезёнки, печени, кожи и слизистых оболочек. В зависимости от экспрессии молекулы CD56 выделяют два основных функциональных подтипа: CD56^bright и CD56^dim NK-клетки, при этом последние обладают повышенной цитотоксической активностью [99].

У пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) выявлено увеличение доли CD56^dimCD16$^+$ NK-клеток с повышенной экспрессией молекулы адгезии CEACAM1. Количественные показатели этой популяции положительно коррелируют с клиническими индексами активности заболевания (например,

BASDAI), что указывает на их потенциальную роль в поддержании воспалительного процесса[99].

Одним из ключевых механизмов активации и регуляции NK-клеток при АС является их взаимодействие с молекулами HLA-B27 через рецепторы семейства KIR (killer-cell immunoglobulin-like receptors). В частности, KIR3DL1 (ингибирующий рецептор) и KIR3DS1 (активирующий рецептор) способны вступать во взаимодействие с определёнными субтипы HLA-B27, обусловливая степень участия NK-клеток в воспалении от цитокинпродуцирующей функции до прямого цитотоксического эффекта. Генетические исследования подтверждают ассоциации между определёнными комбинациями аллелей HLA-B27 и KIR-рецепторов (например, KIR2DL1, KIR2DS5, KIR2DL5), повышающими риск развития АС в различных этнических популяциях [100].

Таким образом, NK-клетки при АС не только участвуют в первичном иммунном ответе, но и, через взаимодействие с HLA-B27 и сигнальными рецепторами, потенциально вносят вклад в хронизацию воспаления и иммунную дисрегуляцию, характерные для данного заболевания [96,99].

Клетки $CD4^+$ Т-хелперного звена при АС представлены функционально разнородными субпопуляциями, каждая из которых вносит вклад в иммунный дисбаланс, характерный для заболевания. У пациентов с АС наблюдается достоверное повышение уровня IFN-γ, основного цитокина Th1-клеток, а также увеличение соотношения Th1/Th2, что указывает на доминирование клеточного (Th1-опосредованного) иммунного ответа. Важным фактором привлечения Th1-клеток в зону воспаления является хемокин IP-10 (CXCL10), уровень которого коррелирует с тяжестью заболевания и активностью воспаления [101].

В то же время, активация Th2-клеток при АС, вероятно, носит компенсаторный характер. У пациентов выявлено повышение количества $CCR4^+$ $CD4^+$ Т-клеток, а также увеличение сывороточных уровней хемокинов TARC (CCL17) и MDC (CCL22), которые способствуют миграции Th2-клеток в воспалённые ткани. Это может отражать попытку иммунной системы восстановить нарушенный баланс между провоспалительными и регуляторными Т-хелперами, сдерживая чрезмерную активность Th1-клеток и продукцию IFN-γ. Несмотря на это, наличие Th2-ответа не препятствует прогрессированию заболевания, что подчёркивает сложность иммунного дисбаланса при АС [97,101,102].

Т-хелперы 17-го типа (Th17) представляют собой ключевое звено в патогенезе анкилозирующего спондилита, формируя ось IL-23/Th17/IL-17, центральную для поддержания хронического воспаления и костных изменений. Эти клетки являются субпопуляцией $CD4^+$ Т-лимфоцитов, способных продуцировать нтерлейкин-17 (IL-17A и IL-17F) мощные провоспалительные цитокины, которые активируют остеокласты, остеобласты, хондроциты и энтезоциты [103].

Дифференцировка Th17-клеток регулируется рядом сигнальных молекул, включая IL-6, IL-1β и TGF-β, а жизнедеятельность зрелых Th17-клеток требует обязательного участия IL-23, через активацию транскрипционного фактора

STAT3. У пациентов с АС выявлены повышенные уровни IL-17, IL-23 и циркулирующих Th17-клеток как в периферической крови, так и в воспалённой ткани, что подтверждает патогенетическое значение данной оси [104].

IL-17 способствует продукции IL-6, TNF-α, а также матриксных металлопротеиназ (MMP), усиливающих деструкцию тканей. Кроме того, IL-17 модулирует активность мезенхимальных клеток, участвуя в патологическом разрастании костной ткани и формировании синдесмофитов, характерных для поздней стадии АС [97,98].

Th22-клетки представляют собой отдельную популяцию $CD4^+$ Т-хелперов, выделенную сравнительно недавно, и характеризуются продукцией интерлейкина-22 (IL-22) при отсутствии секреции типичных цитокинов Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов (IFN-γ, IL-4, IL-17). Дифференцировка Th22-клеток регулируется под влиянием IL-6 и TNF-α, а ключевым транскрипционным фактором выступает AhR (aryl hydrocarbon receptor)[105].

Основным эффектом IL-22 является стимуляция регенеративных и пролиферативных процессов, в том числе за счёт активации мезенхимальных стволовых клеток (MSC) и индукции остеогенного дифференцирования. Это свойство IL-22 делает его потенциальным медиатором патологического костеобразования, наблюдаемого при анкилозирующем спондилите, особенно на стадии формирования синдесмофитов и анкилоза [106].

Исследования Lejon K и соавторов, а также Toussirot и соавторов показали, что у пациентов с АС уровни Th22-клеток и IL-22 в сыворотке повышены, независимо от клинической активности заболевания. Это указывает на возможную пролонгированную активность IL-22 даже после стихания острого воспалительного процесса и предполагает его роль в костном ремоделировании после активного воспаления. Данные о способности IL-22 индуцировать остеогенные сигнальные пути в MSC подтверждаются in vitro экспериментами и коррелируют с клиническими проявлениями поздней стадии заболевания [107,108].

Таким образом, Th22-клетки и IL-22 представляют интерес не только как маркеры патологического образования костной ткани, но и как перспективные мишени для новых способов терапии, особенно в аспекте предотвращения структурных повреждений при АС.

Регуляторные Т-клетки (Treg) играют ключевую роль в поддержании периферической иммунологической толерантности, контроле воспаления и подавлении аутоиммунных реакций. Основной фенотип Treg-клеток определяется как $CD4^+CD25^{high}CD127^{low/-}$, а их функциональная активность тесно связана с экспрессией транскрипционного фактора FOXP3 и продукцией противовоспалительных цитокинов, в первую очередь IL-10 и TGF-β [109].

При анкилозирующем спондилите выявлено снижение количества циркулирующих Treg-клеток, особенно у пациентов с высокой активностью заболевания, что показывает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными звеньями иммунного ответа. Наряду с этим, были зафиксированы изменения в соотношении Th17/Treg, отражающие преобладание

эффекторного воспалительного компонента над супрессивным [110].

При этом интересно отметить, что в слизистой оболочке кишечника - одном из органов-мишеней при АС - напротив наблюдается усиленная экспрессия IL-10-продуцирующих Treg, что может быть компенсаторной реакцией на локальное воспаление и бактериальную стимуляцию. Эти данные согласуются с концепцией воспалительной оси кишечник-энтезисы и участия кишечной иммунной регуляции в системном патогенезе АС [111].

Терапия ингибиторами TNF-α, особенно у пациентов с положительным клиническим ответом на терапию, способствует восстановлению баланса Th17/Treg, что, вероятно, отражает не только прямой противовоспалительный эффект, но и опосредованное восстановление функции регуляторного звена иммунитета. Восстановление количества и функции Treg-клеток согласно исследованию Chen R и соавторов, может рассматриваться как один из возможных иммунологических механизмов положительного клинического ответа на биологическую терапию [112].

Таким образом, Treg-клетки при АС являются не только маркером нарушения иммунной регуляции, но и потенциальным способом терапевтического воздействия, а также потенциальным предиктором эффективности лечения.

Цитотоксические $CD8^+$ Т-клетки являются ключевыми эффекторными клетками адаптивного иммунного ответа и играют значимую роль в иммунопатогенезе АС. Эти клетки распознают антигены, представленные молекулами МНС класса I, и способны осуществлять прямой цитолитический эффект по отношению к клеткам-мишеням, включая собственные ткани [113].

Установлено, что в условиях воспаления хондроциты у пациентов с АС способны приобретать свойства непрофессиональных антигенпрезентирующих клеток за счёт индукции экспрессии молекул МНС класса I под влиянием провоспалительных цитокинов. Это делает их мишенью для цитотоксических $CD8^+$ Т-клеток, что может способствовать повреждению хрящевой ткани и прогрессированию воспалительного процесса [114].

Функционально среди $CD8^+$ Т-клеток выделяют 2 основных подтипа: Tc1-клетки и Tc17-клетки. Tc1-клетки, продуцирующие IFN-γ, способствуют активации макрофагов и поддержанию Th1-опосредованного воспаления. Tc17-клетки, продуцирующие IL-17, вовлечены в развитие хронического воспаления, аналогично Th17-клеткам, и обнаруживаются в повышенных количествах у пациентов с АС [113].

Наряду с провоспалительными субпопуляциями, существует и регуляторный подтип $CD8^+$ Т-клеток. Эти регуляторные $CD8^+$ Т-клетки способны подавлять аутоиммунное воспаление за счёт продукции IL-10 и TGF-β, а также модуляции активности эффекторных Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток. Исследования показывают, что такие клетки обладают терапевтическим потенциалом в аутоиммунных заболеваниях, включая АС. В экспериментальных моделях показано, что экспансия нецитотоксических $CD8^+$ регуляторных клеток in vitro с последующей адаптивной передачей может эффективно модулировать

иммунный ответ и снижать воспаление, что делает их перспективным направлением клеточной терапии[115].

Таким образом, $CD8^+$ Т-клетки представляют собой гетерогенную популяцию с как провоспалительными, так и иммуносупрессивными свойствами, играющими важную роль в формировании иммунного профиля при анкилозирующем спондилите.

Ранее считалось, что В-клетки играют второстепенную роль в патогенезе анкилозирующего спондилита. Однако современные исследования свидетельствуют о значительном участии этих клеток в иммунопатологических механизмах заболевания[116-119].

У пациентов с АС наблюдаются нарушения в субпопуляционном составе В-лимфоцитов: снижено количество $CD27^+$ В-клеток, отвечающих за иммунную память, и одновременно повышено число активированных $CD86^+$, а также $CD27^-CD95^+$ клеток, что может указывать на их функциональное истощение и участие в аутоиммунной активности. Некоторые из этих субпопуляций демонстрируют положительную корреляцию с клиническими индексами активности, такими как BASDAI, что подчёркивает их возможную роль в патогенезе заболевания[116].

Помимо участия в гуморальном иммунитете, В-клетки при АС функционируют как антиген-презентирующие клетки, способствуя активации Т-клеточного ответа. Кроме того, они продуцируют RANKL - ключевой медиатор активации остеокластов, способствующий разрушению костной ткани, - и участвуют в формировании эктопических лимфоидных структур, поддерживающих хроническое воспаление в очагах поражения[118].

Несмотря на то, что специфические аутоантитела, как при СКВ или РА, при АС не выявлены, некоторые исследования показали наличие аутоантител к молекуле CD74, которые рассматриваются как потенциальные биомаркеры ранней диагностики и оценки прогноза заболевания [119].

Эндотелиальная дисфункция и ангиогенез. Хроническое воспаление при анкилозирующем спондилите сопровождается усилением ангиогенеза и нарушением функции сосудистого эндотелия. В воспалённых тканях, особенно в области энтезисов, наблюдается повышенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), а также молекул клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1. VEGF способствует неоангиогенезу и стимулирует экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 на эндотелиальных клетках, что облегчает адгезию и миграцию лейкоцитов в очаги воспаления, поддерживая хронический воспалительный процесс. Повышенные уровни VEGF в сыворотке крови пациентов с АС коррелируют с индексами активности заболевания, такими как BASDAI, что подчёркивает его роль в патогенезе АС [120].

Ремоделирование костной ткани. Анкилозирующий спондилит отличается от других ревматических заболеваний уникальным сочетанием эрозивных и продуктивных костных изменений, возникающих одновременно или последовательно в пределах поражённых энтезисов и суставов. В начальных

фазах заболевания преобладает резорбция костной ткани, обусловленная активацией остеокластов под влиянием провоспалительных цитокинов, включая TNF-α, IL-1β и RANKL. Эти медиаторы стимулируют остеокластогенез и ремоделирование энтезисов, что способствует эрозивному типу поражения [121]. По мере хронизации воспаления происходит переход к продуктивным изменениям, характеризующимся формированием костных выростов синдесмофитов, а также анкилозом позвоночных и периферических суставов. Эти процессы опосредованы активацией остеобластов под влиянием IL-22, а также молекулярных сигналов, связанных с Wnt-путями и белками семейства BMP (bone morphogenetic proteins). Такая двойственность разрушения и одновременного костеобразования формирует клинический и рентгенологический фенотип АС и обусловливает его тяжёлое течение при отсутствии адекватной терапии [122,123]. Нарушение баланса между этими процессами определяет тяжесть и необратимость изменений позвоночника. Неэффективный контроль воспаления способствует быстрому прогрессированию анкилоза.

Ось IL-23/IL-17 и Th17 как основа патогенеза АС. Обобщая изложенное, можно сделать вывод, что анкилозирующий спондилит представляет собой хроническое воспалительное заболевание в иммунопатогенезе, которого лежит комплексное взаимодействие врождённых и адаптивных звеньев иммунной системы. Нарушения в составе и функциях ключевых иммунных клеток - таких как дендритные клетки, макрофаги, NK-клетки, субпопуляции $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов, а также В-клеток - способствуют инициации и поддержанию воспалительного каскада в энтезисах и суставах.

Особую роль в патогенезе АС играет ось IL-23/IL-17, опосредованная преимущественно Th17-клетками, γδ-Т-клетками и ILC3, которая активируется под воздействием воспалительного сигнала и приводит к усиленной продукции IL-17, IL-22, TNF-α и других медиаторов воспаления. Эти цитокины запускают механизмы тканевого повреждения, ремоделирования и патологического костеобразования, определяющие клинические проявления и прогрессирование заболевания.

Указанные иммунные механизмы лежат в основе современных таргетных подходов к терапии АС, включая использование ингибиторов TNF-α и IL-17. Эти биологические агенты направлены на модуляцию ключевых патогенетических путей и способствуют восстановлению нарушенного иммунного гомеостаза. Таким образом, понимание дисрегуляции иммунного ответа при АС не только раскрывает механизмы заболевания, но и служит фундаментом для разработки персонализированных стратегий лечения.

1.3.Клиническая семиотика анкилозирующего спондилита

Анкилозирующий спондилит характеризуется специфическим клиническим профилем, включающим как поражение аксиального скелета, так и периферические воспалительные проявления. Ключевым и наиболее ранним симптомом заболевания является воспалительная боль в спине, имеющая характерные диагностические признаки. Она развивается постепенно,

начинается как правило, до 40 лет, усиливается в покое (особенно в ночное и раннее утреннее время), сопровождается выраженной утренней скованностью продолжительностью более 30 минут и значительно улучшается при физической активности. Такой тип боли отличается от механической и служит важным критерием для выявления АС [124].

По мере прогрессирования заболевания отмечается ограничение подвижности позвоночника, которое начинается в поясничном отделе и позже распространяясь на вышестоящие грудной и шейный отделы, может привести к анкилозу и формированию так называемого "бамбукового позвоночника"[125].

Клиническая картина АС так же включает внеаксиальные проявления, в частности, периферический артрит, преимущественно нижних конечностей, который часто носит асимметричный характер и может предшествовать появлению боли в спине. Также нередко наблюдаются энтезиты - воспаления в местах прикрепления сухожилий и связок к кости, преимущественно в области пяточной кости, проявляющиеся ахиллобурситом и энтезит в области подошвенной фасции. Кроме того, у части больных встречается дактилит - воспаление мягких тканей пальцев (так называемый «сосискообразный палец»), представляющий собой маркер активного воспаления и нередко ассоциированный с другими формами спондилитов. Подобные клинические проявления, особенно в сочетании с HLA-B27-позитивностью и рентгенологическими признаками сакроилеита, позволяют заподозрить АС даже на ранних стадиях [126].

Анкилозирующий спондилит может сопровождаться разнообразными внесуставными проявлениями, затрагивающими различные органы и системы. Наиболее частыми из них являются: увеит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, поражение сердца и остеопороз [127].

Острый передний увеит наблюдается у 25-40% пациентов с АС, проявляясь болью, покраснением глаза, светобоязнью и снижением остроты зрения. Риск развития увеита значительно выше у пациентов с АС по сравнению с общей популяцией [128]. Псориаз встречается у 5-16% пациентов с АС и может предшествовать или сопровождать суставные проявления. Наличие псориаза может указывать на перекрёстный псориатический спондилит [129]. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) - болезнь Крона и язвенный колит выявляются у 5-10% пациентов с АС. У некоторых пациентов ВЗК могут протекать бессимптомно, но при этом быть связаны с активностью АС [2]. Кардиальные проявления: включают аортит, аортальную недостаточность и нарушения проводимости сердца. Остеопороз особенно в поздних стадиях АС, повышает риск переломов. Хроническое воспаление и ограниченная подвижность способствуют снижению плотности костной ткани [125].

Клиническое течение АС характеризуется постепенным прогрессированием воспалительных и структурных изменений, условно разделяемых на стадии, отражающие последовательность поражения опорно-двигательной системы и системных проявлений заболевания. Несмотря на отсутствие единой международно утверждённой классификации стадий АС, в

клинической практике нередко используется подход, основанный на совокупности жалоб, симптомов, данных физикального осмотра и инструментальных методов (МРТ, рентгенография), а также функционального статуса пациента [119].

Ранняя стадия характеризуется постепенным началом симптомов, таких как воспалительная боль в нижней части спины и ягодицах, утренняя скованность и утомляемость. Эти симптомы могут сохраняться в течение нескольких месяцев или лет до постановки диагноза. На этой стадии воспаление ограничивается крестцово-подвздошными суставами, и рентгенологические изменения могут отсутствовать, однако МРТ может выявить признаки воспаления - отёк костного мозга в области крестцово-подвздошных сочленений и энтезисов [116].

Развёрнутая стадия характеризуется прогрессированием воспаления с вовлечением позвоночника, грудной клетки, периферических суставов и энтезисов. На этой стадии формируются рентгенологические признаки двустороннего сакроилеита (второй стадии и выше), появляются признаки снижения подвижности позвоночника и грудной клетки, усиливается функциональное ограничение. Возможно развитие внесуставных проявлений, таких как увеит, псориаз или воспалительные заболевания кишечника [118].
Поздняя стадия характеризуется выраженными структурными изменениями: формированием синдесмофитов, анкилозом дугоотростчатых и крестцово-подвздошных суставов, резким ограничением подвижности позвоночника вплоть до полной его ригидности. Развиваются типичные деформации (гиперкифоз грудного отдела, фиксация головы и шеи в согнутом положении), снижается жизненная ёмкость лёгких из-за ограниченной экскурсии грудной клетки. На этой стадии высок риск осложнений: переломов позвонков при минимальной травме, остеопороза, тяжёлых кардиальных и глазных осложнений [80].

Для комплексной оценки клинической активности анкилозирующего спондилита, функционального состояния пациента и степени ограничения подвижности используются валидированные шкалы и индексы, признанные международными ревматологическими сообществами.

Для количественной оценки ограничений подвижности позвоночника используется BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index), который включает пять измерений: расстояние от затылка до стенки, расстояние от пола при наклоне вперёд, подвижность шейного отдела, а также боковая и грудная экскурсия. BASMI объективно отражает степень структурных изменений позвоночного столба [130]. Для оценки функционального состояния применяется индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), включающий десять вопросов, направленных на определение уровня ограничения в повседневной деятельности и самообслуживании. Высокие значения BASFI отражают выраженное функциональное нарушение [131].

Наиболее широко применяемым инструментом оценки активности является индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), основанный на субъективно оценке пациентом шести параметров: утомляемость,

боль в спине, отёчность и болезненность суставов, энтезит, выраженность утренней скованности и её длительность. Порогом высокой активности заболевания считается значение BASDAI ≥4. BASDAI был разработан и валидирован в 1994 году и зарекомендовал себя как надёжный и чувствительный к изменениям инструмент для оценки активности АС [131,132]. Более современным инструментом, сочетающим субъективные и объективные параметры, является ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) калькулятор активности АС, включающий лабораторные показатели воспаления (С-реактивный белок (СРБ) или скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), а также элементы самооценки пациента. Варианты ASDAS-CRP и ASDAS-ESR позволяют точно мониторировать эффективность терапии и прогнозировать прогрессирование заболевания. Порог клинически значимой активности ASDAS ≥ 2.1, высокой активности - ≥ 3.5[133,134].

Применение этих шкал позволяет стандартизировать клиническую оценку, отслеживать динамику заболевания, объективизировать решение о начале или коррекции терапии, а также проводить межгрупповые сравнения в клинических исследованиях.

Хроническое воспаление, структурные изменения скелета и системное вовлечение различных органов при анкилозирующем спондилите может приводить к развитию целого ряда осложнений, значительно влияющих на прогноз, функциональную независимость, трудоспособность и качество жизни пациента. Помимо характерных опорно-двигательных нарушений, АС может сопровождаться рядом других осложнений.

Одним из тяжёлых системных осложнений АС является вторичный амилоидоз, который развивается вследствие длительно текущего воспаления и характеризуется отложением амилоида в органах, прежде всего в почках. Это может привести к нефротическому синдрому и хронической почечной недостаточности, особенно у пациентов с неконтролируемой активностью заболевания [135].

Системный остеопороз является частым осложнением АС, обусловленным как хроническим воспалением, так и сниженной подвижностью. Уменьшение минеральной плотности костной ткани увеличивает риск переломов, прежде всего позвонков, особенно у пациентов с выраженной ригидностью позвоночника и сформированными синдесмофитами. Такие переломы часто имеют тяжёлые последствия, включая неврологический дефицит [136].

Вследствие окостенения и сниженной эластичности позвоночного столба возможно развитие переломов синдесмофитов, особенно при минимальных травмах. Также встречается подвывих в атланто-аксиальном суставе, способный вызвать компрессию спинного мозга и миелопатию, особенно при нестабильности шейного отдела позвоночника [61,137].

Височно-нижнечелюстные суставы также могут вовлекаться в воспалительный процесс, что может привести к их анкилозу и значительному ограничению амплитуды открывания рта. У части пациентов наблюдаются контрактуры периферических суставов, что ограничивает функциональную

активность верхних и нижних конечностей [138].

Поражение тазобедренных суставов является прогностически неблагоприятным признаком, поскольку ведёт к значительному ограничению подвижности и самостоятельного передвижения пациента. Выраженное ограничение функции проявляется, в частности, снижением межлодыжечного расстояния менее 70 см при разведении ног в положении лёжа [139].

По мере прогрессирования окостенения позвоночника развивается кифоз шейно-грудного отдела, который не только ухудшает осанку, но и нарушает равновесие и дыхательную функцию. Диагностически важным критерием считается расстояние от затылка до стены более 5 см при попытке встать спиной к вертикальной поверхности [137,140].

На фоне системного воспаления у пациентов с АС может ускоренно развиваться атеросклероз, что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Аортальный порок, прежде всего регургитация на аортальном клапане, развивается в результате хронического аортита. Также описаны нарушения ритма сердца и блокады проводимости, что требует кардиологического наблюдения[141].

К редким, но потенциально угрожающим жизни неврологическим осложнениям относится синдром конского хвоста, который возникает в результате компрессии корешков спинномозговых нервов в пояснично-крестцовом отделе. Это состояние клинически проявляется слабостью и онемением нижних конечностей, нарушением чувствительности в промежности («седловидная анестезия»), а также дисфункцией тазовых органов - в виде недержания или задержки мочи и кала. Синдром требует неотложного нейрохирургического вмешательства, поскольку при промедлении может привести к необратимому неврологическому дефициту [142].

Кроме соматических нарушений, у пациентов с АС нередко развиваются психологические и социальные осложнения. Хроническая боль, ограничения подвижности, деформация осанки и прогрессирующая инвалидизация способствуют развитию депрессивных и тревожных расстройств, а также социальной изоляции. Эти состояния могут усугубляться нарушением трудоспособности, утратой привычной физической активности и изменениями образа жизни. Всё это в совокупности оказывает выраженное влияние на качество жизни, снижает приверженность лечению и требует обязательной психологической поддержки, особенно у пациентов с активной и тяжёлой формой заболевания [34,62,63,67].

Суммируя изложенное, следует подчеркнуть, что осложнения анкилозирующего спондилита затрагивают как опорно-двигательный аппарат, так и внутренние органы, и требуют системного подхода к ведению пациентов. Раннее выявление и своевременное начало терапии позволяют снизить риск осложнений и улучшить клинический прогноз.

Обобщая представленные данные, можно сделать вывод, что анкилозирующий спондилит представляет собой заболевание с комплексным иммунопатогенезом, в котором ведущую роль играют взаимодействия

врождённого и адаптивного иммунитета, ось IL-23/IL-17, ассоциация с HLA-B27 и нарушения в регуляторных механизмах воспаления. Иммунные сдвиги напрямую коррелируют с характером и тяжестью клинических проявлений заболевания, включая аксиальные и периферические формы, внесуставные проявления и степень функциональных нарушений.

Учитывая хроническое течение, раннее начало, высокий риск инвалидизации и существенное влияние на качество жизни пациентов, глубокое понимание патогенетических механизмов и их клинических коррелятов имеет важное значение для разработки персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию и терапии. В этом контексте изучение иммунопатогенеза АС остаётся актуальной задачей современной медицины и открывает перспективы для поиска новых мишеней для биологического и таргетного лечения.

1.4. Состояние микробиома кишечника и ротовой полости у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Современные научные исследования подтверждают существование значимой ассоциации между состоянием кишечного микробиома и развитием аутоиммунных заболеваний, в том числе анкилозирующего спондилита. Одним из наиболее масштабных подтверждений этому служит систематический обзор и метаанализ, включивший 92 обсервационных исследования, охватывающих более 14 различных ревматических заболеваний и более 12 000 участников. Согласно результатам анализа, у пациентов с ревматическими патологиями наблюдается статистически значимое снижение как α-разнообразия (внутреннего разнообразия микробиома, отражающего богатство и равномерность бактериальных таксонов), так и β-разнообразия (межиндивидуального различия в составе микробных сообществ), по сравнению со здоровыми контрольными группами [5].

Такое уменьшение микробного разнообразия может указывать на наличие системной перестройки микробиома на уровне микробных сообществ, приводящей к дисбалансу между противовоспалительными и провоспалительными микроорганизмами. Это состояние, известное как дисбиоз, способствует нарушению иммунной регуляции и может играть ключевую роль в запуске и поддержании хронического воспаления, характерного для ревматических заболеваний. Учитывая потенциальную обратимость микробиома и возможность её модуляции, выявление таких изменений представляет не только патогенетический интерес, но и может иметь важное диагностическое и терапевтическое значение.

Так, в работе Klingberg и соавторов, установлено, что у пациентов наблюдается повышенная относительная численность Proteobacteria, Enterobacteriaceae, Bacilli, Streptococcus и Actinobacteria, при одновременном снижении Bacteroides и представителей семейства Lachnospiraceae. Несмотря на отсутствие связи между составом микробиома и такими клиническими характеристиками, как HLA-B27, уровень активности заболевания, функциональное состояние, а так же получаемое пациентом на момент

исследования медикаментозное лечение, дисбиоз был зафиксирован у 87% пациентов с АС, что свидетельствует о высокой распространённости данного состояния [143].

Результаты румынского исследования, проведённого Cardoneanu и соавторов, подтвердили отсутствие корреляции между составом микробиома и активностью заболевания, стадией сакроилеита и ИМТ. Так же, в данной работе было обнаружено достоверное снижение количества Clostridium leptum и увеличение Escherichia coli, что может отражать воспалительный статус микробиома кишечника у пациентов с АС [144].

В исследовании Liu и соавторов так же не было выявлено различий в α-разнообразии между пациентами и здоровыми лицами не выявлено, однако были отмечены таксономические смещения: у пациентов с АС снижено содержание Bacteroidetes и повышено - Firmicutes и Verrucomicrobia. При этом Bacteroidetes отрицательно коррелировали с уровнями СРБ и СОЭ, тогда как Firmicutes и Verrucomicrobia демонстрировали обратную зависимость [145].

Zhou и коллеги в своем исследовании выявили, что микробиом пациентов с АС обогащена следующими видами: Bacteroides coprophilus, Parabacteroides distasonis, Eubacterium siraeum, Acidaminococcus fermentans и Prevotella copri [146].

В ходе исследования Yin и соавторов, было выявлено, что относительная численность таких бактериальных видов, как Clostridiales bacterium 1_7_47FAA, Clostridium bolteae и Clostridium hathewayi, были достоверно увеличены у пациентов с АС по сравнению со здоровыми пациентами. Напротив, относительная численность таких видов как Bifidobacterium adolescentis, Coprococcus comes, Lachnospiraceae bacterium 5_1_63FAA и Roseburia inulinivorans была снижено. Также были идентифицированы другие таксоны, различающиеся по относительному обилию в основной и контрольной когорте, среди которых наиболее примечательны Prevotella copri, Dialister invisus и Faecalibacterium prausnitzii [147].

В работе Zhang и соавторов также не обнаружено различий в α-разнообразии между АС и контрольной группой. Однако у пациентов выявлено повышение относительной численности Megamonas, Dorea и Blautia, при одновременном снижении Lachnospira, Ruminococcus и Clostridium_XIVb. Кроме того, исследователи выявили статистически значимую корреляцию состава кишечного микробиома с уровнем активности заболевания [8].

Li и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с АС повышено содержание Proteobacteria и снижено Bacteroidetes, что в основном обусловлено увеличением Escherichia-Shigella, Veillonella, группы Lachnospiraceae NK4A136, а также снижением Prevotella strain 9, Megamonas и Fusobacterium. В этом же исследовании изучались изменения микобиоты: у больных выявлено увеличение Ascomycota (особенно класса Dothideomycetes) и снижение Basidiomycota (в основном представителей Agaricales), а также нарушенные межцарственные связи и сниженное соотношение ITS2/16S как показатель сниженного разнообразия грибков по отношению к бактериям [148].

Работа Wen и коллег выявили выраженную форму нарушения микробиома кишечника у пациентов с АС. Авторы зафиксировали повышение содержания Prevotella melaninogenica, Prevotella copri и Prevotella sp. C561 при снижении Bacteroides. Интересно, что также наблюдалось накопление Bifidobacterium, несмотря на его традиционную ассоциацию с пробиотической активностью [149].

Результаты исследования Chen и соавторов показали, различия в микробном разнообразии кишечника пациентов с АС в отличии от здоровых людей, обусловленные повышением относительного изобилия семи родов бактерий: Prevotella_9, Dialister, Comamonas, Collinsella, Streptococcus, Alloprevotella и Prevotella_2, а также сниженным уровнем четырёх родов: Eubacterium ruminantium group, Ruminococcus gnavus group, Lachnospira и Bacteroides [141].

В ряде исследований показана связь между составом кишечного микробиома и клинической формой анкилозирующего спондилита, что подчёркивает важность микробного профиля не только в патогенезе, но и в клиническом фенотипе заболевания. Так, согласно данным исследования Chen и соавторов [141], у пациентов с аксиальной формой АС чаще выявлялся повышенный уровень бактерий рода Prevotella_2, тогда как у пациентов с периферической формой заболевания преобладали представители родов Streptococcus и Collinsella. Эти различия могут отражать вовлечённость различных иммунных и воспалительных путей в зависимости от клинической формы АС.

Подтверждением дифференциации микробного состава является также исследование Cardoneanu и соавторов, где было обнаружено, что уровень Bifidobacterium статистически значимо выше у пациентов с аксиальной формой АС по сравнению с пациентами с периферической формой. Это может указывать на защитную роль отдельных представителей микрофлоры в ограничении распространения воспаления, либо, напротив, на компенсаторные механизмы при более системном воспалительном процессе, характерном для аксиального варианта [144].

Таким образом, многочисленные исследования микробиома кишечника подтверждают наличие уникального микробного паттерна кишечника при АС.

При сравнении микробиома пациентов с АС и здоровых лиц исследователи чаще всего наблюдают обогащение условно-патогенных родов, таких как Streptococcus и Lactobacillus, наряду со снижением уровня противовоспалительных бактерий, включая Faecalibacterium prausnitzii. Эти данные указывают на локальное взаимодействие между кишечным микробиомом и воспалением слизистой оболочки кишечника, играющее, вероятно, важную роль в патогенезе заболевания.

Анализ современной научной литературы, посвящённой влиянию лекарственной терапии на микробиом кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом, показывает, что хотя количество исследований в данной области пока ограничено, накопленные данные демонстрируют

значительный научный и клинический потенциал.

Одним из важнейших классов препаратов при АС являются ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (TNF-α). В исследовании Costello et al., проведённом с использованием метагеномного анализа у пациентов с АС, было показано, что терапия TNF-α ингибиторами способствовала частичному восстановлению нарушенного микробного состава кишечника, делая его более схожим с микробиомом здоровых людей. В частности, наблюдалось увеличение численности Faecalibacterium prausnitzii, Lachnospiraceae и Roseburia, ассоциированных с противовоспалительными эффектами [131].

Эти данные нашли подтверждение в исследовании Chen и соавторов, в ходе которого было выявлено значительное восстановление кишечного микробиома после 6 месяцев терапии TNF-α ингибиторами (адалимумаб) у 30 пациентовс АС [132].

В исследовании Yin соавторов, были получены данные, подтверждающие о восстановлении нарушенного микробиома на фоне терапии TNF-α ингибиторами. Так, пациенты с АС, не получающие терапию, значительно отличались от здоровых, тогда как пациенты, получавшие ГИБТ, не отличались статистически от здоровых [147].

Значительное отличие микробиома между пациентами, получающими терапию TNF-α ингибиторами и пациентами на другой терапии выявили в исследовании Zhang и соавторов [133].

В исследовании Cardoneanu наблюдалось, что у пациентов, получавших только НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты), происходило снижение бактериального разнообразия, а также снижение содержания Bifidobacterium и Lactobacillus, сопровождавшееся увеличением доли Bacteroides, Clostridium coccoide, Clostridium leptum, Faecalibacterium prausnitzii и Escherichia coli по сравнению с пациентами получающими базисную или ГИБТ терапию [144] .

В целом, все исследования сходятся в том, что использование генно-инженерных биологических препаратов, в частности ингибиторов фактора некроза альфа (ФНО-а) значительно улучшают состояние микробиома пациентов с АС.

На сегодняшний день кишечный микробиом остаётся одним из наиболее изученных микробных сообществ человека. Его значительная роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, включая воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит, подтверждена данными многочисленных метагеномных исследований. Однако по мере расширения представлений о микробиоме как о системной сети взаимодействий, всё больше внимания привлекает микробиом других анатомических ниш, прежде всего - оральной полости.

Полость рта, являясь начальным отделом желудочно-кишечного тракта, представляет собой сложную и динамичную микробную экосистему, тесно связанную с кишечником через ось "полость рта - кишечник". Всё больше данных указывает на то, что дисбиоз микробиома полости рта способен не только

отражать, но и опосредованно влиять на развитие воспалительных и аутоиммунных состояний, включая заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и нервной систем, а также ревматологические патологии [134].

На данный момент исследования микробиома ротовой полости у пациентов с АС является достаточно малоизученной область. В результате литературного поиска нами было найдено небольшое количество исследований на данную тему.

Так в исследовании, проведённом Bisanz и соавторов, не было выявлено статистически значимых различий в микробиоме ротовой полости между пациентами с AxSpA и здоровыми добровольцами. Хотя представители типа Actinobacteria встречались чаще у пациентов с AxSpA, после поправки на множественные сравнения значимость не сохранялась. На уровне семейств наиболее распространёнными в группе пациентов с АС были Prevotellaceae (13,6%), Streptococcaceae (12,3%), Veillonellaceae (12,1%), Corynebacteriaceae (8,0%) и Actinomycetaceae (6,1%). Доминирующими типами выступали Firmicutes (28,2%), Bacteroidetes (22,5%) и Actinobacteria (19,3%)[125].

В китайском исследовании LV и соавторов наблюдалось значительное снижение альфа-разнообразия у пациентов с AxSpA. Было выявлено уменьшение таксонов, преимущественно представителей класса Bacilli - Streptococcus (включая S. parasanguinis, S. peroris, S. salivarius), Granulicatella и Bacillus. Также отмечено уменьшение представителей рода Prevotella salivae и Mobiluncus (Actinobacteria). При этом отмечалось увеличении Clostridiales (Veillonellaceae и Lachnoanaerobaculum), а также условно-патогенных Campylobacter и Brucella. Таким образом, выявлены достоверные изменение микробиома у пациентов с АС [126].

Gill и соавт. обнаружили снижение альфа-разнообразия в слюне пациентов с АС, но различия в бета-разнообразии между пациентами и контролями не были значимыми. После поправки на множественные сравнения значимых таксонов не осталось, однако до коррекции отмечались тренды к снижению Prevotella histicola, Megasphaera micronuciformis, Prevotella maculosa, Campylobacter concisus, Dialister invisus. Среди родов с возможным повышением относительного содержания - Megasphaera, Oribacterium, Aggregatibacter, Campylobacter, Ruminococcaceae_UCG-014, Treponema, Atopobium и Corynebacterium [127].

В пилотном исследовании детей с ювенильной формой АС было выявлено снижение альфа-разнообразия в зубном налёте и увеличение содержания представителей рода Fusobacterium в налёте, а также Rothia mucilaginosa в слюне по сравнению со здоровыми детьми. У одного пациента наблюдалось увеличение Fusobacterium в момент обострения заболевания. Эти данные предполагают участие потенциально провоспалительных бактерий в патогенезе АС у детей [128].

На основании литературного обзора исследований, посвященных изменению микробиома при анкилозирующем спондилите можно заключить, что

микробиом кишечника играет важную роль в патогенезе заболевания, о чём свидетельствует наличие устойчивых таксономических и функциональных изменений у пациентов по сравнению со здоровыми лицами. Изменение микробиома, характеризующийся снижением противовоспалительных бактерий и обогащением условно-патогенных таксонов, может способствовать хронизации воспаления и иммунной дисрегуляции. Установлена связь между составом микробиома и клиническими формами заболевания, а также влиянием лекарственной терапии, особенно ингибиторов TNF-α, на восстановление микробного баланса, что подчёркивает перспективность микробиом-ориентированного подхода в персонализированном лечении АС.

В то же время исследование микробиома ротовой полости при АС остаётся на начальном этапе, несмотря на возрастающий интерес к оси «полость рта - кишечник». Ограниченное количество работ показывает наличие определённых изменений в составе микробиома полости рта у пациентов с АС, включая снижение альфа-разнообразия и перестройку состава ключевых родов. Однако противоречивость и малочисленность данных, а также отсутствие единых стандартов исследования (включая дизайн, платформы секвенирования и критерии подбора пациентов), ограничивают возможность окончательных выводов.

Таким образом, дальнейшее комплексное изучение орального микробиома при АС представляется обоснованным и перспективным направлением, которое может не только углубить понимание патогенетических механизмов, но и открыть новые диагностические и терапевтические подходы. Особое внимание должно быть уделено взаимодействию микробиома ротовой полости и кишечника, их связи с клиническими фенотипами заболевания, иммунными нарушениями и видом терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Объекты исследования

Нами было проведено обсервационное аналитическое одномоментное поперечное исследование на базе лечебно-диагностического центра городской многопрофильной больницы №2 г. Астана. Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинской декларации и одобрением локального этического комитета НАО «Медицинского университета Астана», протокол №1 от 26.01.2023 года (Приложение В).

За период с 1 февраля по 1 декабря 2023 года сплошным методом нами были осмотрены все пациенты с верифицированным диагнозом Анкилозирующий спондилит, состоящие на учете в лечебно-диагностическом центре городской многопрофильной больницы №2 в количестве 132 человек. Из исследуемой выборки 62 человек были исключены из исследования, согласно критериям, исключения, которыми являлись:

- возраст младше 18 лет и старше 62 лет:
- тяжелые сопутствующие соматические заболевания и/или психические заболевания;
- беременность или лактация;
- участие пациента в другом исследовании;
- прием антибиотиков, пробиотиков за последние 6 месяцев до забора материала исследования:
- воспалительные заболевания ротовой полости.

Оставшейся выборке в количестве 70 человек, мы предложили подписание информированного согласия на участие в исследовании после проведенной разъяснительной беседы о целях и плане исследования (Приложение Г). Подписавшие информированное согласие 70 лиц были включены в исследование в основную группу наблюдения. Контрольную группу исследования составили 70 человек здоровых лиц, не имеющих верифицированных заболеваний аутоиммунного характера, а также воспалительных заболеваний кишечника и ротовой полости, подходящих по возрасту и полу. Всем участникам исследования были присвоены индивидуальные регистрационные коды для соблюдения принципов конфиденциальности.

В основную группу исследования были включены 70 пациентов, с подтвержденным диагнозом АС в возрасте от 19 до 62 лет. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице №1.

Таблица 1 - Клинико-анамнестическая характеристика пациентов основной группы исследования.

Признак		Me (Q1-Q3) n/% 95%ДИ
Возраст		39,5 (32-53,25)
Пол	**мужчины**	56 (80%)
	женщины	14 (20%)
Этническая принадлежностьт	**казахская**	59 (84,3%)
	славянская	11 (15,7%)
HLAB27 статус	+	57 (81,4%)
	–	13 (18,6%)
Клиническая стадия	**Ранняя**	3 (4,3%)
	Поздняя	9 (12,9%)
	Развернутая	58 (82,9%)
Внеаксиальные проявления		36 (51,4%)
	Артрит	26 (37,1%)
	Энтезит	26 (37,1%)
	Дактилит	9 (12,9%)
Внескелетные проявления		20 (28,6%)
	Увеит	11 (15,7%)
	ВЗК	2 (2,9%)
	Псориаз	8 (11,4%)
BASDAI		3,75 (2-6,2)
ASDAS CRP		2,5 (1,7-3,2)
ФК	**1**	9 (12,9%)
	2	18 (25,7%)
	3	41 (58,6%)
	4	2 (2,9%)
Терапия	**Базисная**	47 (67,1%)
	ГИБТ	23 (32,9%)

2.2. Методы исследования

Все включенные в исследование лица наблюдения осматривались ревматологом . При осмотре производился сбор жалоб, анамнеза с выявлением факторов риска развития, и возможных триггеров заболевания. При сборе анамнеза жизни учитывались данные наследственной отягощенности по анкилозирующему спондилиту, а также по другим HLA-B27 ассоциированным заболеваниям - псориаз, воспалительные заболевания кишечника. Наряду с этим отмечались перенесенные инфекционные заболевания, ушиб позвоночника, который включал в себя падение с высоты своего роста и выше на спину (падение с лошади, со стремянки, во время катания на лыжах) и оперативные вмешательства, данные о вредных привычках и профессиональной вредность (физический труд в условиях пониженной температуры более года). При сборе анамнеза заболевания учитывались данные о дебюте заболевания, в том числе о характере поражения суставного синдрома в дебюте заболевания, возраста

пациента на момент манифестации болезни, длительности заболевания, субъективной связи заболевания с каким-либо эндогенным или экзогенным триггером, сроке от дебюта заболевания до постановки диагноза анкилозирующий спондилит.

Сбор клинических данных основывался на результатах объективного осмотра пациентов врачом ревматологом. Физикальный осмотр проводился с определением оценки сознания, осмотром кожных покровов, видимых слизистых оболочек, пальпации периферических лимфатических узлов, оценки состояния мышечной ткани, а также антропометрических данных, расчетом индекса массы тела (ИМТ) по методу Адольфа Кетле, измерением артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД) и температуры тела. Осмотр органов и систем проводился путем пальпации, перкуссии и аускультации. Осмотр костно-суставной системы проводился согласно общепринятым правилам. Проводилась оценка функциональных нарушений позвоночника и суставов с помощью индекса BASFI (the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [141], измерение метрологического показателя подвижности позвоночника и тазобедренных суставов согласно индексу BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) [142]. Фиксировались данные о внесуставных проявлениях заболевания и развитие осложнений. Оценка активности заболевания проводилась согласно индексу активности заболевания BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) [143, 144]. Все пациенты заполняли опросники для определения качества жизни: общий SF-36 (Short Form 36 Health Survey) и специализированный ASAS HI (The Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index) [145, 146]. (Приложение Д) Всем пациентам проводилось лабораторное исследование в клинико-диагностической лаборатории «Олимп». Забор крови осуществлялся строго натощак, после 12-14 часового периода голодания, с соблюдением мер инфекционной безопасности. Всем пациентам проводились общеклинические методы исследования с определением показателей общего анализа крови (ОАК): содержания гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену. При биохимическом исследовании крови определялись уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка, креатинина, холестерина, глюкозы, С-реактивного белка (СРБ). Так же проводилось определение иммунологических показателей таких как ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), антитела к компонентам SS-A (Ro) и SS-B (La). Проводилось исследование на наличие вирусных гепатитов В и С, а также бруцеллеза путем определения уровня Ig G и Ig M к данным инфекциям. Проводилось генетическое исследование на наличие HLA-B27. Так же проводилось определение иммунологического профиля цитокинов и хемокинов: sCD40L, EGF, Eotoxin, FGF2, FLT3L, Fractalkine, G-CSF, GM-CSF, GROa, IFNa2, IFNy, IL1a, IL1b, IL1RA, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8, IL9, IL10, IL12(p40), IL12(p70), IL13, IL15, IL17A. IL17/IL25, IL17F, IL18, IL22, IL27, IP10,

MCP1, MCP3, M-CSF, MDC, MIG, MIP1a, MIP1b, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, TGFa, TNFa, TNFb, VEGF-A. Концентрации цитокинов и хемокинов определяли в сыворотке крови методом мультиплексного иммуноанализа на магнитных микросферах. Анализ выполняли с использованием набора MILLIPLEX Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (кат. № HCYTMAG60PMX41BK; EMD Millipore Corporation, Burlington, MA, USA) в соответствии с инструкцией производителя. Считывание проводили на анализаторе Luminex FLEXMAP 3D (Luminex Corporation, Austin, TX, USA). Концентрации рассчитывали по стандартным кривым, построенным по калибраторам набора, и выражали в пг/мл. Образцы с концентрацией ниже нижнего предела количественного определения учитывали как значения ниже порога детекции. (Приложение Е) Рентген стадия выставлялась согласно рентгенологическим снимкам крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника пациентов за последний год.

У всех пациентов, включённых в исследование, был собран материал для анализа орального микробиома. Перед забором материала все участники исследования были проинформированы о подготовке к исследованию, в том числе о воздержании от приёма пищи и проведения гигиенических процедур в течение двух часов перед непосредственным забором. одну пробирку забирали нестимулированную слюну и буккальный соскоб со слизистой оболочки щеки. Забор выполняли набором DNA/RNA Shield™ Collection Tube w/Swab (Zymo Research, США; кат. № R1106) по протоколу производителя. Стерильным тампоном из состава набора собирали слюну и вращательным движением соскоб со слизистой щеки и десен, наконечник тампона обламывали и помещали в ту же пробирку с реагентом DNA/RNA Shield™. Пробирку маркировали кодом пациента, несколько раз переворачивали и до выделения нуклеиновых кислот хранили согласно инструкции производителя.

Транспортировка набранных материалов производилась с соблюдением всех мер герметичности и инфекционной безопасности.

Всем участникам исследования проводили стоматологическое обследование врачом-стоматологом, включавшее сбор жалоб и анамнеза, осмотр полости рта и индексную оценку состояния тканей пародонта. При опросе регистрировали кровоточивость дёсен с указанием длительности, провоцирующих факторов и обстоятельств возникновения, наличие галитоза, подвижность зубов, эстетические нарушения, обусловленные смещением зубов фронтальной группы, повышенную чувствительность зубов к различным раздражителям, а также функциональные нарушения зубочелюстной системы. Состояние пародонта расценивали как интактное при глубине зондирования не более 3 мм во всех обследованных участках и отсутствии кровоточивости при зондировании. Диагноз пародонтита устанавливали при глубине зондирования 4 мм и более, клинической потере прикрепления не менее 2 мм.

Таблица 2 - Характеристика периодонтита у исследуемых групп

Параметры	**Контрольная (n =41)**	**Основная (n = 57)**	**P-value**
Стоматологический статус, n (%)	3 (90.2%)	50 (87.7%)	0.76[1]
Глубина зондирования, мм, Me (Q1-Q3)	1.3 (0.4; 1.7)	3.8 (2; 6)	0.01[3]
Клиническая потеря прикрепления, мм, Me (Q1-Q3)	1.7 (0.6; 2.2)	1.6 (1.1; 2.0)	0.44[3]
Отсутствие зубов, n, Me (Q1-Q3)	4.1 (1.4; 5.3)	5.0 (2.1; 6.8)	0.16[3]
Кровоточивость при зондировании, Me (Q1-Q3)	1.4 (0.5; 1.8)	1.8 (0.8; 2.4)	0.39[3]
Индекс зубного налёта, Me (Q1-Q3),	41.0 (13.9; 52.7)	45.1 (18.9; 60.9)	0.64[3]

Выделение ДНК из собранного материала проводилось в National Laboratory Astana (NLA) при Назарбаев Университете с использованием соответствующих наборов. Геномная ДНК из образцов полости рта выделялась с применением набора ZymoBIOMICS DNA Miniprep Kit (Zymo Research, D4300), при этом стерильная μQ вода использовалась в качестве отрицательного контроля экстракции. Качественный контроль выделения ДНК проводился с использованием спектрофотометра NanoDrop при соотношении оптической плотности OD260/280, а также методом электрофореза в 1% агарозном геле. Концентрация и чистота каждой пробы ДНК определялись с помощью флуориметра Invitrogen Qubit 3.0 (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, США). Стерильная μQ вода также служила в качестве отрицательного контроля.

Секвенирование выполнялось на платформе Illumina NovaSeq 6000 в лаборатории Novogene (Пекин, Китай) в соответствии со стандартными протоколами Illumina.

Все процедуры, связанные с исследованием микробиома ротовой полости, были выполнены в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (GLP). Все этапы выделения ДНК из образцов слюны проводились согласному протоколу производителя (Приложение Ж) Образцы слюны сохранялись в специализированных пробирках (свабах), при температуре +4 °C в условиях холодильного хранения, в строгом соответствии с инструкциями производителя - ZYMO RESEARCH, США.

Основные этапы исследования представлены на рисунке 1.

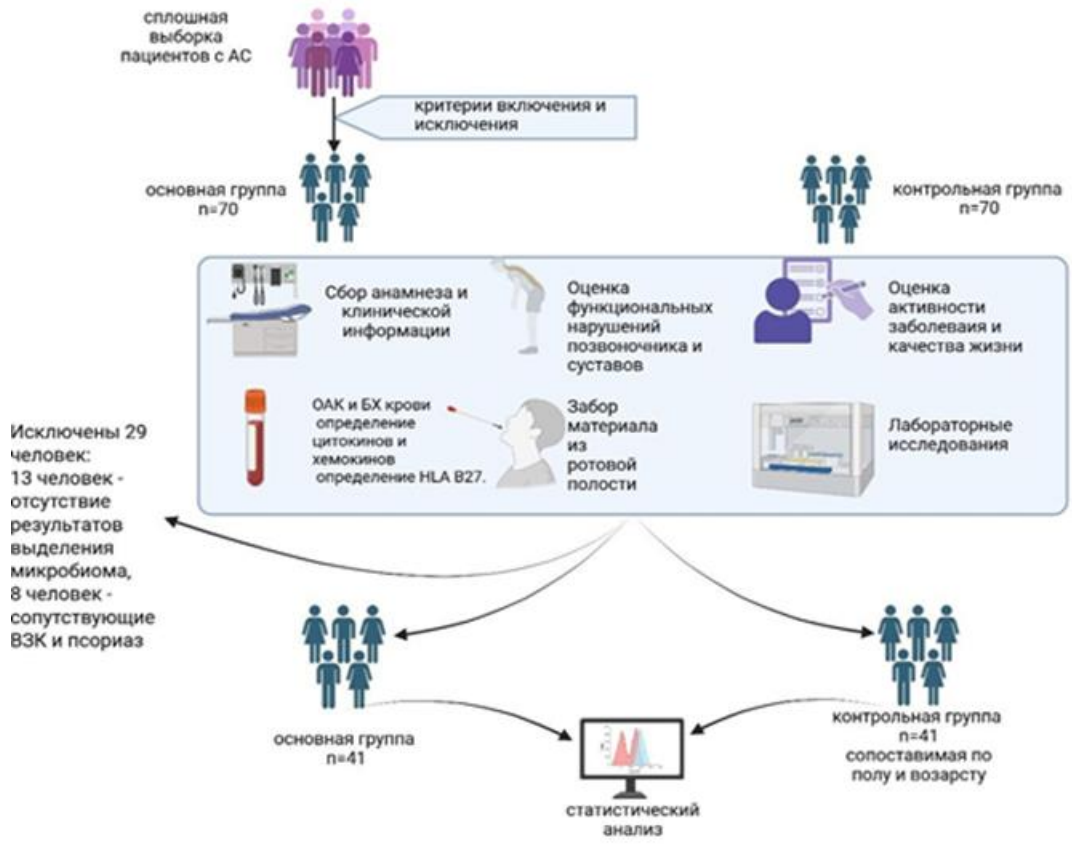


Рисунок 1 - Дизайн исследования

2.3 Статистические методы обработки данных исследования

Статистический анализ измерений проводился согласно общепринятым стандартам в программе IBM SPSS Statistics 21 software (IBM, USA;l).

Обоснование объема выборочной совокупности.

В качестве основы для оценки потенциальной генеральной совокупности использовались опубликованные эпидемиологические данные по анкилозирующему спондилиту (АС) в Республике Казахстан и сведения о численности населения г. Астаны. По данным официальной статистики, в 2018 году в Республике Казахстан было зарегистрировано 3 175 пациентов с АС, что соответствовало распространенности около 1,7 случая на 10 000 населения. При численности населения г. Астаны около 1,35 млн человек расчетное количество зарегистрированных пациентов с АС в городе может составлять ориентировочно около 230 человек.

Вместе с тем расчетная эпидемиологическая численность пациентов не соответствует числу больных, реально доступных для включения в одноцентровое клиническое исследование. Формирование исследуемой когорты проводилось среди пациентов с верифицированным диагнозом анкилозирующего спондилита, фактически обратившихся за специализированной медицинской помощью и соответствовавших установленным критериям включения и исключения в течение периода набора.

Расхождение между расчетной численностью пациентов с АС в популяции

города и фактически доступной выборкой обусловлено рядом организационных и клинических факторов. Пациенты с АС наблюдаются в различных государственных и частных медицинских организациях, часть больных получает специализированную помощь в республиканских центрах, а частота обращений и регулярность диспансерного наблюдения существенно различаются. Кроме того, возможность включения в исследование ограничивается соответствием диагностическим критериям, возрастными ограничениями, наличием сопутствующих заболеваний, полнотой клинико-лабораторных данных и согласием пациента на участие.

В связи с этим набор осуществлялся по принципу последовательного включения всех доступных пациентов, удовлетворявших критериям исследования в установленный период. В итоговую выборочную совокупность были включены 70 пациентов с верифицированным анкилозирующим спондилитом. Таким образом, сформированная выборка представляет собой клинически доступную и диагностически подтвержденную когорту пациентов с АС, получавших специализированную медицинскую помощь в период проведения исследования.

Распределение количественных признаков определялось с помощью описательной статистики путем сравнения значений средних арифметических с медианой, уровнем ассиметрии и эксцесса; а также графическим методом, с помощью построения гистограмм и квантильных диаграмм (Q - Qplots) и проводилось вычисление критерия Shapiro - Wilk. С учетом полученных результатов было выявлено, что распределение в таких переменных, как возраст, длительность заболевания, уровни СОЭ, СРБ, было негауссовским, ввиду чего, данные переменные представлены Медианой (Me) и квантилями (25; 75).

Качественные данные представлены абсолютными числами и долями %. Расчет 95% доверительного интервала (ДИ) для долей и частот производилась при помощи пакета Confidence Intervals Analysis.

Для оценки значимости различий средних величин сравнение проводилось с использованием непараметрического критерия Mann-Whitney, в то время как сравнение трех подгрупп исследования в зависимости от стадии заболевания проводилось с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи таблиц сопряжения для четырехпольных таблиц с расчетом критерия Хи квадрат Пирсона, двустороннего точного критерия Фишера. Сила выявленной взаимосвязи оценивалась по критерию Фи, согласно рекомендациям Rea and Parker, где сила взаимосвязи равная 0,1-0,2 соответствовала слабой, 0,2-0,4 - средней, 0,4-0,6 - относительно сильной, 0,6-0,8 - сильной, а 0,8-1,0 - очень сильной силе взаимосвязи между переменными. Был рассчитан лямбда критерий Гудмена-Краскела и коэффициент неопределенности.

Вычисление относительного риска производилось с помощью таблиц сопряжения, с расчетом 95% ДИ.

Анализ категориальных переменных проводился с использованием многопольных таблиц, где проводился расчет критерия Хи-квадрат Пирсона для

линейнего тренда, d-критерия Сомера, а также критерия тау-с Кендалла.

При проведении анализа с использованием критерия для сравнения трех групп критическим значением считался уровень значимости $p<0,017$, при проведении анализа сравнений двух групп исследования статистически значимыми значениями считались значения $p<0,05$.

Корреляционный анализ проводился с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Наряду с этим был проведен многомерный анализ при помощи бинарной логистической регресии, с расчетом констант и B коэффициента регрессии. Для расчета вероятности развития исхода использовалась формула:

$p = 1/(1+e-z)$

где $z = B+ x1×a1+ x2×a2$.

Чувствительность и специфичность методов диагностики проводилось при помощи построения характеристических ROC- кривых, с расчетом AUC-площади. AUC равная:

– 0,9-1,0 соответствует отличному качеству диагностического теста;
– 0,8-0,9 - высокому качеству;
– 0,7-0,8 - хорошему качеству;
– 0,6-0,7 - среднему качеству;
– 0,5-0,6 - неудовлетворительному качеству диагностического теста.

Производился расчет чувствительности, специфичности, диагностической точности, прогностической ценности положительных и отрицательных результатов

2.4. Обработка данных секвенирования и биоинформационный анализ микробиома

Для анализа микробиома ротовой полости были использованы ампликонные прочтения гена 16S рРНК, полученные методом высокопроизводительного секвенирования. Первичные («сырые») прочтения гена 16S рРНК проводились путем создания таблиц таксономической представленности с помощью пайплайна LotuS2 v2.23. Демультиплексирование, фильтрацию качества и дерепликацию выполняли с использованием встроенного простого демультиплексора в конфигурации MiSeq SDM. Всего было обработано 19 589 012 прочтений, из которых 18 014 920 успешно прошли первичный контроль качества. Инференцию ASV проводили с помощью алгоритма DADA2. Предполагаемые химерные последовательности удаляли de novo в рамках самого пайплайна. Таксономическую принадлежность ASV определяли с помощью алгоритма LAMBDA по стратегии наименьшего общего предка (LCA) с использованием референсных баз данных SILVA 138.1, Greengenes 13.5 и HITdb. После этапа постфильтрации итоговая таблица признаков включала 2 261 ASV, а суммарное число прочтений составило 15 816 329.

Функциональное профилирование микробных сообществ проводилось с использованием инструмента PICRUSt2 (версия 2.5.0) при параметрах по умолчанию. Методика основывалась на предсказании количества копий генов

для каждой OTU с учётом филогенетического положения и значения индекса ближайшего секвенированного таксона (Nearest Sequenced Taxon Index, NSTI) ≤ 2. Аннотация предсказанных метаболических путей выполнялась с применением базы данных MetaCyc Metabolic Pathway Database.

Статистический анализ и визуализацию данных выполняли в среде Python версии 3.12 с использованием пакетов NumPy v2.0.1, SciPy v1.15.1, statsmodels v0.14.4, scikit-learn v1.6.1, Matplotlib v3.10.0 и seaborn v0.13.2. Анализ биоразнообразия проводили с помощью пакета scikit-bio v0.6.3. Для нормализации таблиц OTU применялось прореживание (rarefaction),

Исходные характеристики групп сравнивали с помощью точного критерия Фишера, двухвыборочного t-критерия Стьюдента (при необходимости - с поправкой Уэлча) либо U-критерия Манна-Уитни в зависимости от характера распределения данных.

Для выявления дифференциально представленных таксономических признаков использовался инструмент LEfSe (Linear Discriminant Analysis Effect Size, версия 1.0.8). Порог значимости устанавливался при LDA > 2 и $p \leq 0,05$. В анализ включали только признаки с встречаемостью не менее 25% хотя бы в одной из групп.

Межгрупповое разнообразие оценивали по невзвешенной (unweighted UniFrac, U-UniFrac) и взвешенной (weighted UniFrac, W-UniFrac) дистанциям UniFrac. Достоверность группировки проверяли непараметрическим критерием ANOSIM и параметрическим PERMANOVA при 999 перестановках. Перед PERMANOVA выполняли тест PERMDISP для оценки равенства дисперсий. Для визуализации различий в составе микробиомов между образцами использовался анализ главных координат (PCoA).

Внутривыборочное разнообразие на уровне ASV оценивали по индексу ACE (показатель богатства) и индексу Пиелу (показатель выравненности).

Корреляционный анализ между маркерными таксонами, метаболическими путями и клинико-иммунологическими параметрами проводили с расчетом коэффициента Спирмена без поправки на множественные сравнения.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Особенности клинического течения анкилозирующего спондилита

С целью выполнения поставленных задач по изучению клинических особенностей течения АС исследуемая выборка пациентов основной группы исследования была разделена на различные подгруппы, которые были представлены в таблице №1. Руководствуясь рекомендациями Наследова и соавторов по проведению сравнительного анализа, в качестве зависимых переменных были выбраны подгруппы, число случаев в которых составляло не менее 11. Следовательно, сравнительный анализ проводился в зависимости от пола, HLAB27 статуса и получаемой на момент осмотра терапии.

3.1.1 Клиническое течение АС в зависимости от статуса HLA-B27

Нами был проведен сравнительный анализ клинического течения АС в зависимости от наличия либо отсутствия гена HLA-B27 по данным генетического анализа. Таким образом, первую группу сравнения составили пациенты с положительным HLA-B27 в количестве 57 человек, группу сравнения с отрицательным HLA-B27 составили 13 пациентов с АС. В исследуемых группах не отмечалось различий в поло-возрастной структуре, (таблица №3). Так же не отмечалось различий по этническому признаку. При сравнении двух групп не было выявлено статистически значимых различий в росто-весовых показателях и ИМТ.

Таблица 3 Сравнительный анализ поло-возрастной структуры и анамнестических данных исследуемых подгрупп в зависимости от гена HLA-B27

Признак		**HLAB27+ N=57**		**HLAB27- N=13**		**Уровень значимости. p**
		Me n/%	**Q1-Q3 95%ДИ**	**Me n/%**	**Q1-Q3 95%ДИ**	
Возраст (лет)		40	32-54	38	34.5-42	0.634
ИМТ		25.3	21.7-30.0	26.1	24.3-27.3	0.786
Национальность	**Казахи**	48/84.2	72.6-91.5	11/84.6		1.0
	Не казахи	9/15.8	8.5-27.4	2/15.4	4.3-42.2	
Гендерное распределение	**Мужчины**	47/82.5	70.6-90.2	9/69.2		0.227
	Женщины	10/17.5	9.8-29.4	4/30.8		

Изучение анамнеза пациентов, согласно медицинским картам, не выявило различий в наследственном анамнезе как по анкилозирующему спондилиту, так и по другим HLA-B27 ассоциированным заболеваниям, таким как

воспалительные заболевания кишечника и псориаз, (рисунок 2).

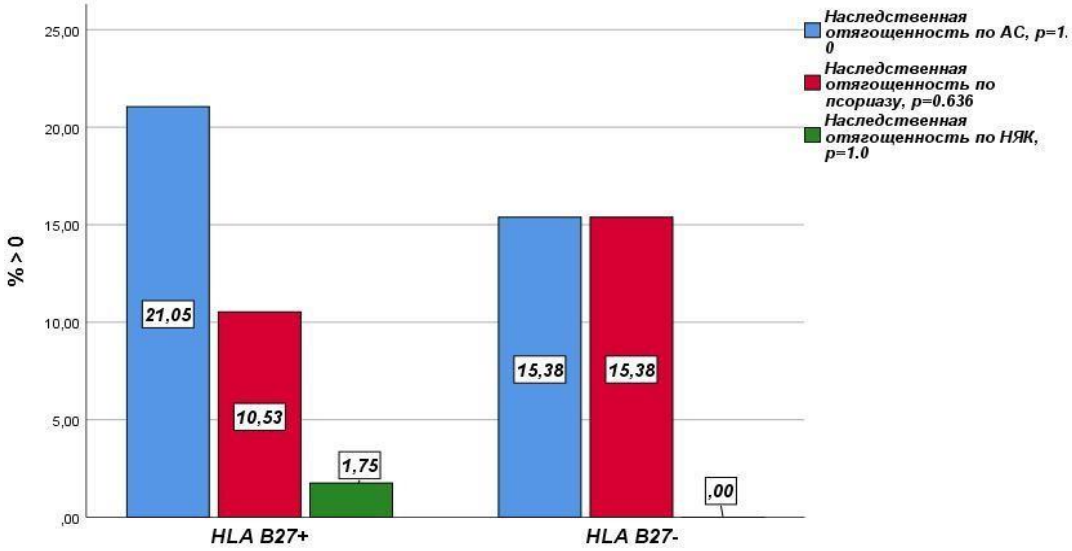


Рисунок 2 - Сравнительный анализ наследственной отягощенности исследуемых подгрупп в зависимости от гена HLA-B27

В последующем мы провели сравнительный анализ частоты вредных привычек, который не выявил достоверных различий в употреблении алкоголя и курении. Следует, отметить, что индекс курильщика среди пациентов с HLA-B27 положительным статусом составил 6,1 пачка/лет, а в группе с отрицательным HLA-B27 4,2 пачка/лет, p=0.942. Так же не выявлено влияния на различие течения заболевание в исследуемых группах таких факторов, как перенесенные травмы позвоночника и перенесенные операции. Однако, обращает внимание, что исследуемые выборки достоверно различались по такому показателю как влияние профессиональной вредности, (рисунок 3).

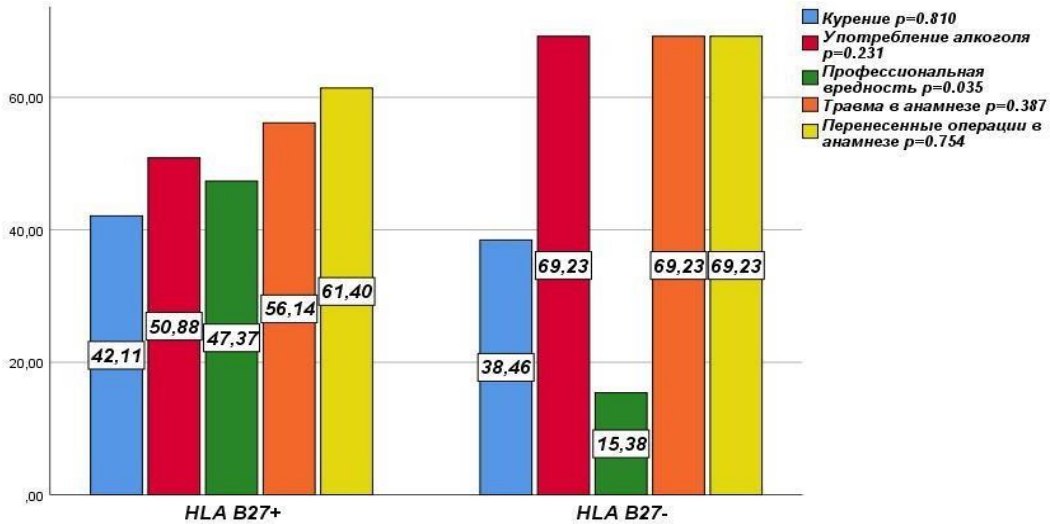


Рисунок 3 - Сравнительный анализ влияния факторов риска исследуемых подгрупп в зависимости от гена HLA-B27

Изучая инфекционные агенты как возможные триггеры заболевания, нами было выявлено, что среди пациентов с HLA-B27 положительным статусом исследуемые инфекции встречались с меньшей частотой в сравнении с группой HLA-B27 негативным статусом. Особенно, стоит отметить такие инфекционные возбудители как Эпштейна-Барра, бруцеллеза и урогенитальные инфекции, преобладающие у лиц с негативным статусом, (рисунок 4).

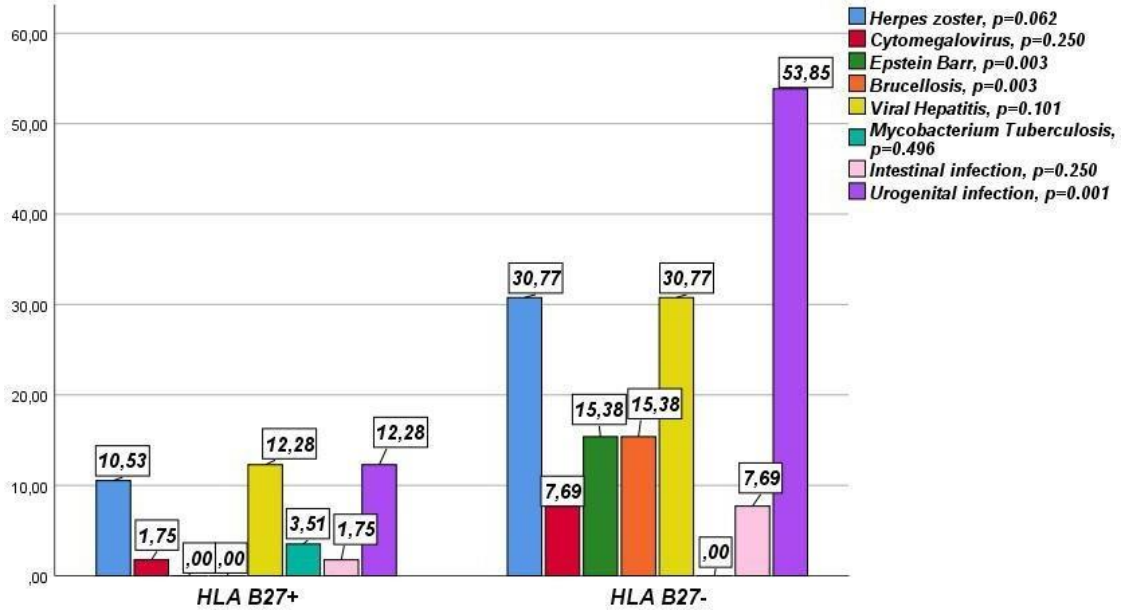


Рисунок 4 - Сравнительный анализ влияния инфекционных агентов на развитие заболевания исследуемых подгрупп в зависимости от гена HLA-B27.

При анализе возраста дебюта АС отмечается, что в HLA-B27 положительной группе имело место достоверно более ранний возраст дебюта (25 лет) по сравнению с HLA-B27 негативной группой (31 год), также отмечается достоверно более длительный срок заболевания 15 лет и 7 лет соответственно, (рисунок 5).

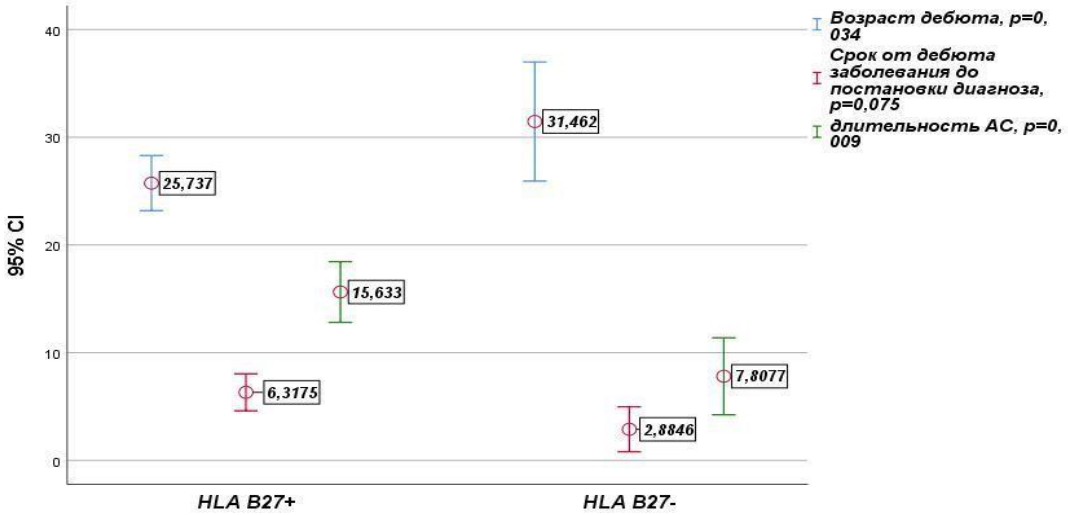


Рисунок 5 - Сравнительный анализ особенностей дебюта исследуемых подгрупп в зависимости от гена HLA-B27

В последующем мы провели анализ клинических характеристик исследуемых групп, который показал, наличие статистически значимых различий по клиническим стадиям заболевания. В HLA-B27 положительной группе отмечалось превалирование пациентов в развернутой стадии заболевания $\chi2=5.108$, df=1, p=0.039, в то время как отсутствовали случаи ранней стадии заболевания $\chi2=13.743$, df=1, p=0.005, (рисунок 6).

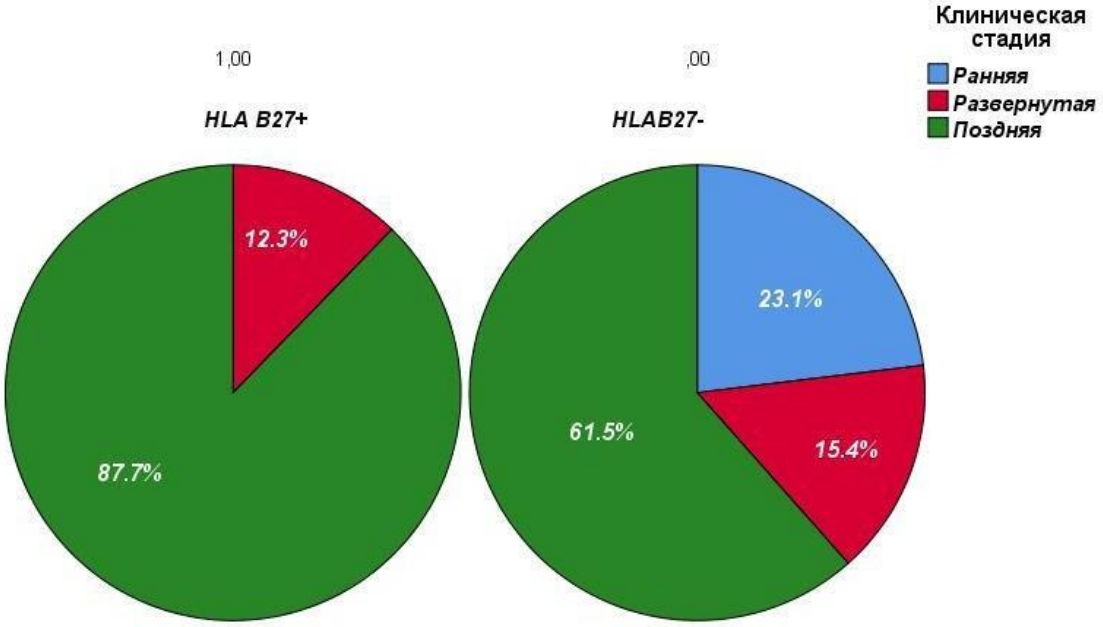


Рисунок 6 - Сравнительный анализ клинических стадий заболевания исследуемых подгрупп в зависимости от гена HLA-B27

Клиническая характеристика АС включало в себя следующие клинические проявления, частота которых представлена на рисунке №7. Следует отметить, что среди симптомов наблюдалось значительное преобладание утренней скованности в HLA-B27 положительной группе.



Рисунок 7 - Сравнительный анализ ведущих клинических проявлений исследуемых подгрупп в зависимости от гена HLA-B27

При дальнейшем анализе клинических характеристик заболевания, были изучены внеаксиальные проявления АС, такие как периферический артрит, дактилит, энтезит. Было выявлено, что в обеих группах не отмечалось различий в частоте внеаксиальных проявлений, в HLA-B27 положительной группе частота данных проявлений составляла 50,9%, в HLA-B27 отрицательной группе 53,8%, p=0.847. Структура внеаксиальных проявлений в обеих группах представлена на рисунке №8.

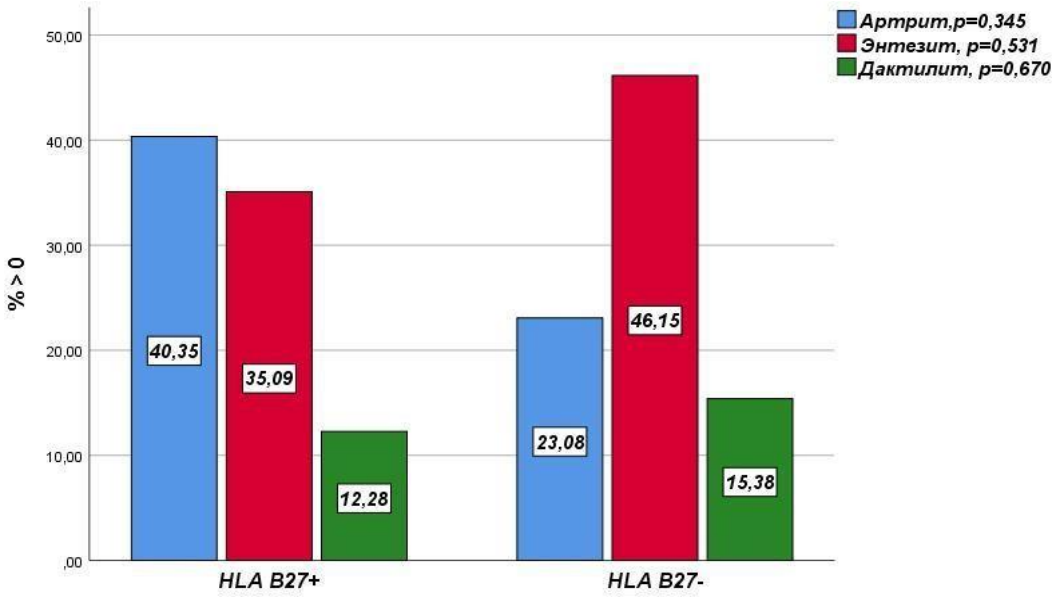


Рисунок 8 - Сравнительный анализ структуры внеаксиальных проявлений исследуемых подгрупп в зависимости от гена HLA-B27

В рамках дальнейшего анализа клинических характеристик анкилозирующего спондилита были изучены внескелетные проявления заболевания, включая увеит, воспалительные заболевания кишечника и псориаз. При сравнении частоты этих проявлений в зависимости от HLA-B27 статуса достоверных различий между группами выявлено не было: внескелетные проявления отмечались у 29,8% пациентов с положительным HLA-B27 и у 23,1% пациентов без этого аллеля (p = 0,744). Распределение указанных клинических проявлений представлено на рисунке №9.

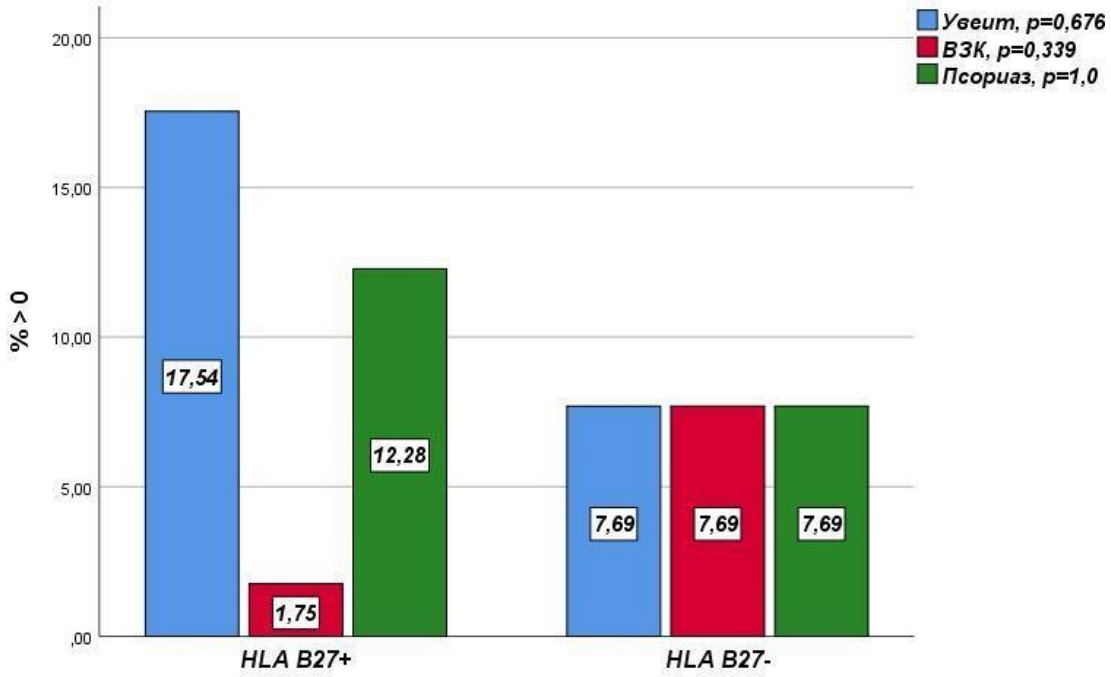


Рисунок 9 - Сравнительный анализ структуры внескелетных проявлений исследуемых подгрупп в зависимости от гена HLA-B27

В ходе углублённого анализа клинических характеристик анкилозирующего спондилита была проведена оценка активности заболевания с использованием валидированных шкал ASDAS-CRP и BASDAI. Результаты показали, что наличие или отсутствие HLA-B27 не оказывает статистически значимого влияния на индекс BASDAI в исследуемых группах. При этом уровень активности заболевания по шкале BASDAI в обеих группах соответствовал умеренной степени активности: в группе HLA-B27-положительных пациентов составлял 3,85, а в группе HLA-B27-негативных -3,5, p = 0,757, (рисунок 10).

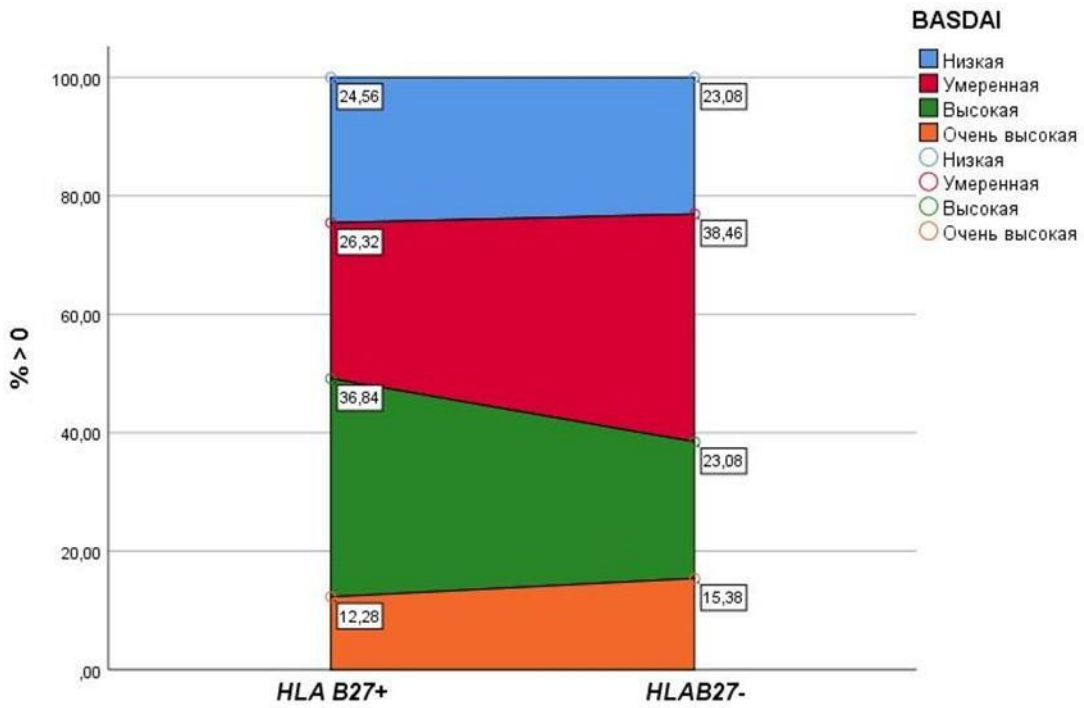


Рисунок 10 - Сравнительный анализ активности заболевания согласно BASDAI исследуемых подгрупп в зависимости от гена HLA-B27

При оценке активности с помощью индекса ASDAS-CRP, так же не было выявлено статистически значимых различий, однако индекс активности соответствовал высокой степени активности в обеих группах, в группе HLA-B27-положительных пациентов составлял 2,5, а в группе HLA-B27-негативных - 2,35, p = 0,883. Данное различие обусловлено тем, что у больных АС ASDAS имеет большую чувствительность по сравнению с BASDAI, т.к. включает в себя лабораторный маркер - определение СРБ.

Таким образом, степень клинической активности не зависят напрямую от HLA-B27 статуса, что подчёркивает важность комплексной оценки состояния пациента с использованием шкал ASDAS и BASDAI вне зависимости от генетических маркеров, (рисунок 11).

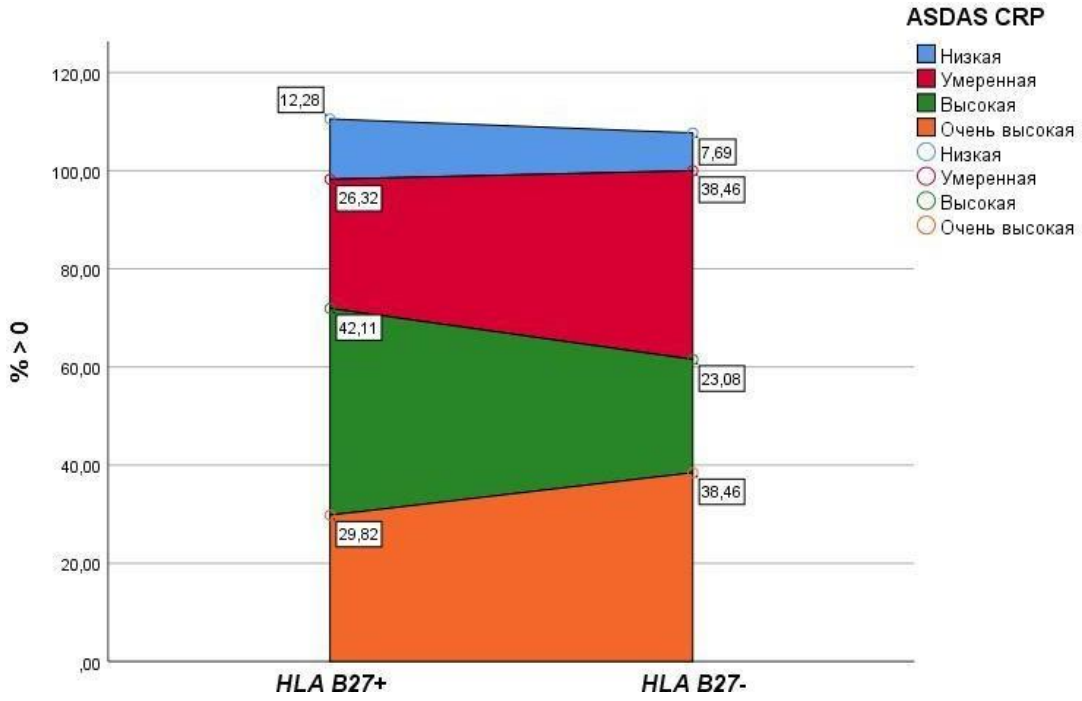


Рисунок 11 - Сравнительный анализ активности заболевания согласно ASDAS CRP исследуемых подгрупп в зависимости от гена HLA-B27

При анализе степени функциональных нарушений позвоночника согласно шкалам BASFI и BASMI не было выявлено статистически значимых различий, однако отмечается тенденция к более высокому уровню показателей среди пациентов HLA-B27-положительных пациентов, (рисунок 12).

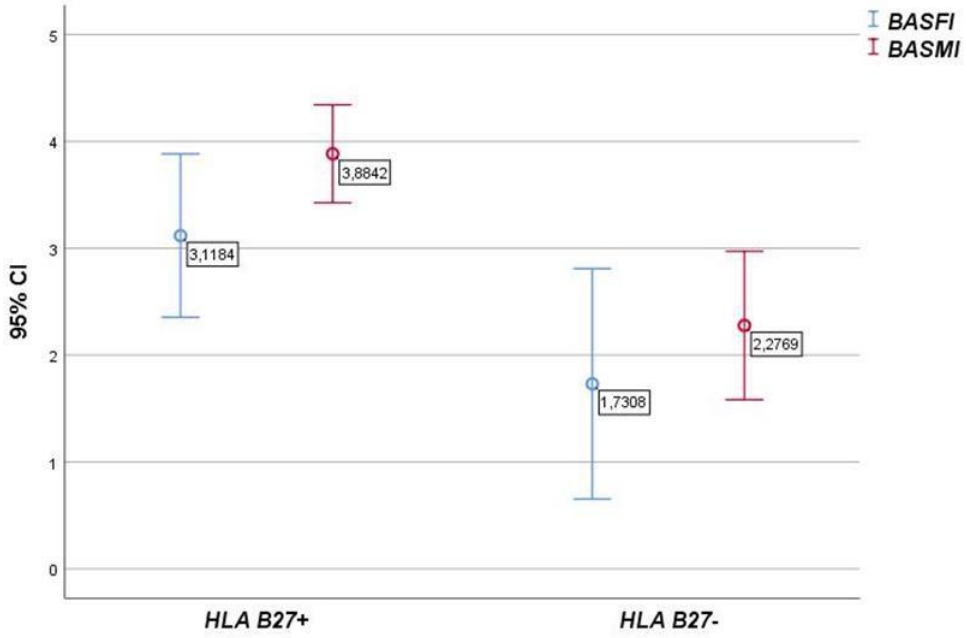


Рисунок 12 - Сравнительный анализ функциональных нарушений позвоночника согласно шкалам BASFI и BASMI в зависимости от гена HLA-

B27

При анализе степени сохранности двигательной активности пациентов, согласно функциональным классам, отмечалось, что в группе HLA-B27-позитивных больных наблюдалось более выраженное нарушение подвижности с преобладанием пациентов с 3 функциональным классом, $\chi 2=5,2$, df=1, p=0,045, а в группе HLA-B27-негативных больных незначительное ограничение подвижности с преобладанием пациентов с 1 функциональным классом, $\chi 2=5,9$, df=1, p=0,034, (рисунок 13).

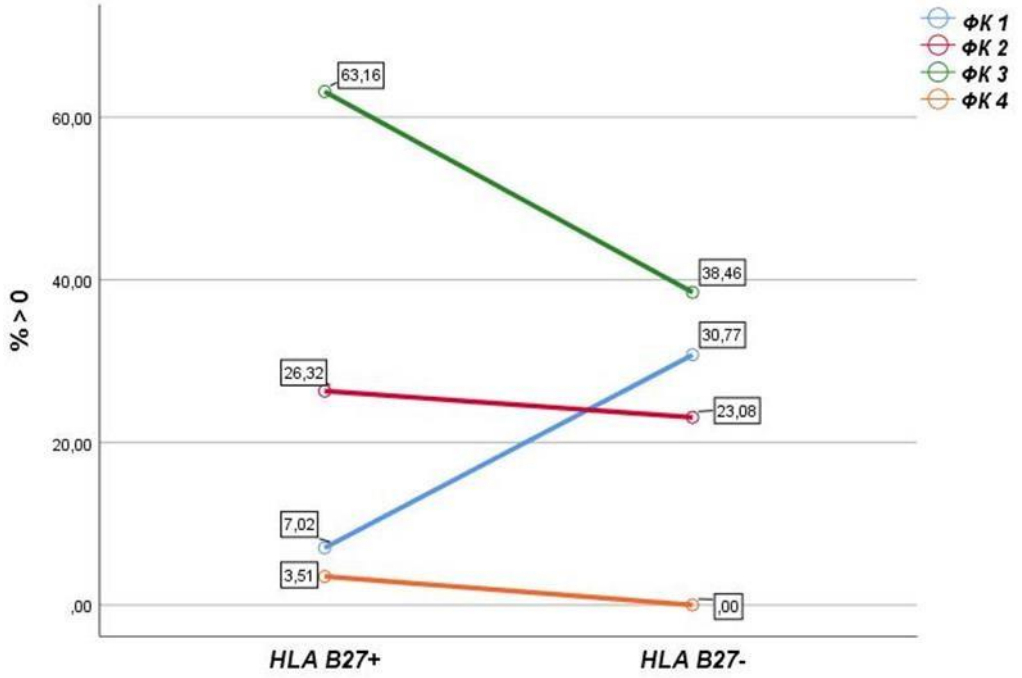


Рисунок 13 - Сравнительный анализ степени сохранности двигательной активности пациентов согласно функциональным классам в зависимости от гена HLA-B27

При анализе выраженности сакроилеита у пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости от HLA-B27 статуса было выявлено, что в группе HLA-B27-позитивных пациентов преобладали случаи с более тяжёлой степенью сакроилеита, преимущественно 4 стадий, $\chi 2=5,2$, df=1, p=0,045. В то время как у HLA-B27-негативных пациентов чаще диагностировалась ранняя стадия воспаления крестцово-подвздошных сочленений, преимущественно I стадии, с менее выраженными рентгенологическими изменениями, (рисунок 14).

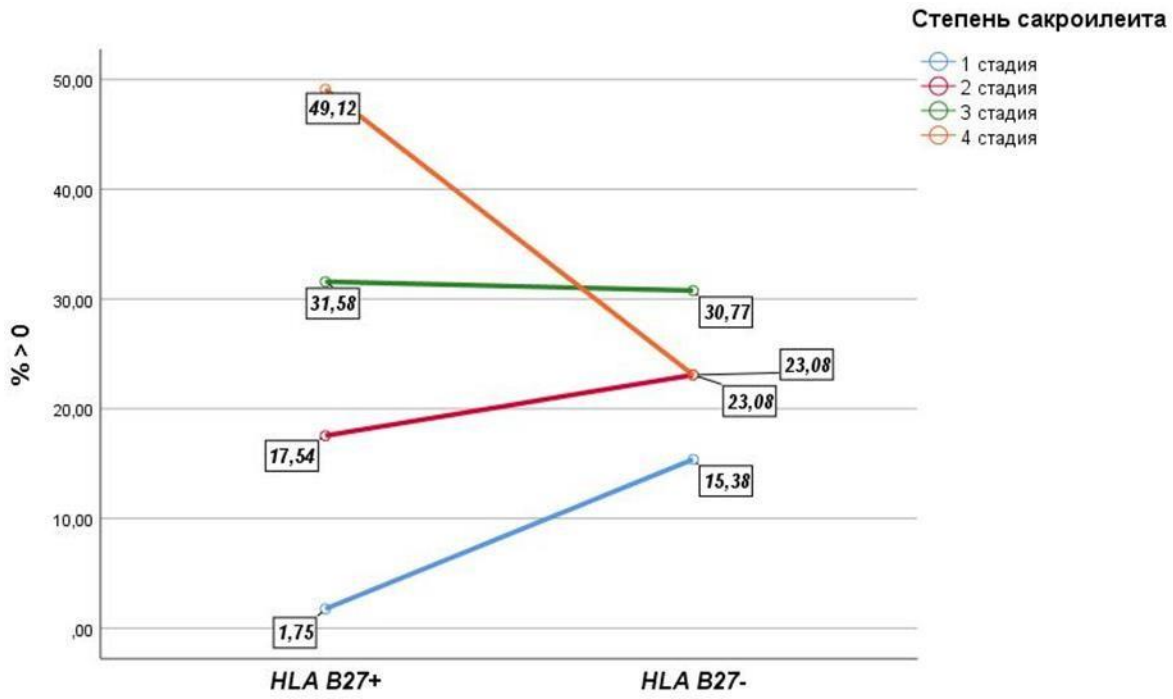


Рисунок 14 - Сравнительный анализ степени сакроилета в зависимости от гена HLA-B27

Также нами был проведен анализ корреляционной взаимосвязи особенностей дебюта заболевания с клинической активностью заболевания среди исследуемых пациентов в зависимости от HLA-B27-статуса.

Выявленные корреляционные взаимосвязи показывают, задержка в постановке диагнозе взаимосвязана с активностью заболевания согласно шкале ASDAS в независимости от статуса по HLA-B27. Но при этом отмечается, что в HLA-B27-позитивной группе длительность анкилозирующего спондилита взаимосвязана с ухудшением подвижности позвоночника и тазобедренных суставов согласно индексу BASMI, в то время как в негативной группе такой взаимосвязи выявлено не было, (рисунок 15-16).

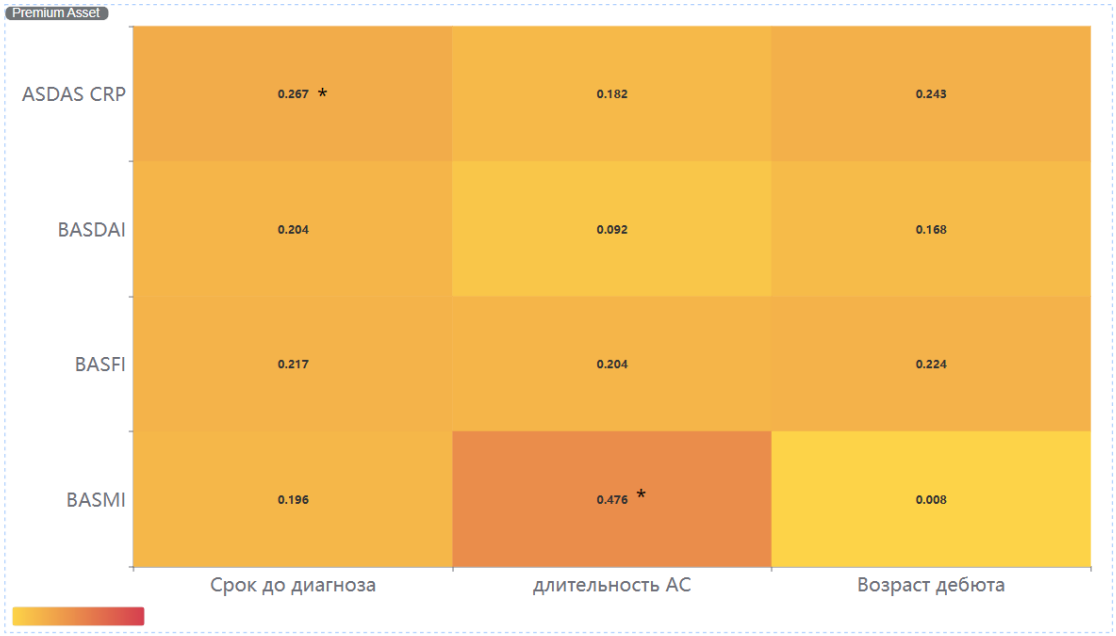


Рисунок 15 - Корреляционная матрица среди пациентов с положительным HLA-B27

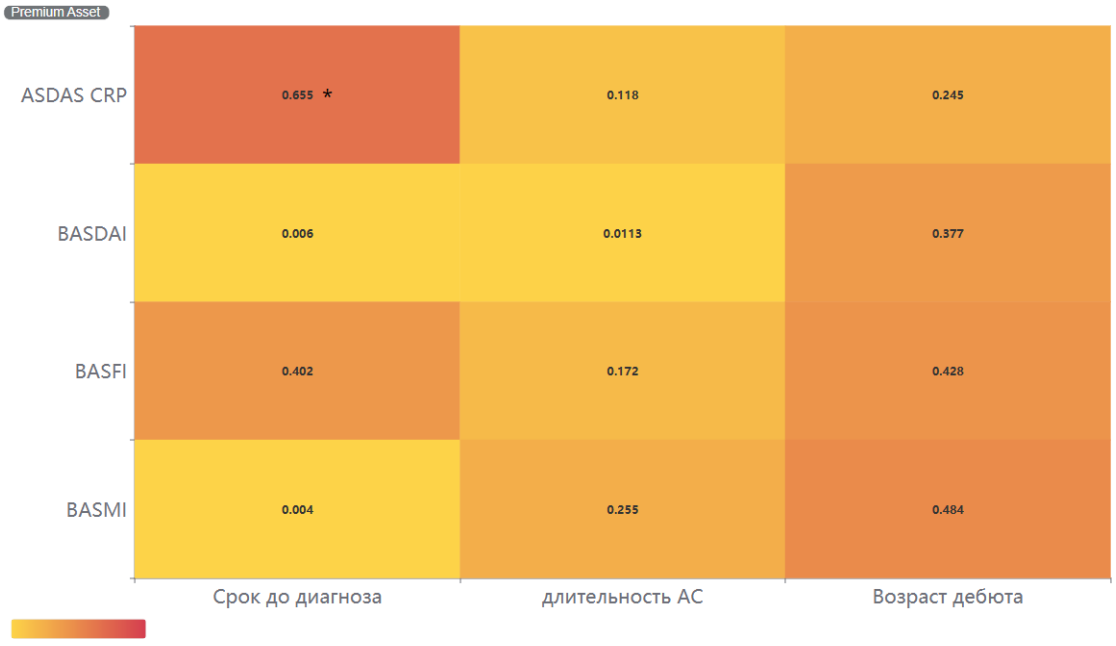


Рисунок 16 - Кореляционная матрица среди пациентов с отрицательным HLA-B27

На основании проведенного анализа можно сделать следующие выводы: пациенты с HLA-B27-позитивным анкилозирующим спондилитом характеризуются более ранним возрастом дебюта заболевания и соответственно большей продолжительностью патологического процесса по сравнению с HLA-B27-негативной группой. У них также достоверно чаще наблюдаются признаки

развернутой стадии заболевания, более выраженные проявления сакроилеита и более выраженные ограничения двигательной активности, что подтверждается преобладанием третьего функционального класса. Также выявлено статистически значимое различие по показателю профессиональных вредностей, оказывающих влияние преимущественно в группе HLA-B27-позитивных пациентов.

Кроме того, HLA-B27-негативные пациенты чаще имели в анамнезе сопутствующие инфекционные заболевания, включая вирус Эпштейна-Барр, бруцеллез и урогенитальные инфекции, что может свидетельствовать о более значимой роли инфекционных триггеров в патогенезе АС у данной группы.

На основании представленных данных следует отметить, что полученные результаты подчеркивают различия в клиническом течении анкилозирующего спондилита в зависимости от HLA-B27 статуса.

3.1.2 Клиническое течение анкилозирующего спондилита в зависимости от пола

С целью выполнения следующей задачи нами был проведен сравнительный анализ исследуемой нами выборки в зависимости от распределения группы по половому признаку [146]. Таким образом, первую группу сравнения составили пациенты мужского пола в количестве 56 человека, вторую группу сравнения лица женского пола составили 14 пациентов с анкилозирующим спондилитом. На основании проведённого анализа установлено, что исследуемые группы не различались по основным демографическим характеристикам, включая пол, возраст и этническую принадлежность, таблица №4. вмешательствам.

Признак		**Мужчины, n=56**	**Женщины, n=14**	**Значение критерия**	**Уровень значимости. P**
		Me n/%, Q1-Q3	**Me n/%, Q1-Q3**		
Возраст (лет)		40 (34-54)	37,5 (30,25-50,75)	U=321,5 Z=-1,036	0,300
Национальность	Казахи	48/85,7%	11/78,6%	Точный критерий Фишера	0,681
	Не казахи	8/14,3%	3/21,4%		
Курение		26/46,4%	3/21,4%	χ^2=2,885 df=1	0,089
Индекс курильщика		0,15 (0-9,8)	0 (0-0,75)	U=218.5 Z=-1,759	0,079
Употребление алкоголя		33/58,9%	5/35,7%	χ^2=2,432 df=1	0,119
Наследственная		11/19,6%	3/21,4%	Точный	1,0

отягощенность АС			критерий Фишера	
Наследственная отягощенность ПСА	7/12,5%	1/7,1%	Точный критерий Фишера	1,0
Наследственная отягощенность НЯК	1/1,8%	0	Точный критерий Фишера	1,0
Профессиональная вредность	27/48,2%	2/14,3%	**χ^2=5,313 df=1**	**0,021**
Возраст дебюта заболевания	25,5 (19-32)	29 (21,25-37)	U=230 Z=-2,381	**0,017**
Сроке от дебюта заболевания до постановки диагноза АС	3 (1-11,5)	3,5 (1-6,75)	U=316 Z=-1,138	0,225
Длительность АС	13 (9,25-20,75)	6 (1,25-14)	U=313,5 Z=-1,154	0,248

Таблица 4 - Сравнительный анализ анамнестических данных исследуемых подгрупп в зависимости от пола.

К тому же не было выявлено статистически значимых различий в наследственном анамнезе как по анкилозирующему спондилиту, так и по другим HLA-B27 ассоциированным заболеваниям, (воспалительные заболевания кишечника, псориаз). А также ряду других анамнестических показателей, так как перенесённые травмам позвоночника и хирургическим вмешательства.

При анализе наличия вредных привычек (употребление алкоголя, курение) наблюдалась тенденция к более частому курению среди мужчин по сравнению с женщинами (p = 0,089), а также к более высокому значению индекса курильщика у мужчин (p = 0,079), но без статистически достоверных различий.

При этом, наибольшую значимость в анализе факторов риска продемонстрировал такой параметр, как профессиональная вредность: у мужчин влияние вредных условий труда на развитие заболевания было достоверно выше по сравнению с женщинами (χ^2 = 5,313, df = 1, p = 0,021).

При анализе возраста дебюта АС отмечается, что у мужчин имело место достоверно более ранний возраст дебюта (25,5 лет) по сравнению с женщинами (29 год), p=0,017.

Кроме того, статистически значимое различие было получено при изучении анамнеза инфекционных заболеваний, в группе пациентов женского пола частота случаев положительного результата на наличие вирусов ЦМВ и Эпштейна-Барра была статистически значима выше чем в группе пациентов мужского пола (χ^2=8,235 df=1 p=0,038 и χ^2=8,235 df=1 p=0,038 соответственно), структура перенесенных инфекционных заболеваний изображена на рисунке 17.

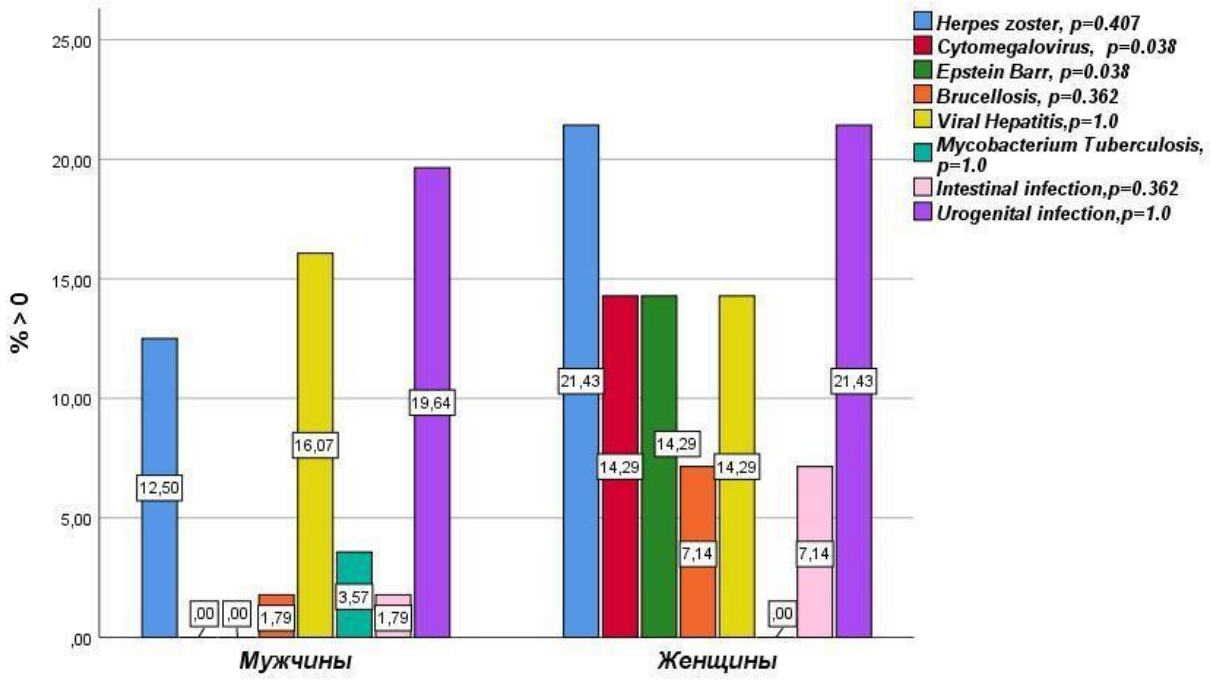


Рисунок 17 - Сравнительный анализ влияния инфекционных агентов на развитие заболевания исследуемых подгрупп в зависимости от пола

Также нами был проведен анализ дебюта заболевания. Оценивались данные анамнеза, такие как возраста дебюта анкилозирующего спондилита, срок от дебюта заболевания до постановки диагноза анкилозирующий спондилит, длительность заболевания. Эти данные показали наличие статистически значимых различий по длительности анкилозирующего спондилита, которая была в 2 раза больше среди лиц мужского пола.

В последующем был проведён анализ клинических характеристик исследуемых групп, который выявил наличие статистически значимых различий по клиническим стадиям заболевания в зависимости от пола. Установлено, что развернутая стадия заболевания значительно чаще встречалась у мужчин (χ^2 =8,147; df=1; p=0,011), тогда как поздняя стадия чаще наблюдалась у женщин, рисунок №18.

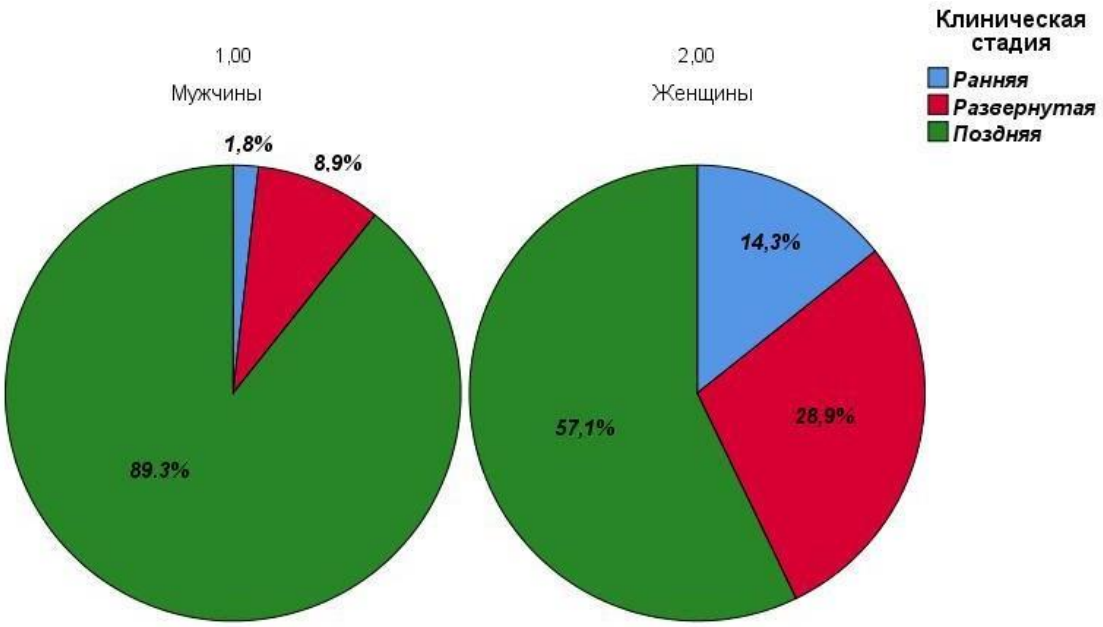


Рисунок 18 - Сравнительный анализ клинических стадий заболевания исследуемых подгрупп в зависимости от пола

При анализе основных клинических проявлений заболевания, представленных на рисунке №19 не отмечалось статистически достоверных различий.

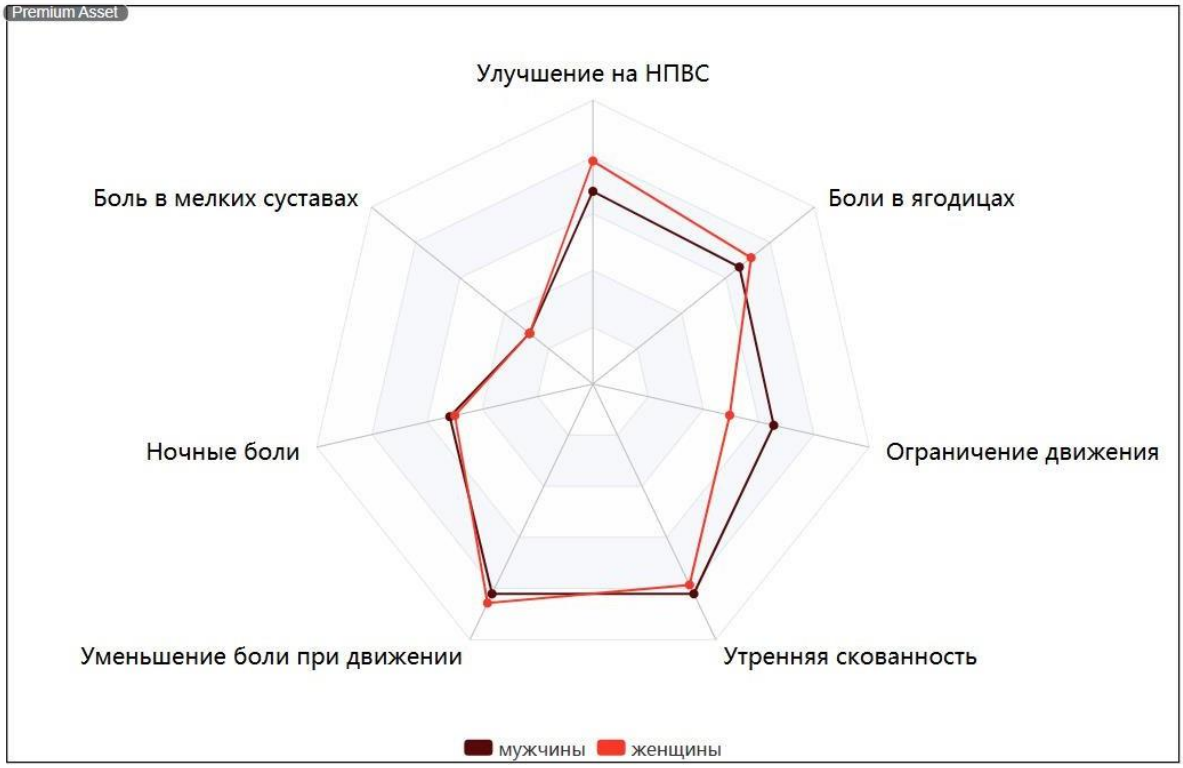


Рисунок 19 - Сравнительный анализ ведущих клинических проявлений исследуемых подгрупп в зависимости от пола

При анализе клинических проявлений, не затрагивающих осевой скелет, в

изучаемых группах статистически значимых различий по внеаксиальным и внескелетным проявлениям анкилозирующего спондилита выявлено не было. Структура и частота указанных проявлений представлена на рисунке 20.



Рисунок 20 - Сравнительный анализ структуры внеаксиальных и внескелетных проявлений исследуемых подгрупп в зависимости от пола

В рамках анализа клинических характеристик анкилозирующего спондилита была проведена оценка активности заболевания с применением валидированных шкал ASDAS-CRP и BASDAI. Полученные данные не продемонстрировали статистически значимых различий в уровне активности заболевания по результатам указанных шкал. Кроме того, не было выявлено различий по степени функциональных нарушений позвоночника (шкала BASFI), а также позитивного генетического статуса.

Но при этом, отмечается, что у мужчин наблюдалось достоверное снижение подвижности позвоночника и тазобедренных суставов согласно индексу BASMI в отличии от женщин, данные приведены в таблице №5.

Таблица 5 - Сравнительный анализ клинической активности исследуемых подгрупп в зависимости от гендерного распределения

Признак	**Мужчины, n=56**	**Женщины, n=14**	**Значение критерия**	**Уровень значимости. p**
	Me n/% Q1-Q3 95%ДИ	**Me n/% Q1-Q3 95%ДИ**		
BASMI	3,9 (2,1-5,35)	2,3 (1,55-2,75)	U=215 Z=-2,6	**0,009**
BASDAI	3,75 (1,52-6,52)	3,67 (2,15-5,31)	U=380 Z=-0.176	0,860
BASFI	1,6 (0,35-4,7)	1,15 (0,2-5,85)	U=384 Z=-0,118	0,906

ASDAS CRP		2,6 (1,65-3,55)	2,0 (1,65-2,95)	U=303,5 Z=-1,042	0,298
HLAB27 статус	+	47/83,9%	10/71,4%	Точный критерий Фишера	0,277
	-	9/16,1%	4/28,6%		

Анализ степени сохранности двигательной активности пациентов в соответствии с функциональными классами показал половые различия. У женщин преимущественно наблюдалось незначительное ограничение подвижности, с преобладанием случаев, относящихся к 1 функциональному классу (χ^2=5,081; df=1; p=0,045). В то время как среди мужчин чаще регистрировались более выраженные нарушения, соответствующие 3 функциональному классу (χ^2=4,2; df=1; p=0,039), что отражено на рисунке №21.

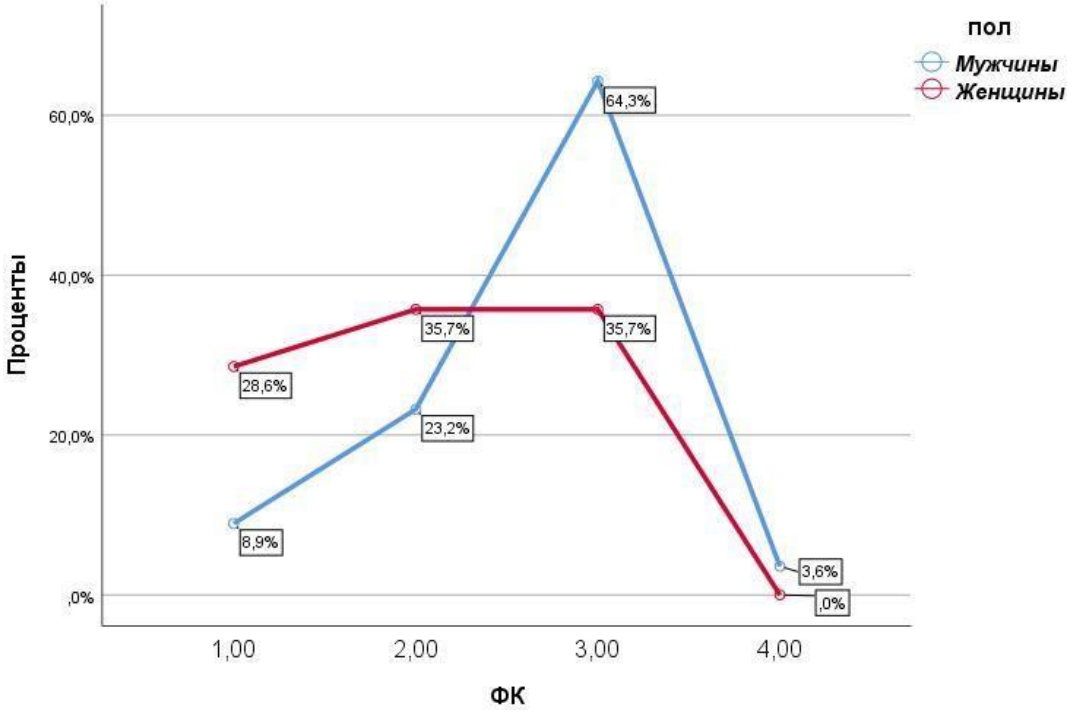


Рисунок 21 - Сравнительный анализ степени сохранности двигательной активности пациентов согласно функциональным классам в зависимости от пола

При анализе выраженности сакроилеита прослеживалась аналогичная картина, где сакроилеит 1 степени преобладал среди лиц женского пола, χ2=4,2, df=1, p=0,039, тогда как у лиц мужского пола чаще отмечался сакроилеит 4 степени, χ2=6,38, df=1, p=0,012, (рисунок 22).

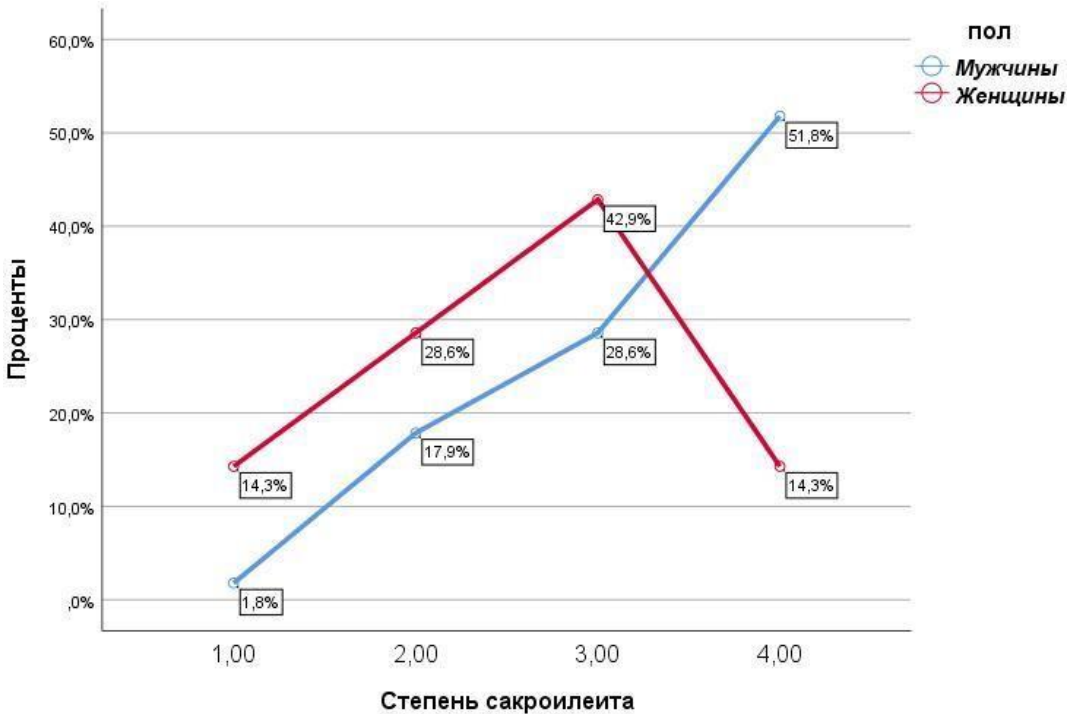


Рисунок 22 - Сравнительный анализ степени сакроилета в зависимости от пола.

Также нами был проведен анализ корреляционной взаимосвязи особенностей дебюта заболевания с клинической активностью заболевания среди лиц женского и мужского пола, которые представлены в рисунке 23 и 24.

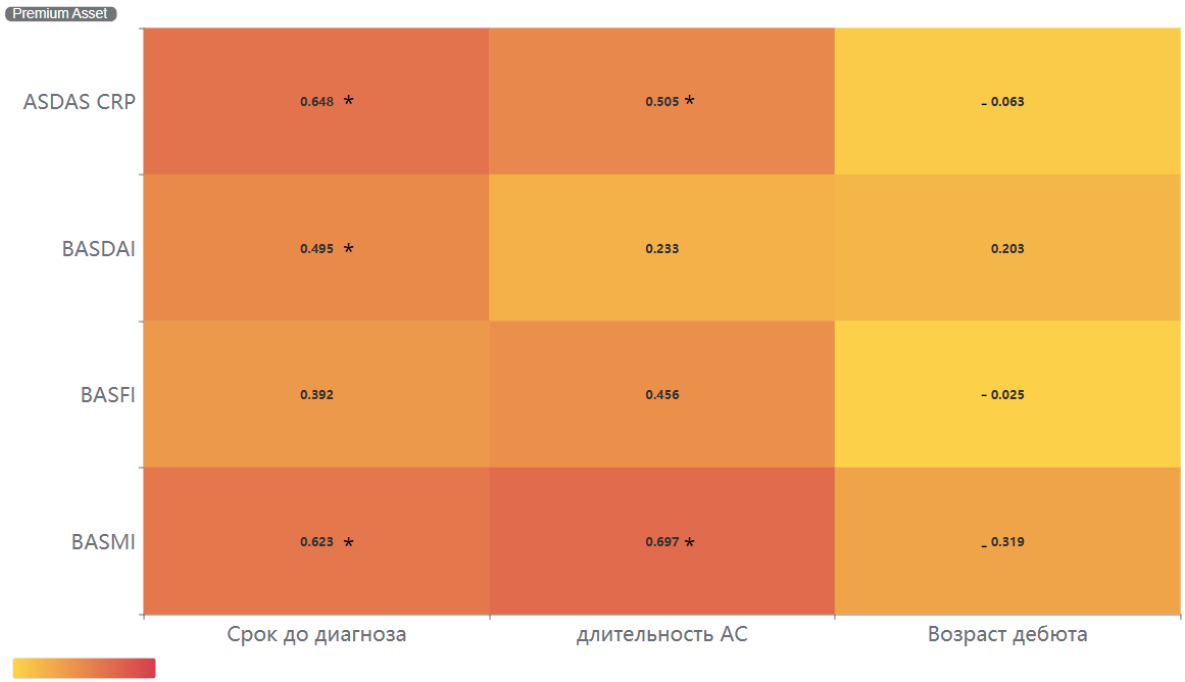


Рисунок 23 - Корреляционная матрица среди пациентов женского пола

Выявленные корреляционные взаимосвязи показывают, длительность заболевания взаимосвязана с активностью заболевания согласно шкале ASDAS и индексом подвижности позвоночника BASMI в независимости от пола. Но при этом отмечается, что в группе пациентов женского пола задержка в диагнозе взаимосвязана с индексами активности ASDAS и BASDAI, а также индексу BASMI, в то время как в группе пациентов мужского пола задержка в диагнозе коррелирует с индексом BASFI. Кроме того, у пациентов мужского отмечается корреляция индекса BASFI с возрастом дебюта заболевания, тогда как у пациентов женского пола такой взаимосвязи выявлено не было.

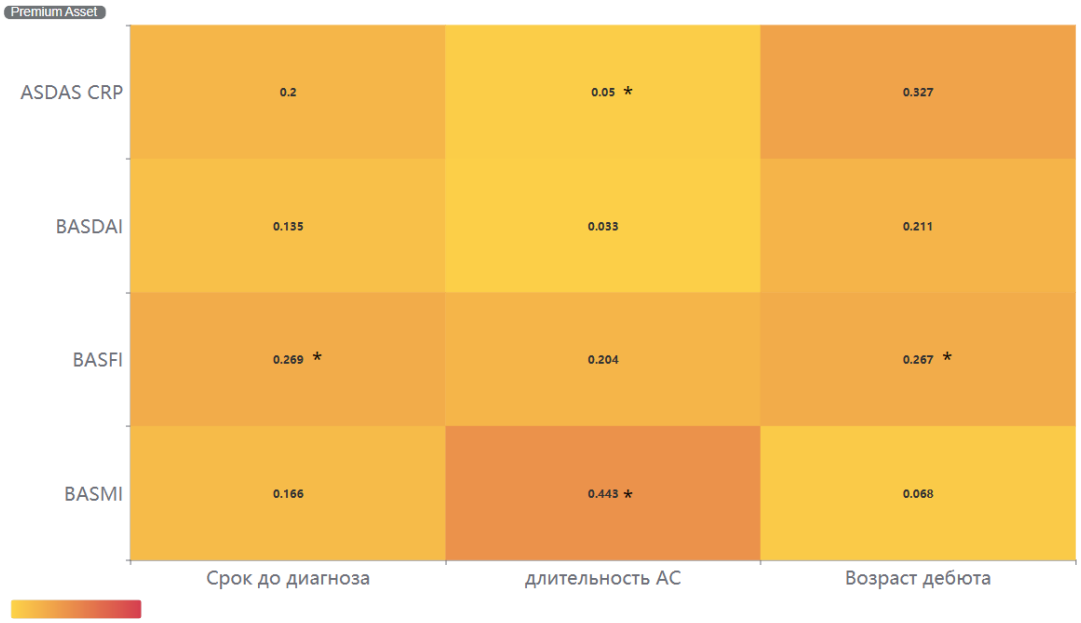


Рисунок 24 - Корреляционная матрица среди пациентов мужского пола

Проведённый анализ клинико-анамнестических, функциональных и рентгенологических характеристик анкилозирующего спондилита выявил выраженные половые различия в течение заболевания. Установлено, что мужчины характеризуются более тяжёлым клиническим фенотипом: у них достоверно чаще встречались развернутые и поздние стадии заболевания, преобладали выраженные функциональные нарушения (по шкалам BASMI и функциональным классам), а также более тяжёлые формы сакроилеита, преимущественно IV степени. Существенным фактором риска для мужской группы оказалось влияние профессиональных вредностей, достоверно ассоциированное с развитием заболевания.

В то же время у женщин заболевание протекало с меньшей степенью двигательных ограничений, чаще фиксировались начальные стадии сакроилеита и преобладание 1 функционального класса. Однако именно у женщин была выявлена статистически значимо более высокая частота в анамнезе инфекционных заболеваний, в том числе, ассоциированных с вирусами ЦМВ и Эпштейна-Барра.

Следует подчеркнуть, что в группе пациенток женского пола выявлена

выраженная взаимосвязь между длительностью диагностической задержки и показателями активности заболевания (ASDAS, BASDAI), а также индексом метрологического ограничения подвижности (BASMI). В то время как у мужчин диагностическая задержка преимущественно коррелировала с уровнем функциональных нарушений по шкале BASFI. Эти данные указывают на то, что у женщин течение анкилозирующего спондилита зависит от задержки в постановке диагноза и укорочение данного периода возможно снизить активность заболевания.

Таким образом, можно говорить о наличии гендерных различий не только в течении, но и в диагностике заболевания, при этом диагностика анкилозирующего спондилита у женщин представляется более сложной и требует повышенного клинического внимания, что находит отражение в семейном случае анкилозирующего спондилита у сестер [147].

Под наше наблюдение попали двое пациентов-сиблингов женского пола с диагнозом Анкилозирующий спондилит.

Клинический пример 1.и Впервые в 2019 году за медицинской помощью обратилась пациентка А., 24 лет, на момент осмотра жалобы на сильные боли в нижней части спины и ягодицах, которые уменьшаются при движении и усиливаются при длительной гиподинамии, значительное ограничение движения в позвоночнике, особенно в поясничном отделе, ночные боли в позвоночнике, утреннюю скованность более 1 часа. Из анамнеза заболевания боли в области КПС впервые появились в 19 лет, дебют болевого синдрома ни с чем не связывала. Обращалась за медицинской помощью, проводилась общеклиническое лабораторное исследование и рентгенография поясничного отдела позвоночника, однако патологических изменений выявлено не было. Была консультирована неврологом, выставлен диагноз - остеохондроз поясничного отдела позвоночника, получала курсы НПВС терапии (диклофенак) с кратковременным положительным эффектом. Пациентка отмечала сохранение пермаментного умеренного болевого синдрома вплоть до 2018г. В 2018 году после сильного эмоционального стресса (потеря ребенка вследствие ДТП) пациентка отмечала сильное ухудшение состояния в виде сильных болей в позвоночнике и илеосакральных сочленениях, значительное ограничение подвижности в связи с чем обратилась за медицинской помощью.

Из анамнеза жизни установлено, что росла и развивалась согласно возрасту, из перенесенных заболеваний отмечала только детские инфекции и ОРВИ. Наследственный анамнез спокоен, в семье не отмечалось суставной патологии.

При осмотре выявлена сильная болезненность в КПС и поясничном отделе позвоночника, положительный тест Шобера, Томайера, уменьшение максимального расстояния между лодыжками до 80 см. По данным лабораторных исследований выявлено увеличение СОЭ до 50 мм/час (норма от 2 до 15 мм\час), СРБ до 15,9 мг/л (норма до 5,0 мг/л) и положительный HLA-B27. Также было выявлено увеличение уровня провоспалительных цитокинов. По

данным инструментальных исследований по данным МРТ позвоночника и КПС выявлены воспалительные изменения позвоночника в грудном и поясничном отделе позвоночника и двухсторонний сакроилеит 3 стадии.

Наблюдался высокий уровень активности заболевания согласно шкалам BASDAI и ASDAS.

Пациентке был выставлен диагноз АС согласно модифицированным Нью-Йорским критериям и назначена терапия согласно протоколу введению пациентов с АС МЗ РК (сульфасалазин 2г). На фоне приема сульфасализина отмечала положительную динамику в виде регресса болевого синдрома и утренней скованности. Пациент перевелась под наблюдение к ревматологу по месту жительства.

4 года спустя за медицинской помощью обратилась пациентка Б., 22 лет, младшая родная сестра пациентки А. На момент обращения жалобы на нарастающие боли в нижней части спины и ягодицах, которые уменьшаются при движении и усиливаются при длительной гиподинамии, утреннюю скованность до 15 минут, общую слабость. Со слов пациентки жалобы впервые появились 1,5 года назад, когда она упала со своего роста на копчик во время катания на лыжах. После падения она стала отмечать боли в нижней части спины и ягодицах. Пациентка самостоятельно принимала НПВС препараты (кетотифен),с кратковременным положительным эффектом, периодически в течении полутора лет. Далее пациентка стала отмечать усиление болевого синдрома и снижение качества жизни, в связи с чем обратилась за медицинской помощью. Из анамнеза жизни установлено, что росла и развивалась согласно возрасту, из перенесенных заболеваний отмечала только детские инфекции и ОРВИ. Изучая наследственный анамнез, было выявлено, что имеется семейный анамнез по АС.

При осмотре выявлена болезненность в КПС и тазобедренных суставах. При осмотре позвоночника согласно шкале BASMI не было выявлено никаких отклонений от нормы. По данным лабораторных исследований увеличение СОЭ до 26 мм/час (норма от 2 до 15 мм\час), СРБ до 6,6 мг/л (норма до 5,0 мг/л) и положительный HLA-B27 (таблица 6). Также было выявлено увеличение уровня провоспалительных цитокинов. По данным инструментальных исследований по данным МРТ позвоночника и КПС выявлены дегенеративно-дистрофические изменения в грудном и поясничном отделе позвоночника, признаки двустороннего сакроилеита 2 стадии.

Таблица 6 - Обобщённые данные ключевых лабораторных показателей и индексов активности болезни.

	Пациентка А.	**Пациентка Б.**
СОЭ	50 ми/час увеличено	26 мм/час увеличено
СРБ	15.9 мг/л увеличено	6.6мг/л увеличено

HLA-B27	положительный высокий генетический риск	положительный высокий генетический риск
Цитокины **sCD40OL** **MDS** **PGGF-AA** **PDGF-AB/BB** **VEGF-A**	увеличено	увеличено
BASDAI	5.3 высокая активность	2 умеренная активность
ASDAS CRP	3.1 высокая активность	2 умеренная активность

Наблюдался умеренный уровень активности заболевания согласно шкалам BASDAI и ASDAS.

Учитывая наследственный анамнез, несмотря на скудность клинических проявлений при объективном осмотре пациентке, наличие сакроилеита по данным МРТ был выставлен диагноз АС согласно модифицрованным Нью-Йорским критериям и назначена терапия согласно протоколу введению пациентов с АС МЗ РК (сульфасалазин в дозировке 2г), в динамике с улучшением в виде уменьшения болевого синдрома.

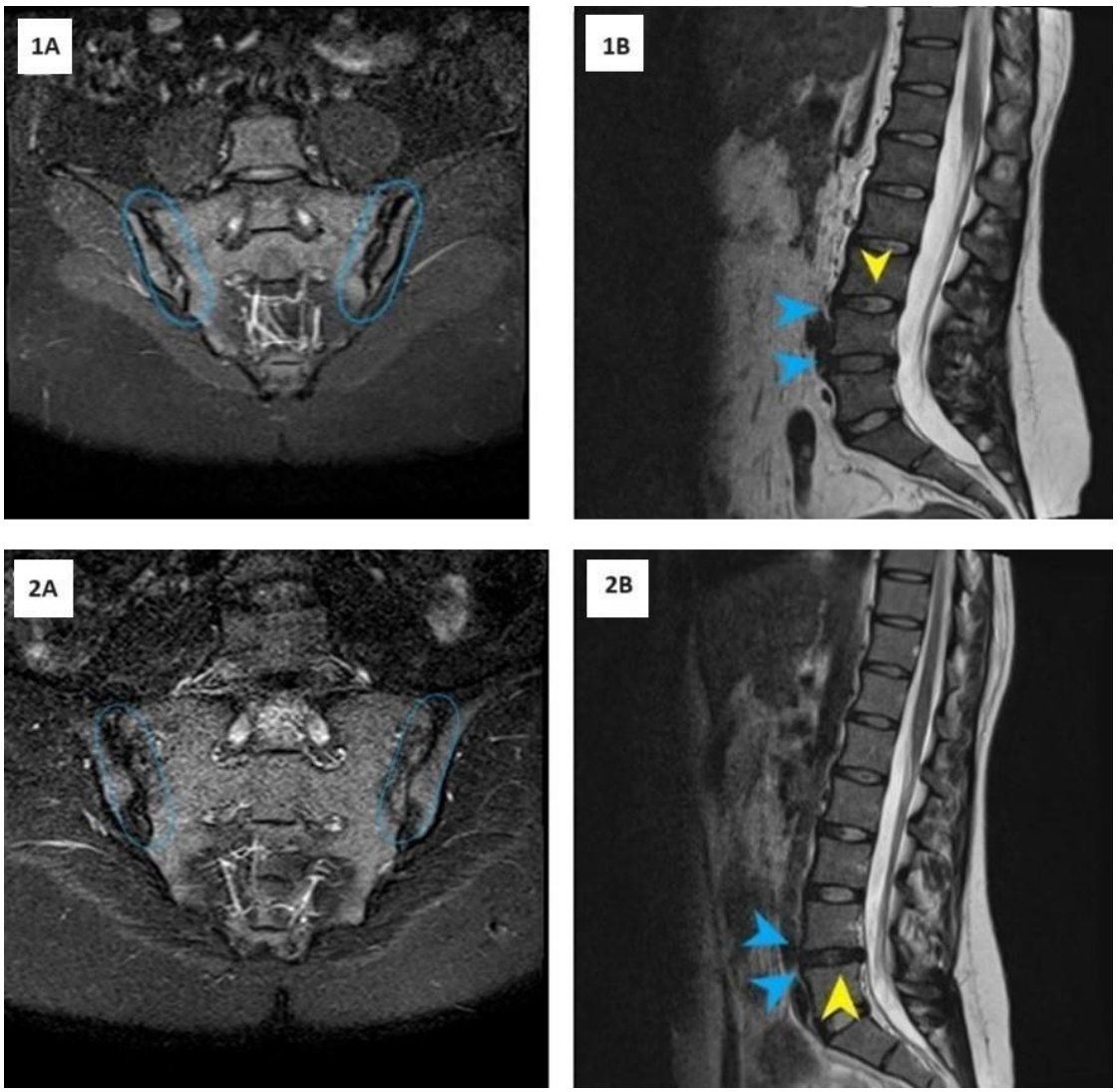


Рисунок 25 - 1А. Результаты МРТ пациента А. Сакроилеит 3 степени: контуры суставных поверхностей неровные, зазубренные за счёт субхондрального склероза и эрозий по последовательности STIR. 1В. Результаты МРТ пациента А. Дегенеративные изменения позвоночника: заострение грудных и поясничных позвонков мелкими остеофитами (синие стрелки), склероз замыкательных пластинок тел позвонков (жёлтая стрелка) по последовательности Т1. 2А. Результаты МРТ пациента В. Сакроилеит 2 степени: субхондральный склероз крестцово-подвздошных сочленений с обеих сторон по последовательности STIR. 2В. Результаты МРТ пациента В. Заострение нижнегрудных и поясничных позвонков по краям мелкими остеофитами (синие стрелки), склероз замыкательных пластинок тел позвонков (жёлтая стрелка) по последовательности Т1.

В данном клиническом случае мы видим, что у старшей сестры произошла 4 летняя задержка в постановке диагноза, вызванная как фенотипическими особенностями (длительное отсутствие рентгенологических изменений, характерных для заболевания у женщин), так и возможное влияние классической точки зрения о преимущественно мужском заболевании. Что подтверждает

необходимость своевременной диагностики АС у женщин для последующего улучшения контроля заболевания.

3.1.3. Качество жизни у пациентов с анкилозирующим спондилитом

Наряду с изучением клинического течения АС, нами была проведена оценка качества жизни пациентов согласно опросникам для определения качества жизни: общий SF-36 (Short Form 36 Health Survey) и специализированный ASAS HI (The Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index).

В ходе исследования мы проводили анализ взаимосвязи качества жизни в зависимости от различных факторов, таких как пол, HLA-B27 статус и получаемая терапия [148].

Первым фактором для анализа исследуемой нами выборки был выбран пол. Таким образом, первую группу сравнения составили пациенты мужского пола в количестве 56 человека, вторую группу сравнения лица женского пола составили 14 пациентов с анкилозирующим спондилитом. Согласно проведенному анализу, не отмечалось различий в показателях качества жизни по обоим опросникам согласно половому признаку, (рисунок 26).

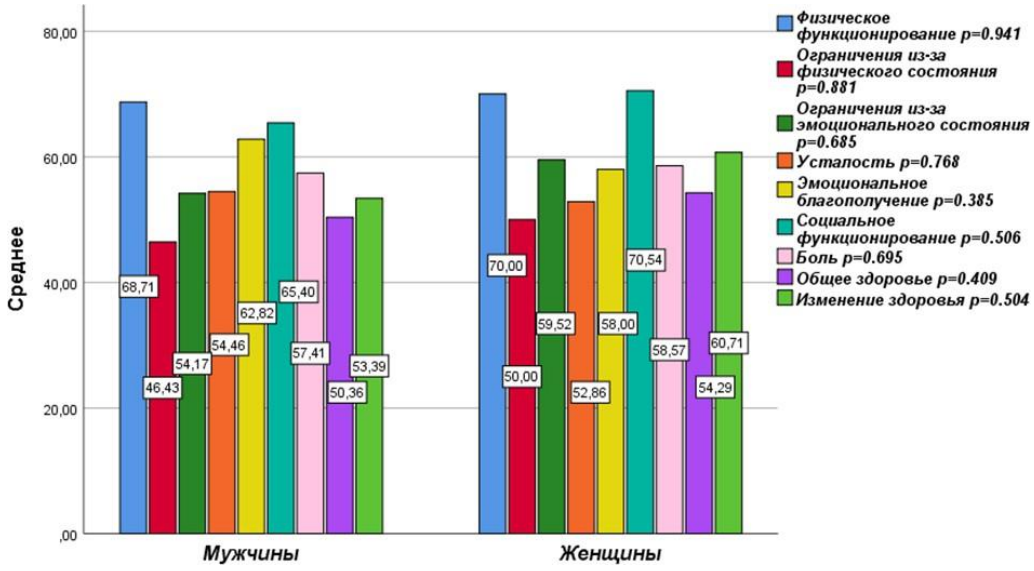


Рисунок 26 - Сравнение показателей опросника SF-36 в зависимости от пола

Однако проведенный корреляционный анализ показал, достоверное влияние такого фактора как возраст дебюта заболевания на снижение качества жизни согласно опроснику ASAS HI в группе пациентов мужчин по сравнению с группой пациентов женщин (ρ=0,344, p=0,009), (рисунок 27).

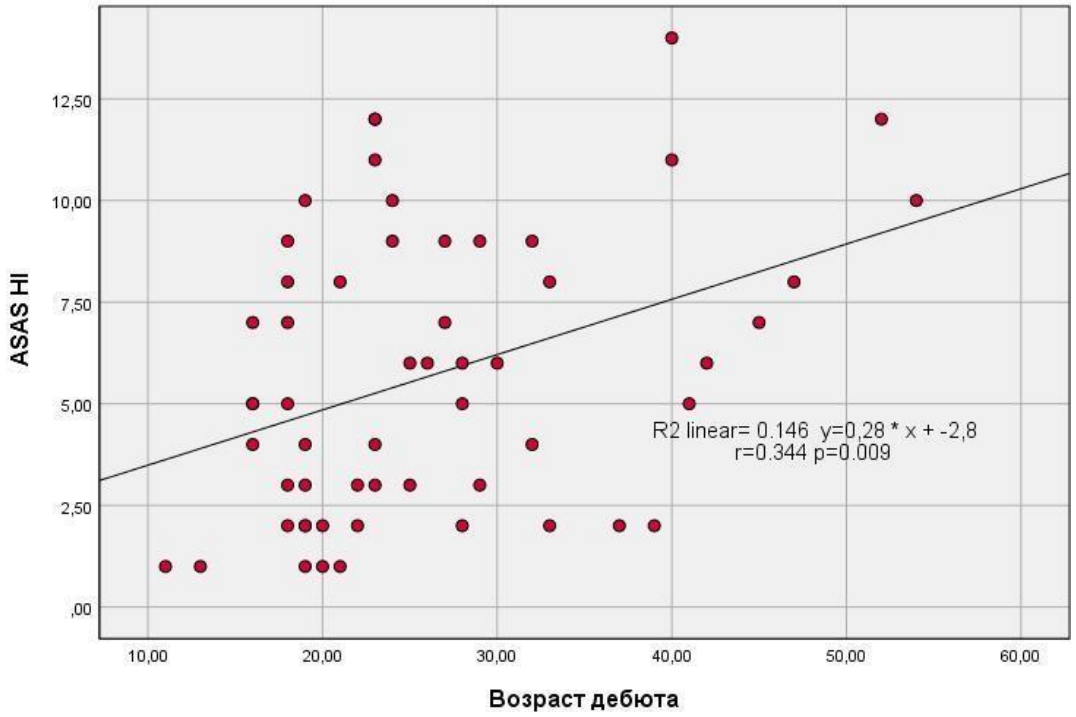


Рисунок 27 - Корреляционная связь между возрастом дебюта заболевания и ASAS HI у мужчин.

В группе женщин было выявлено статистически значимое влияние такого фактора как задержка в постановке диагноза. Данный фактор достоверно увеличивает боль как показатель качества жизни в опроснике SF-36 (ρ=-0,641, p=0,013), (рисунок 28).

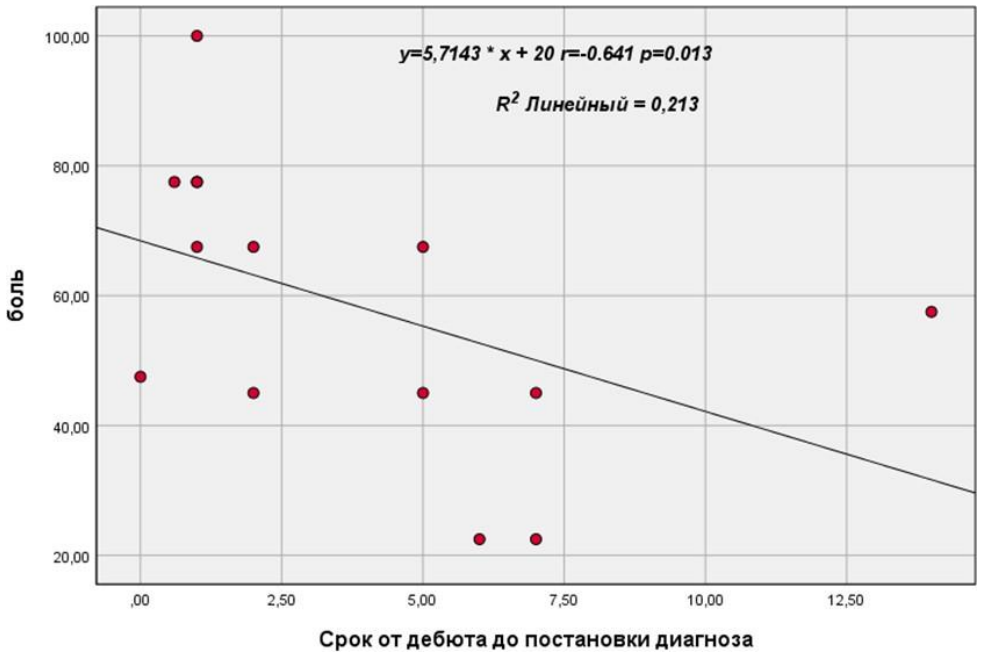


Рисунок 28 - Корреляционная связь между сроком от дебюта до постановки диагноза и показателем боли у женщин.

При изучении взаимосвязи качества жизни в зависимости от наличия гена HLA-B27 не было выявлено достоверных различий. Сравнительный анализ показателей опросника SF-36 в зависимости от наличия гена HLA-B27 приведен на рисунке 29.

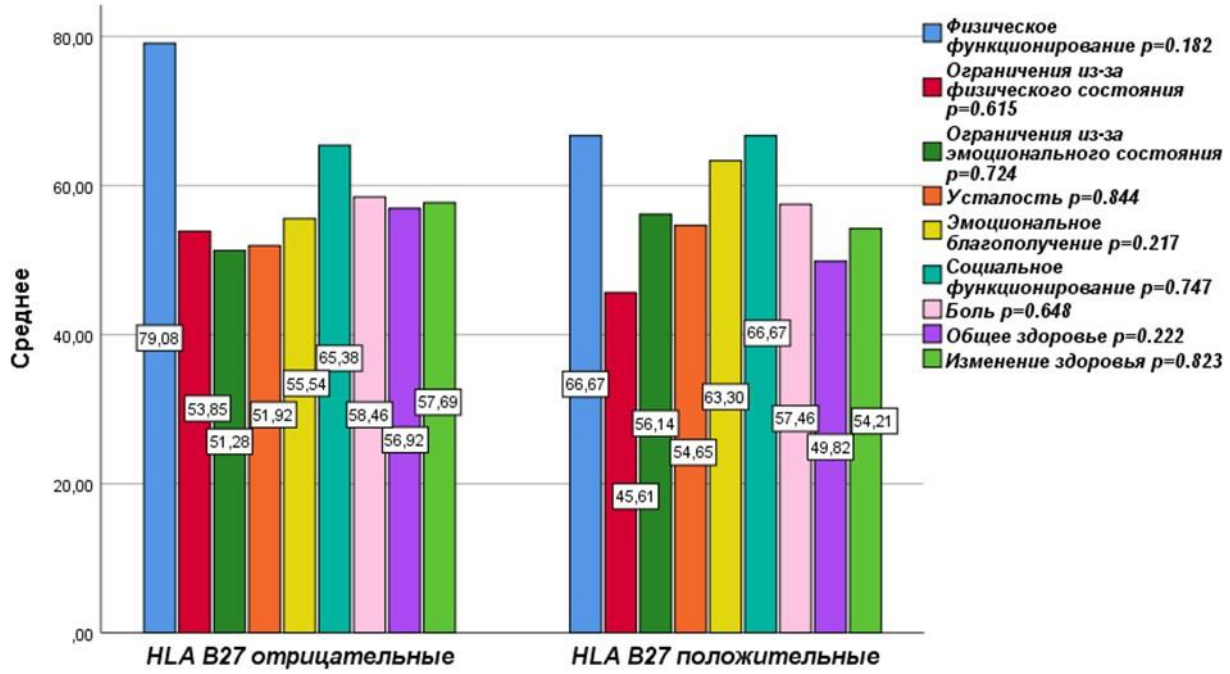
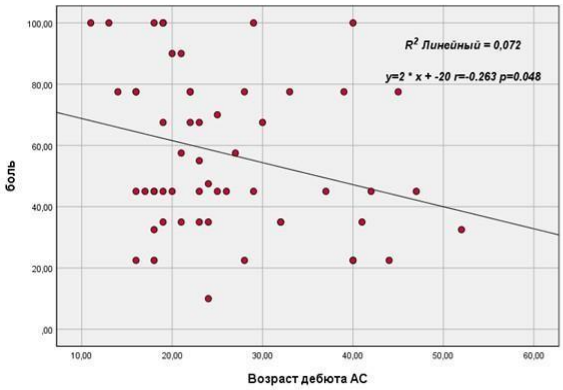


Рисунок 29 - Сравнение показателей опросника SF-36 в зависимости от наличия гена HLA-B27

Однако было выявлено, что в группе HLA-B27 положительных пациентов возраст дебюта играет важную роль и имеет корреляционную связь с болью из опросника SF 36 (ρ=-0,263, p=0,048) и качеством жизни согласно опроснику ASAS HI (ρ=0,359, p=0,006). Данная корреляционная связь, на наш взгляд обусловлена тем, что в группе пациентов с носительством гена HLA-B27 превалировали лица мужского пола (82.5%). В то время как у пациентов с отрицательным HLA-B27 статусом корреляционных взаимосвязей выявлено не было, (рисунок 30).



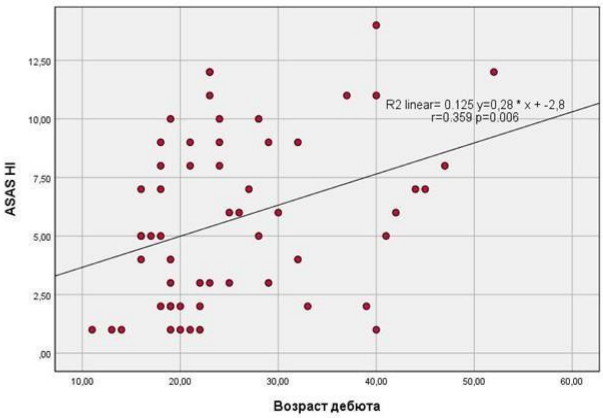


Рисунок 30 - Корреляционная связь в группе HLA-B27 положительных пациентов.

Таким образом, основными факторами, влияющим на качество жизни у пациентов с АС в казахской популяции является задержка в постановке диагноза и возраст дебюта заболевания. Данные факторы будут коррелировать с клинической активностью заболевания, что в итоге снижает качество жизни.

Поэтому своевременная постановка диагноза, являясь модифицируемым фактором, играет немаловажную роль в ведение пациента и выборе лекарственной терапии, что в итоге поможет улучшить показатели качества жизни пациентов.

3.2. Состояние иммунологического профиля у исследуемых больных с АС

Следующим этапом нашего исследования было определение иммунологического профиля пациентов путем лабораторного исследования крови. Лабораторное исследование включало в себя определение общего анализа крови, биохимического анализа, иммунологических анализа. Проводилось исследование на наличие вирусных гепатитов В и С, а также бруцеллеза путем определения уровня Ig G и Ig M к данным инфекциям. Результаты представлены на в таблице 7.

Таблица 7 - Результаты сравнительного анализа общеклинических лабораторных методов исследования в зависимости от пола.

Переменные		Мужчины, n=56		Женщины, n=14		**Значение критерия**	Уровень значимости p.
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3		
Гемоглобин, г\л	муж	147	136,5-154	127	122,75-134,2	U=123 Z=-3,945	p<0,0001
Эритроциты, 10^12\л	муж	4,98	4,63-5,2	4,4	4,21-4,59	U=119 Z=-4,009	p<0,0001
Лейкоциты, 10^9\л		6,54	5,35-7,2	5,63	4,5-7,1	U=314 Z=-1,138	0,255
Тромбоциты, 10^9\л		257	221-319	263	231-341	U=385 Z=-0,103	0,918
СОЭ, мм/час	муж	17	8,5-35,5	23,5	9,5-30,25	U=348 Z=-0,355	0,723
СРБ, мг/л		5	1,05-18,3	2,05	1,35-5,1	U=299 Z=-1,103	0,270
Общий белок, г/л		74	71-78	74,4	71,4-77,7	U=376 Z=-0,228	0,820
Креатинин, мкмоль/л	муж	75	68,2-85	61	54,7-66,75	U=102 Z=-4,260	p<0,0001
Глюкоза, ммоль/л		5,1	4,9-5,5	5,1	4,7-5,5	U=315 Z=-1,123	0,261
АЛТ, Ед/л		16,6	12,7-34,3	13,1	11,7-18,1	U=286 Z=-1,549	0,121
АСТ, Ед/л		19,9	14,6-25,1	17,2	12,8-18	U=285 Z=-1,571	0,116
Холестерин, ммоль/л		4,5	3,9-5,1	4,5	3,5-5,5	U=372 Z=-0,286	0,775
РФ, Ед/мл		7,1	5,8-8,05	8	6,6-9	U=273 Z=-1,740	0,082
АЦЦП, Ед/мл		0,5	0,5-0,5	0,5	0,5-0,5	U=385 Z=-0,169	0,866
АТ к SS-A (Ro), U/ml		0,5	0,4-2,1	1,05	0,4-2,1	U=363 Z=-0,434	0,664
АТ к SS-B (La), U/ml		0,4	0,1-0,4	0,4	0,1-0,6	U=368 Z=-0,385	0,700
Бруцеллез IgG		0,25	0,19-0,39	0,24	0,21-0,47	U=390 Z=-0,029	0,977
Бруцеллез IgM		0,1	0,09-0,13	0,11	0,1-0,13	U=354 Z=-0,556	0,578
HBsAg (гепатит B)		0,35	0,31-0,38	0,33	0,28-	U=339	0,440

				0,39	Z=-0,772	

Сравнительный анализ вышеупомянутых лабораторных показателей в зависимости от HLA-B27 статуса не показал достоверных различий.

Так же проводилось иммунологическое исследование цитокинов и хемокинов в зависимости от HLA-B27 статуса, пола и вида терапии, которые представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Результаты сравнительного иммунологического исследования в зависимости от пола и генетического статуса HLA-B27 согласно критерию Манна-Уитни

Цитокины	Me	Q1-Q3	в зависимости от HLA-B27		в зависимости от пола	
			Значение критерия	Уровень значимости	**Значение критерия**	Уровень значимости
sCD40L	10849,37	6967,315-15562,66	U=158 Z=-1,033	0,302	U=188 Z=-1,332	0,183
EGF	72,27	29,3825-144,465	U=146 Z=-1,312	0,190	U=125 Z=-2,643	0,008*
Eotoxin	104,435	80,367-165,09	U=183 Z=-0,453	0,651	U=250 Z=-1,138	0,967
FGF2	20,94	16,9-30,47	U=152 Z=-1,174	0,240	U=204 Z=-0,042	0,317
FLT3L	3,74	2,35-5,375	U=151 Z=-1,184	0,236	U=230 Z=-0,458	0,647
Fractalkine	71,28	41,897-108,9	U=170 Z=-0,743	0,457	U=221,5 Z=-0,635	0,526
G-CSF	41,45	28,2-55,39	U=143 Z=-1,370	0,171	U=194 Z=-1,207	0,227
GM-CSF	2,6	2,6-2,6	U=180 Z=-2,236	0,025*	U=246 Z=-0,535	0,593
GROa	22,65	14,115-33,472	U=129 Z=-1,694	0,90	U=251 Z=-0,021	0,983
IFNa2	8,0	8,0-14,65	U=200 Z=-0,059	0,953	U=230 Z=-0,58	0,562
IFNy	2,37	1,3-3,467	U=161 Z=-0,958	0,338	U=192 Z=-1,257	0,209
IL1a	4,8	4,8-4,8	U=171 Z=-1,164	0,244	U=251 Z=-0,017	0,987
IL1b	1,6	1,6-4,672	U=150 Z=-1,387	0,165	U=238 Z=-0,32	0,749

IL1RA	1,17	0,67-1,6	U=134 Z=-1,596	0,110	U=243 Z=-0,179	0,858
IL2	0,64	0,64-0,64	U=144 Z=-1,866	0,62	U=219 Z=-0,929	0,353
IL3	1,3	1,3-1,3	U=202 Z=-0,0	1,0	U=252 Z=0	1,0
IL4	3,38	2,49-4,725	U=164 Z=-0,894	0,371	U=243 Z=-0,177	0,860
IL5	2,65	1,217-4,662	U=177 Z=-0,592	0,554	U=191 Z=-1,27	0,204
IL6	1,975	0,64-5,437	U=157 Z=-1,048	0,295	U=213 Z=-0,804	0,422
IL7	7,18	3,895-10,46	U=197 Z=-0,128	0,898	U=231 Z=-0,427	0,670
IL8	11,86	8,202-15,54	U=169 Z=-0,766	0,444	U=221 Z=-0,635	0,526
IL9	17,445	0,64-26,72	U=193 Z=-0,215	0,829	U=190 Z=-1,33	0,184
IL10	1,745	0,8-2,6	U=138 Z=-1,497	0,135	U=216 Z=-0,755	0,450
IL12(p40)	24,475	10,38-42,392	U=144 Z=-1,359	0,174	U=244 Z=-0,156	0,876
IL12(p70)	3,0	2,782-3,0	U=183 Z=-0,510	0,610	U=245 Z=-0,168	0,866
IL13	15,62	6,4-35,262	U=177 Z=-0,605	0,545	U=199 Z=-1,117	0,264
IL15	2,99	1,965-4,9	U=196 Z=-0,151	0,880	U242 Z=-0,208	0,835
IL17A	1,3	1,3-1,3	U=144 Z=-2,004	0,045*	U=162 Z=-2,748	0,116
IL17/IL25	610,145	387,887-853,935	U=131 Z=-1,661	0,097	U=181 Z=-1,478	0,139
IL17F	10,155	8,62-13,022	U=178 Z=-0,569	0,569	U=186 Z=-1,364	0,173
IL18	44,785	28,867-55,555	U=198 Z=-0,104	0,917	U=231 Z=-0,437	0,662
IL22	13,0	13,0-35,35	U=177 Z=-0,633	0,527	U=230 Z=-0,478	0,663
IL27	855,235	702,212-1173,882	U=196 Z=-0,151	0,880	U=206 Z=-0,957	0,339
IP10	38,745	25,907-62,1	U=97 Z=-2,449	0,114	U=199 Z=-1,103	0,270
MCP1	480,14	397,767-634,252	U=177 Z=-0,592	0,554	U=225 Z=-0,562	0,574

MCP3	16,0	11,385-19,3	U=197 Z=-0,128	0,898	U=226 Z=-0,531	0,596
M-CSF	38,66	19,435-92,507	U=143 Z=-1,381	0,167	U=134 Z=-2,456	0,014*
MDC	411,145	341,45-517,507	U=186 Z=-0,383	0,702	U=238 Z=-0,291	0,771
MIG	1022,085	724,84-1733,452	U=134 Z=-1,578	0,114	U=189 Z=-1,3	0,193
MIP1a	12,43	3,0-17,98	U=177 Z=-0,595	0,552	U=235 Z=-0,355	0,722
MIP1b	31,405	24,835-41,04	U=185 Z=-0,406	0,685	U=194 Z=-1,207	0,228
PDGF-AA	2335,005	1735,502-2702,685	U=143 Z=-1,381	0,167	U=192 Z=-1,248	0,212
PDGF-AB/BB	11822,57 5	10787,885-12888,165	U=161 Z=-0,965	0,334	U=212 Z=-0,834	0,404
TGFa	4,265	2,605-6,570	U=188 Z=-0,325	0,745	U=239 Z=-0,26	0,795
TNFa	28,035	20,58-38,12	U=199 Z=-0,070	0,944	U=238 Z=-0,291	0,771
TNFb	1,6	1,6-4,045	U=175 Z=-0,688	0,491	U=168 Z=-1,884	0,060
VEGF-A	291,525	171,102-425,827	U=167 Z=-0,824	0,410	U=220 Z=-0,666	0,506

Следует отметить, что нами были выявлены различия по некоторым провоспалительным цитокинам и факторам роста.

Так в HLA-B27 положительной группе уровень IL17A был достоверно выше в сравнении с негативным статусом (2,95 против 1,2 соответственно; U = 144; Z = −2,004; p = 0,045), тогда как уровень GM-CSF имел обратную картину и был достоверно выше среди пациентов с HLA-B27 негативным статусом (24,2 против 2,6 соответственно; U = 180; Z = −2,236; p = 0,025).

При сравнительном анализе по полу было выявлено, что уровни EGF и M-CSF были статистически выше у пациентов мужского пола: EGF был в 3,76 раза выше по сравнению с группой сравнения (109 [Q1-Q3: 38-148] против 29 [Q1-Q3: 6,5-55]), а уровень M-CSF — в 2,77 раза выше (61 [Q1-Q3: 26-98] против 22 [Q1-Q3: 9-49]).

Сравнительный анализ уровней иммуномедиаторов в зависимости от получаемой терапии показал, что у пациентов, получавших синтетические базисные противовоспалительные препараты (СБПВП), уровни G-CSF и IL-17F были статистически значимо выше, чем у пациентов, получавших генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ): 45 (Q1-Q3: 30-58) против 35 (Q1-

Q3: 22-53) и 10,5 (Q1-Q3: 8,8-15,7) против 9,4 (Q1-Q3: 8,4-10,4) соответственно. В то же время уровень IL-5 в группе СБПВП был статистически значимо ниже по сравнению с группой ГИБТ: 2,4 (Q1-Q3: 0,9-3,0) против 4,37 (Q1-Q3: 1,9-12,0) соответственно.

В последующем нами был проведен корреляционный анализ с целью выявления взаимосвязей особенностей дебюта и клинической активности пациентов с иммунологическими маркерами в зависимости от HLA-B27 статуса, пола и вида терапии.

Проведенный анализ в зависимости от HLA-B27 статуса представлен на рисунке 26. Следует отметить, что выявленные корреляционные взаимосвязи в HLA-B27 положительной подгруппе были слабой силы, за исключением корреляции IL6 с ASDAS, имеющую среднюю силу корреляционной тесноты. Тогда как в HLA-B27 отрицательной подгруппе выявленные корреляционные взаимосвязи были высокой тесноты.

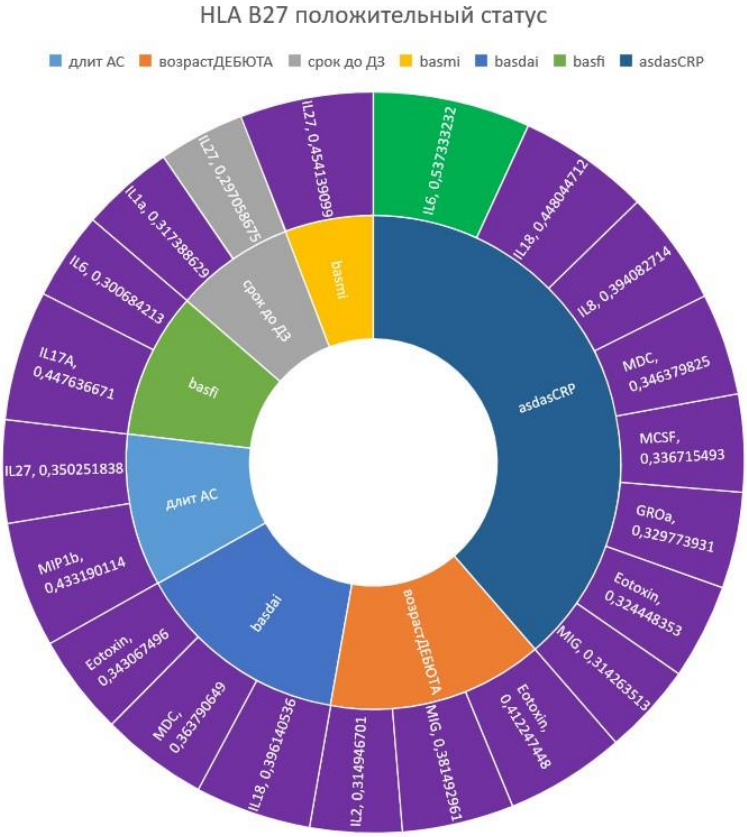


Рисунок 31 - Корреляционная связь в группе HLA-B27 положительных пациентов

Следует подчеркнуть, что такой хемокин как MIG, отвечающий за привлечение активированных Т клеток, положительно коррелировал с возрастом дебюта у положительных пациентов (R2=14,6) и отрицательно коррелировал с возрастом дебюта с отрицательными пациентами (R2=60,9), (рисунок 31).

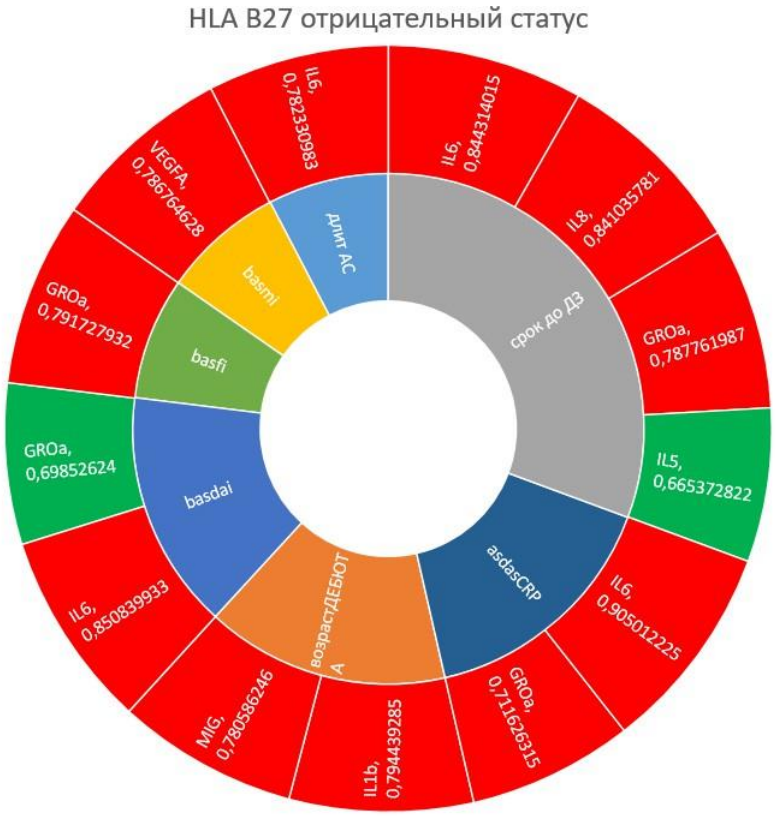


Рисунок 32 - Корреляционная связь в группе HLA-B27 отрицательных пациентов

При исследовании корреляции в зависимости от пола также были выявлены следующие особенности: у пациентов женского пола отмечались корреляционные связи более высокой тесноты чем у лиц мужского пола, рисунок 31-32.

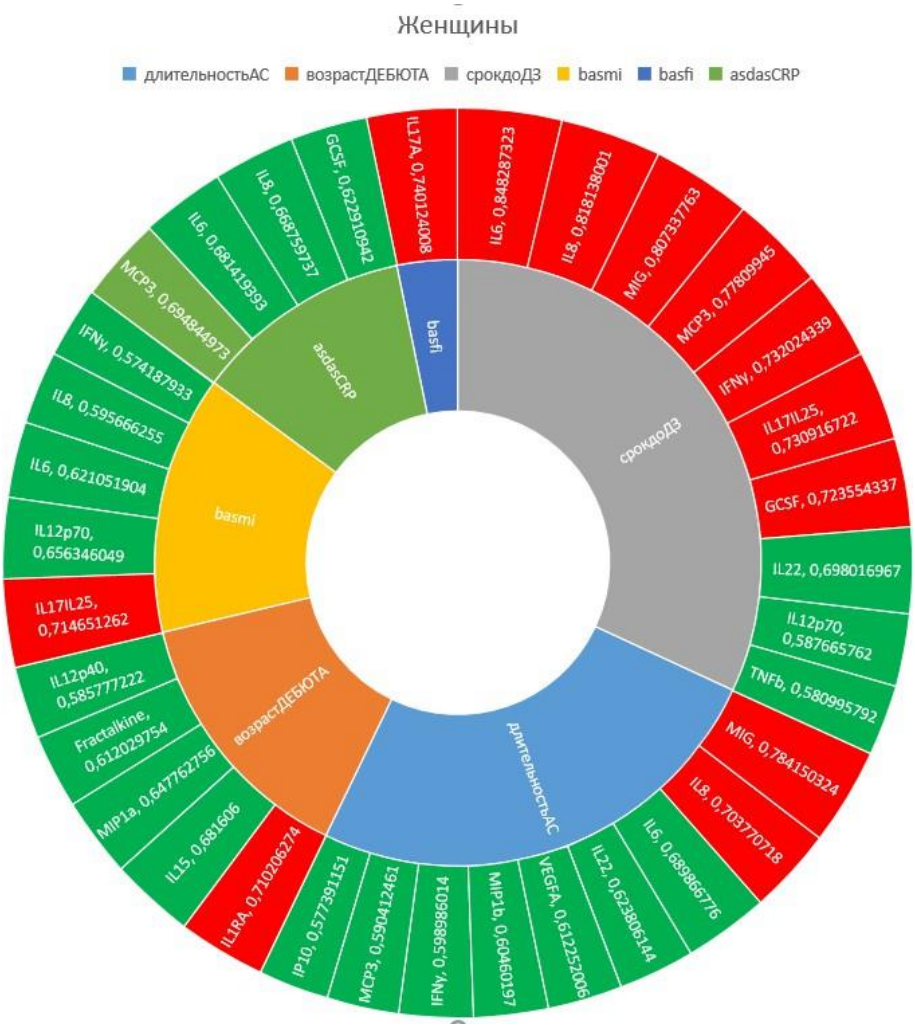


Рисунок 33 - Корреляционная связь в группе женщин

Следует отметить, что следующие корреляционные взаимосвязи были верифицированы только среди лиц женского пола, рисунок 33. Провоспалительные хемокин MIP1a (R2=1,2) и цитокины IFNy (R2=35,9), IP10 (R2=33.3), положительно коррелировали с длительностью заболевания. Регуляторные цитокины IL12(p40) (R2=34,3) и IL15 (R2=46,5) положительно коррелировали с возрастом дебюта, в то время как противовоспалительный цитокин IL1RA отрицательно коррелировал с возрастом дебюта (R2=50,4). Так же отмечалось, что такие провоспалительные цитокины как IFNy и G-CSF положительно коррелировали с задержкой в постановке диагноза (R2=53,6) и маркером клинической активности ASDAS (R2=38,8).

В то время как у пациентов мужского пола отмечалась только отрицательная взаимосвязь фактора роста EGF с задержкой в постановке диагноза (R2=11,3), рисунок 34.

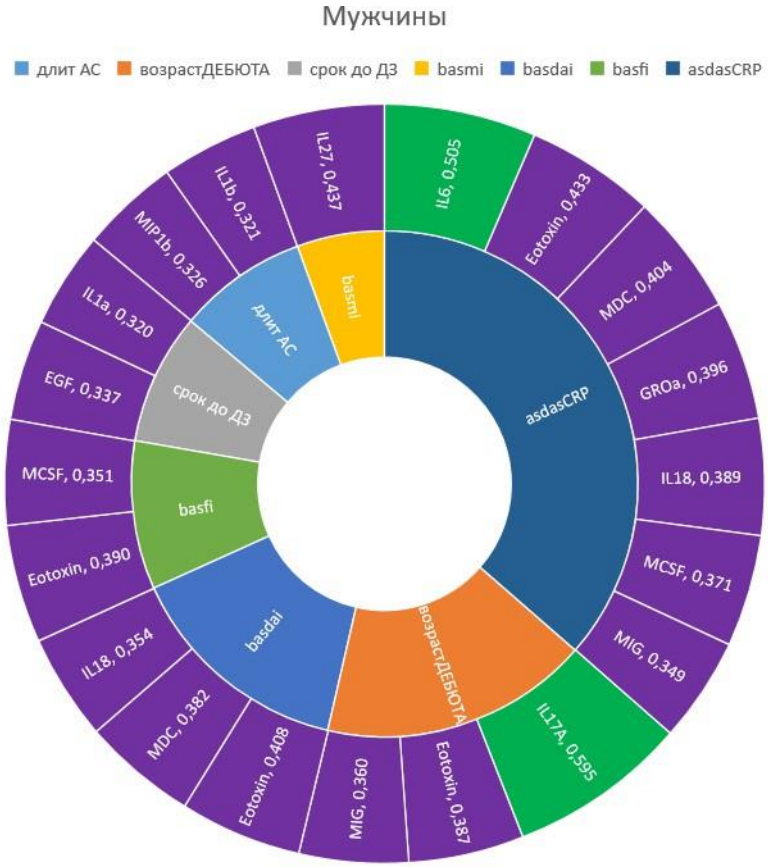


Рисунок 34 - Корреляционная связь в группе мужчин

В результате комплексного анализа полученных параметров лабораторных и иммунологических исследований пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости HLA-B27 статуса и половой принадлежности были получены ряд значимых выводов.

Сравнительный анализ общеклинических показателей не выявил статистически значимых различий в зависимости от HLA-B27 статуса, за исключением физиологически объяснимых показателей крови и креатинина между мужчинами и женщинами.

Иммунологическое исследование показало, что в HLA-B27-положительной группе отмечалось более высокий уровень провоспалительного цитокина IL-17A чем в HLA-B27-негативной группе, в то время как уровень GM-CSF был выше в HLA-B27-негативной группе. Также были установлены половые различия: у мужчин регистрировались более высокие уровни EGF и M-CSF.

Корреляционный анализ продемонстрировал различия по степени тесноты иммунологических взаимосвязей в зависимости от HLA-B27 статуса. У пациентов с HLA-B27-отрицательным статусом наблюдались корреляции более высокой силы. Особого внимания заслуживает хемокин MIG, который положительно коррелировал с возрастом дебюта у HLA-B27-положительных пациентов и отрицательно - у HLA-B27-отрицательных. Анализ по половому признаку показал, что у женщин регистрировались более прочные взаимосвязи между уровнями отдельных цитокинов и клиническими характеристиками. Только среди женщин были выявлены значимые положительные корреляции

провоспалительных и регуляторных цитокинов (IFN-γ, G-CSF, IP-10, IL-12p40, IL-15), а также отрицательная корреляция IL-1RA. Среди мужчин была выявлена только одна значимая корреляция - отрицательная корреляция EGF.

Таким образом, полученные данные подчеркивают значимость иммунологического профиля в введение пациентов с анкилозирующим спондилитом**.** Установленные ассоциации с полом и HLA-B27 статусом указывают на возможность использования отдельных цитокинов и хемокинов в качестве иммуномаркеров активности заболевания и клинического течения**,** особенно в рамках таргетной терапии**.**

3.3. Изменения микробиома ротовой полости у пациентов с анкилозирующим спондилитом

3.3.1 Сравнительный анализ микробиома ротовой полости у пациентов с анкилозирующим спондилитом с контрольной группой

В ходе исследования микробиома ротовой полости исследуемых групп, после экстракции ДНК и оценки качественных и количественных характеристик ДНК, для последующего анализа были отобраны 57 образцов в основной группе и 41 образец в контрольной группе [149].

В процессе анализа микробиома ротовой полости проводилась количественная и качественная оценка микробного разнообразия, позволяющая судить о сложности, стабильности и адаптивности микробных экосистем. Для комплексной характеристики микробных сообществ принято использовать два взаимодополняющих подхода: альфа-разнообразие (α-разнообразие) и бета-разнообразие (β-разнообразие).

Альфа-разнообразие описывает внутреннее таксономическое разнообразие в пределах одного образца, то есть количественные характеристики микробиома одного индивидуального биотопа. Этот показатель отражает богатство видов (число обнаруженных таксонов) и равномерность (насколько равномерно представлены разные таксоны по численности).

Для анализа α-разнообразия были рассчитаны индексы: индекс Shannon, Simpson, Chao1, ACE, Pielou и Observed. Однако статистически значимых различий между группами не выявлено. При этом согласно индексу таксономического богатства ACE выявлена статистически незначимая тенденция к снижению α-разнообразия в группе АС по сравнению с контрольной группой ($p = 0,12$), а индекс выравненности Пиелу между группами не различался ($p = 0,88$), графическое изображение результатов показано на рисунке 35А.

Анализ бета-разнообразия позволяет оценить, насколько микробные сообщества различаются между собой по таксономическому составу и количественному распределению. В результате исследования бета-разнообразия у исследуемых групп было получено достоверное статистическое различие. Значимое межгрупповое разделение подтверждено как невзвешенным (U), так и взвешенным (W) показателем индекса UniFrac. Эти данные были подтвержден с помощью тестов PERMANOVA (U-UniFrac: $F = 7,61$, $p = 0,001$; W-UniFrac: $F =$

2,21, p = 0,044) и ANOSIM (U-UniFrac: R = 0,24, p = 0,001; W-UniFrac: R = 0,04, p = 0,03), что продемонстрировано на рисунке 35B.

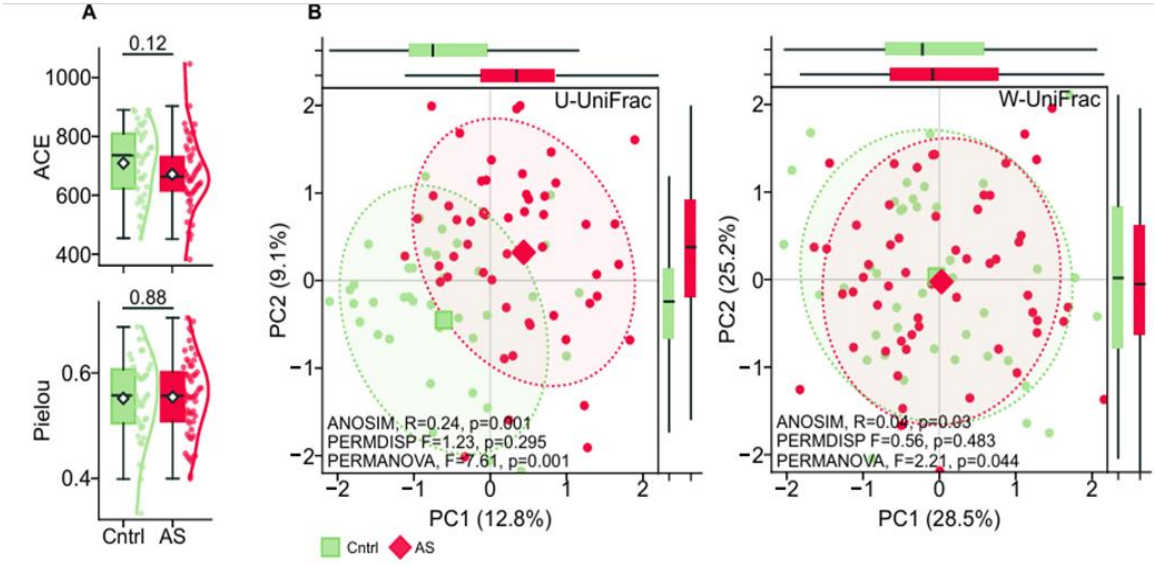


Рисунок 35 - Вариабельность микробного разнообразия и относительной численности таксонов в оральном микробиоме группы пациентов с анкилозирующим спондилитом и контрольной группы, где AS - это основная группа, Cntrl - контрольная.

В последующем для оценки разнородности микробиомного состава ротовой полости между пациентами с АС и здоровыми людьми нами был проведен дифференциальный анализ относительной численности ряда таксонов (LEfSe), позволяющий оценить как достоверность различий ($p < 0,05$), так и их вклад в различие между группами (LDA > 2,0), рисунок 36. При проведении дифференциального анализа на уровне типа у пациентов с АС наблюдалось достоверное повышение относительной численности *Actinobacteria* (p = 0,004), *Spirochaetes* (p = 0,016) и *Synergistetes* (p = 0,005). Наиболее выраженные изменения касались типа *Actinobacteria*, медианная доля которого в основной группе была больше 2 раза по сравнению с контрольной группой (9,46 % (Q1-Q3: 5,37-14,27) и 4,67 % (Q1-Q3: 2,92-9,68) соответственно. Увеличение численности *Actinobacteria* в основном было обусловлено ростом представителей семейства *Actinomycetaceae* и рода *Actinomyces*. Так же наблюдалось возрастание медианной доли более редких таксонов*: Spirochaetes* с 0,04 % (Q1-Q3: 0,01-0,11) в контрольной группе до 0,11 % (Q1-Q3: 0,04-0,26) в основной группе и *Synergistetes* с 0,002 % (Q1-Q3: 0-0,005) до 0,006 % (Q1-Q3: 0,001-0,038) соответственно.

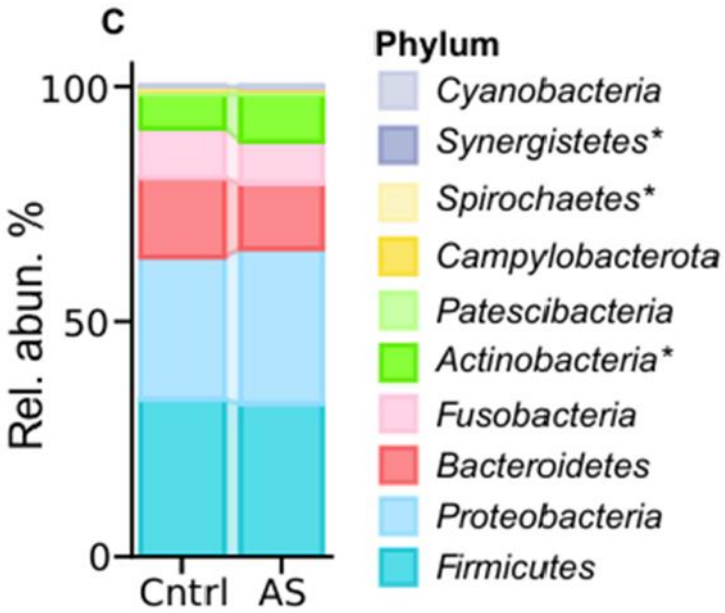


Рисунок 36 - Столбчатая диаграмма относительной численности бактериальных таксонов в основной и контрольной группах (LEfSe, LDA > 2,0, p < 0,05), где AS - это основная группа, Cntrl - контрольная.

На уровне семейства (рисунок 37) группа АС характеризовалась значимым увеличением относительной численности *Actinomycetaceae, Porphyromonadaceae, Selenomonadaceae, Spirochaetaceae, Corynebacteriaceae, Synergistaceae, Atopobiaceae и Propionibacteriaceae.* В частности наблюдалась более высокая медианная доля следующих таксонов бактерий в основной группе по сравнению с контрольной: медианная доля *Actinomycetaceae* составляла 3,65 % (Q1-Q3: 2,15-7,78) в основной группе по сравнению с 2,07 % (Q1-Q3: 1,18-3,77) в контрольной группе, *Porphyromonadaceae* 0,48 % (Q1-Q3: 0,21-1,35) и 0,27 % (Q1-Q3: 0,07-0,80), *Selenomonadaceae* 0,50 % (Q1-Q3: 0,10-0,78) и 0,15 % (Q1-Q3: 0,05-0,47) соответственно.

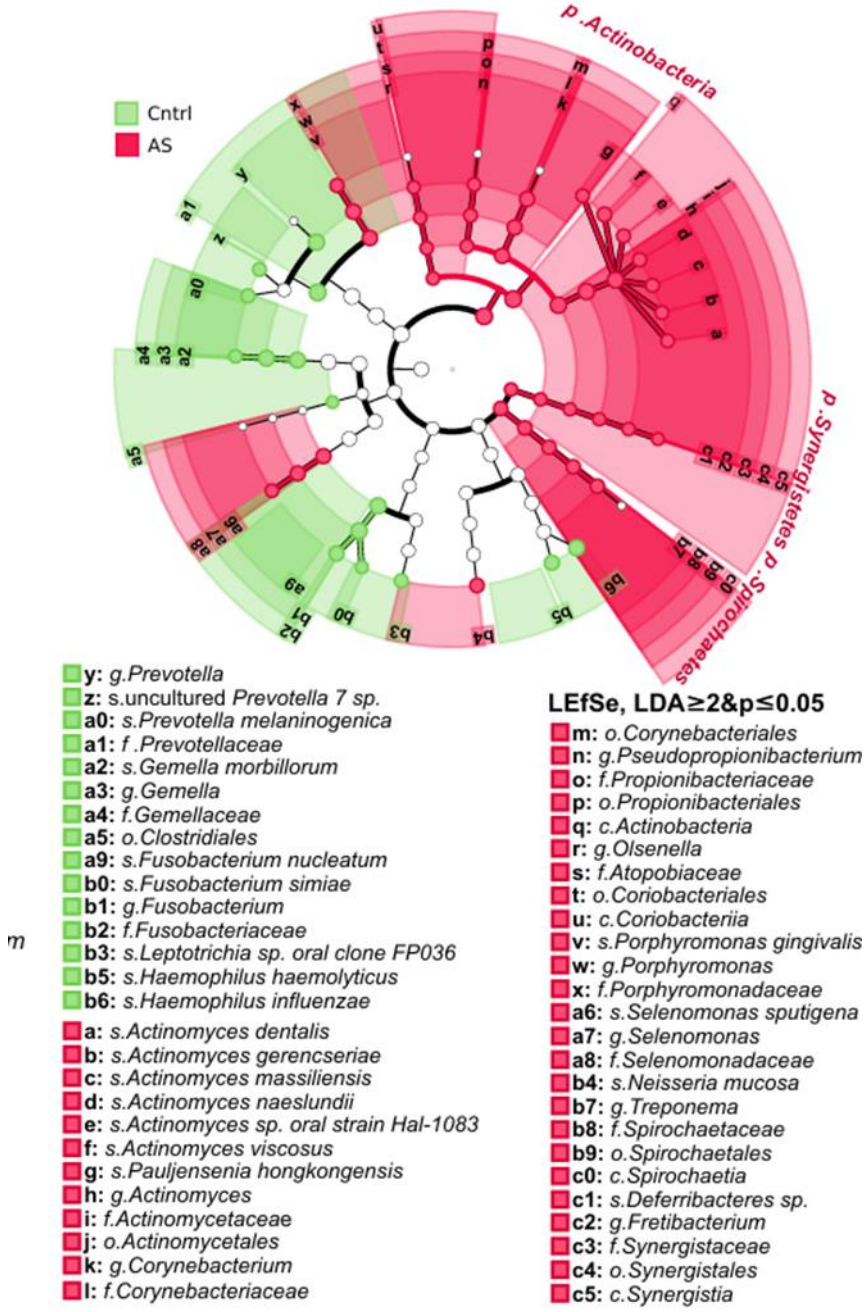


Рисунок 37 - Кладограмма, иллюстрирующая статистически значимые различия таксономической представленности между основной и контрольной группами на нескольких филогенетических уровнях, где AS - это основная группа, Cntrl - контрольная.

На уровне рода (рисунки 37, 38) наиболее выраженное увеличение относительной численности отмечено для *Actinomyces*, *Porphyromonas*, *Selenomonas, Corynebacterium, Olsenella, Treponema, Fretibacterium и Pseudopropionibacterium.* Так же отмечалось увеличение медианной доли определенных таксонов в основной группе по сравнению со здоровым контролем: медианная доля *Actinomyces* в контрольной группе составляла 1,57 % (Q1-Q3: 0,89-2,70) и 3,48 % (Q1-Q3: 1,76-6,86) в основной группе , *Porphyromonas* 0,22 % (Q1-Q3: 0,07-0,80) и 0,48 % (Q1-Q3: 0,21-1,35), *Selenomonas* — 0,14 %

(Q1-Q3: 0,05-0,44) и 0,48 % (Q1-Q3: 0,10-0,71) соответственно.

На видовом уровне основные различия в структуре микробного сообщества были связаны с достоверным ростом относительной численности *Porphyromonas gingivalis, Actinomyces viscosus, Actinomyces naeslundii, Actinomyces dentalis, Actinomyces gerencseriae, Actinomyces massiliensis, Actinomyces sp. oral strain Hal-1083, Pauljensenia hongkongensis, Deferribacteres sp. и Selenomonas sputigena* (Рисунок 38).

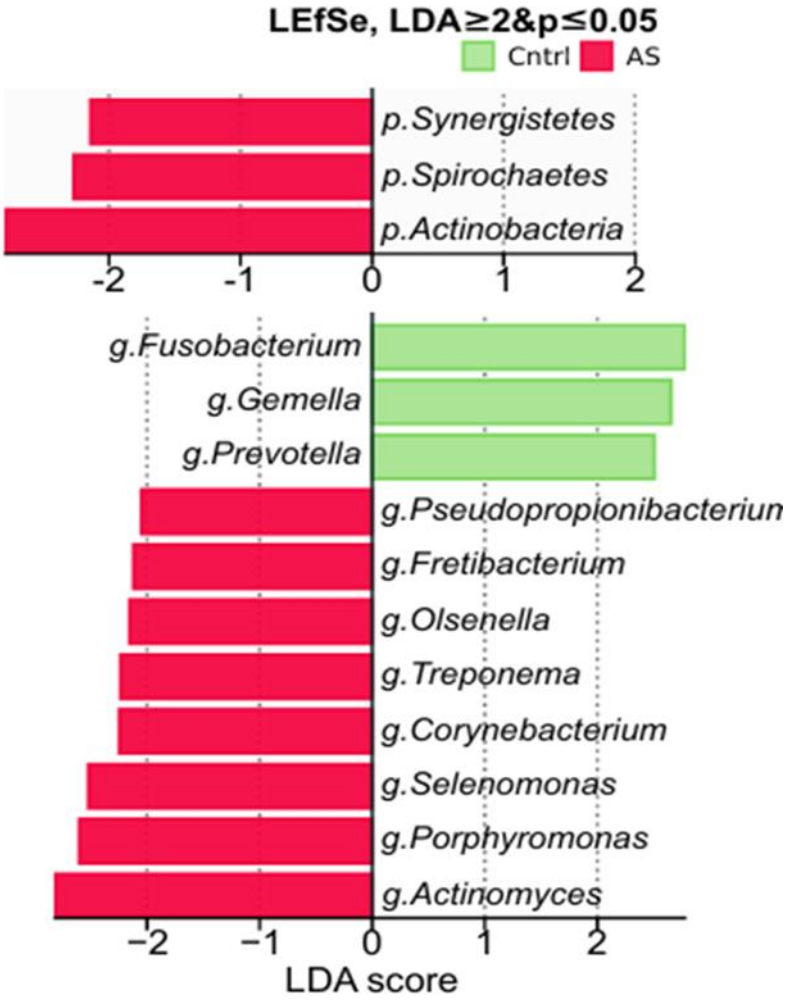


Рисунок 38 - Столбчатая диаграмма LDA-оценок LEfSe для дифференциально представленных типов и родов, где AS - это основная группа, Cntrl - контрольная.

Параллельно с увеличением указанных таксонов в группе АС отмечалось снижение относительной доли семейств *Prevotellaceae, Fusobacteriaceae и Gemellaceae*, а также соответствующих им видов, включая *Haemophilus haemolyticus и Haemophilus influenzae.* Эти таксоны, напротив, характеризовались более высокой относительной численностью в контрольной группе (рисунок 37).

Таким образом, микробиом пациентов с АС отличался устойчивым повышением численности представителей типа *Actinobacteria*, а также таксонов, относящихся к типам *Spirochaetes и Synergistetes*, и рода *Porphyromonas.*

3.3.2 Анализ микробиома ротовой полости у пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости от гена HLA-B27 и пола пациентов

На следующем этапе анализа нами были исследованы особенности микробиома ротовой полости в основной группе в зависимости от различных клинико-лабораторных характеристик анкилозирующего спондилита.

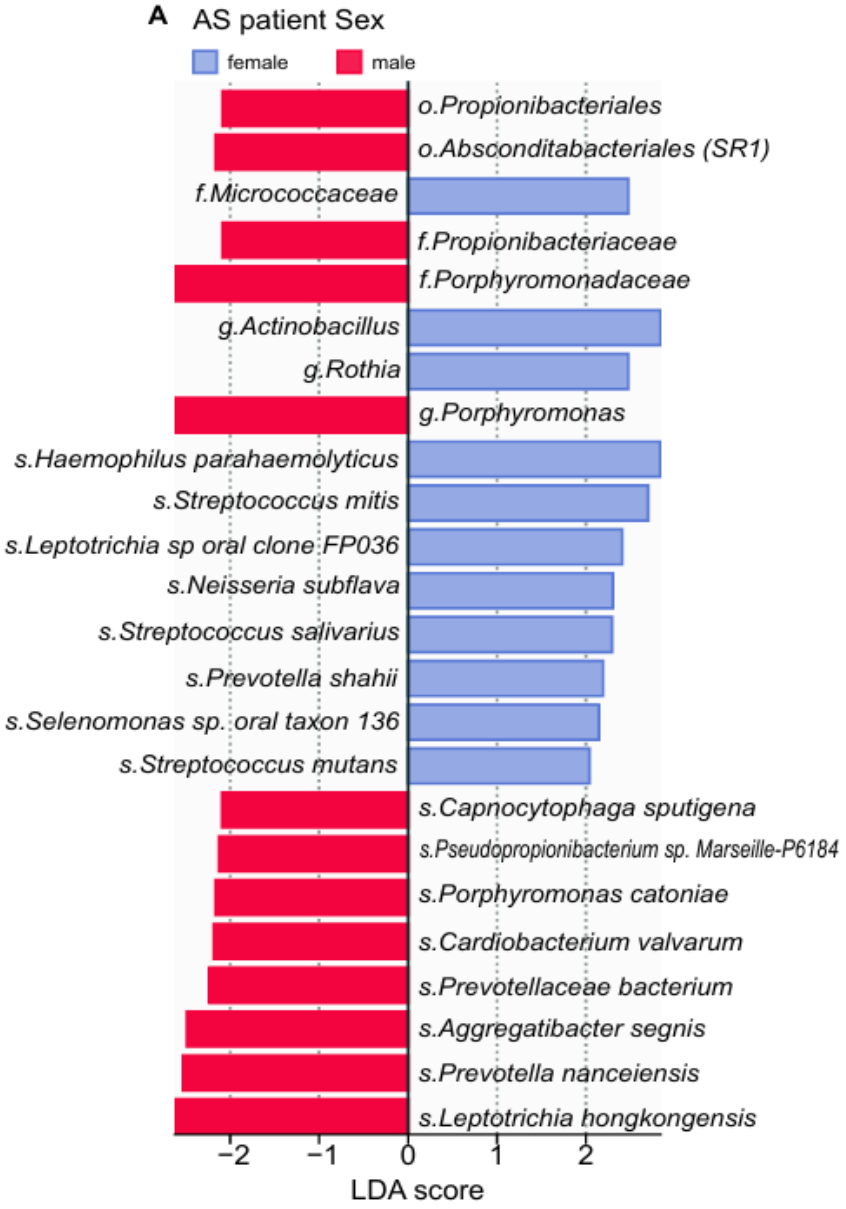


Рисунок 39 - Различия таксономического состава микробиома полости рта у лиц с АС в зависимости от пола по результатам LEfSe (LDA > 2, p < 0,05), где female - это женщины, male - мужчины.

Анализ взаимосвязи микробиома ротовой полости с полом пациентов показал достоверные различия, рисунок 39. Так, микробиом ротовой полости у мужчин с АС (n=45) характеризовался значительным обогащением представителями порядков *Propionibacteriales* и *Absconditabacteriales (SR1)*, семейств *Propionibacteriaceae и Porphyromonadaceae*, а также рода

Porphyromonas. В то же время, в микробиоме ротовой полости у женщин с АС (n=12) наблюдалось повышенное относительное обилие родов *Rothia* и *Actinobacillus* (p < 0,05).

Далее была оценена зависимость изменения микробиома ротовой полости у пациентов с АС от наличия гена HLA-B27, рисунок 40. У HLA-B27-позитивных пациентов с АС (n=47) выявлено статистически значимое увеличение обилия рода *Stomatobaculum* (в том числе вида *Stomatobaculum longum*), а также *Neisseria oralis* (p < 0,05).

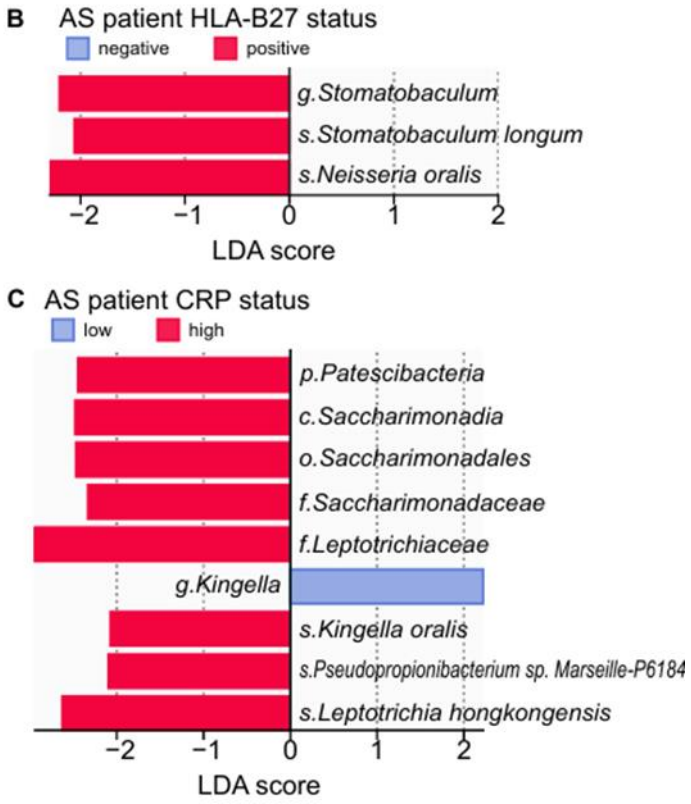


Рисунок 40 - Различия таксономического состава микробиома полости рта у лиц с АС в зависимости от статуса HLA-B27 (B) и от уровня СРБ (C) по результатам LEfSe (LDA > 2, p < 0,05), где negative HLA-B27 отрицательные, positive HLA-B27 положительные пациенты, low - пациенты с СРБ меньше 5, high - пациенты с СРБ выше 5.

При изучении связи микробиоты ротовой полости с системным воспалением, оцениваемым по уровню С-реактивного белка, установлено, что высокие значения СРБ (n=27) ассоциированы с увеличением обилия представителей типа *Patescibacteria* и класса *Saccharimonadia* (p < 0,05), рисунок 35. Низкий уровень СРБ, напротив, был связан с обогащением рода *Kingella*.

При изучении изменения микробиома ротовой полости в зависимости от активности заболевания согласно индексу ASDAS-CRP у пациентов с активным течением АС (n=36) отмечалось повышенное относительное обилие рода *Actinobacillus* (p < 0,05), в то время как у пациентов с неактивным заболеванием

(n=21) наблюдалось относительное обогащение видом *Veillonella sp*. AS16 (Рисунок 41).

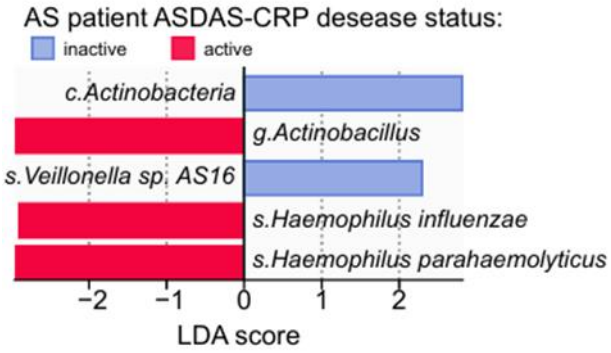


Рисунок 41 - Различия таксономического состава микробиома полости рта у лиц с АС в зависимости от статуса активности заболевания по результатам LEfSe (LDA > 2, p < 0,05).

Далее мы оценили изменение таксономического состава микробиома полости рта у пациентов с АС в зависимости от структурных изменений костной системы, в частности - связи с сакроилеитом и анкилозом.

Дифференциальный анализ выявил ряд микробных маркеров, ассоциированных с структурными изменениями осевого скелета (рисунок 42). Тип *Patescibacteria*, семейство *Saccharimonadaceae* и род *Actinobacillus* были значимо связаны как с сакроилеитом, так и с анкилозом. Род *Porphyromonas* ассоциировался только с сакроилеитом. Кроме того, относительная численность таксонов *Patescibacteria* и *Porphyromonas* демонстрировала достоверную связь со степенью сакроилеита.

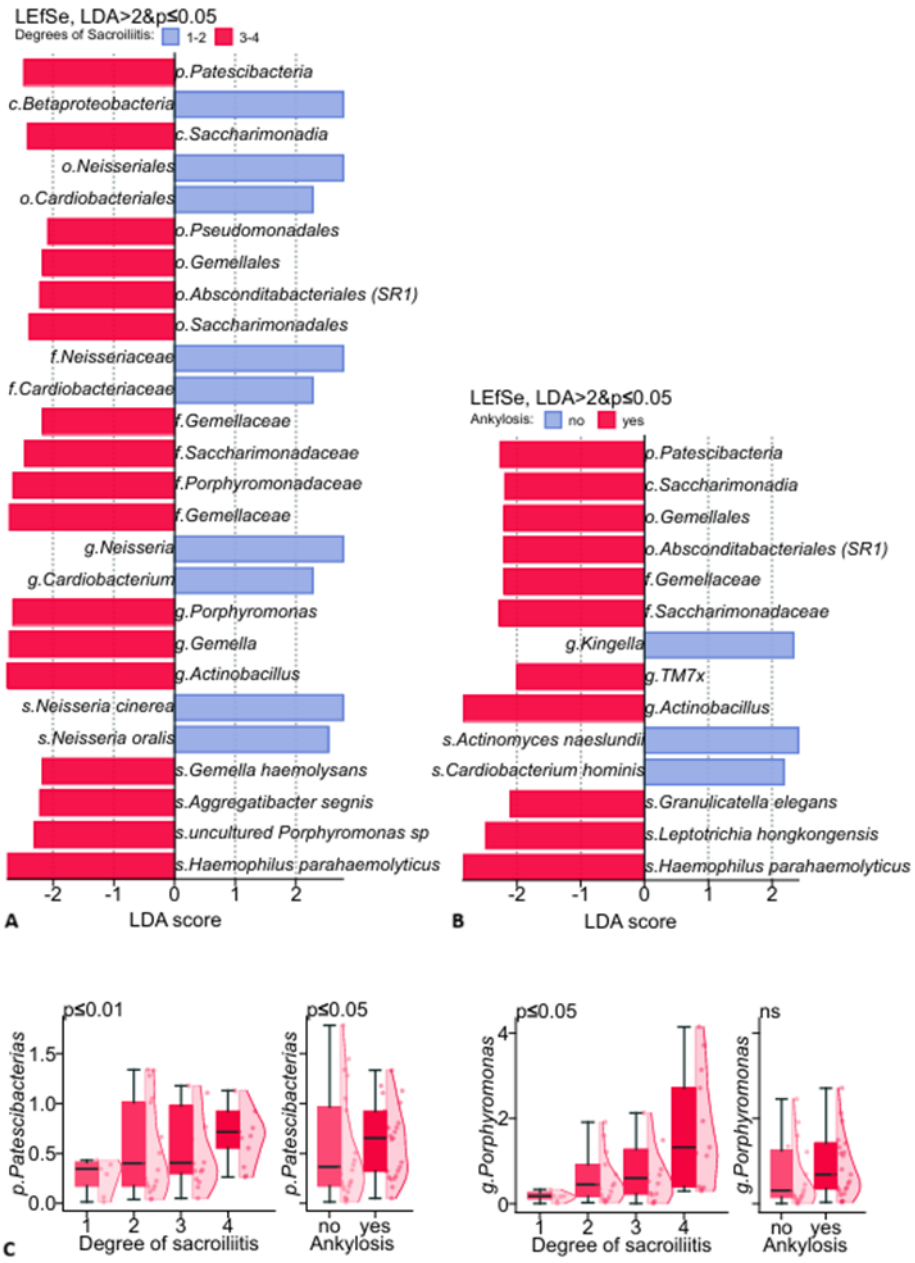


Рисунок 42. А-В. Столбчатая диаграмма таксономического состава микробиома полости рта у лиц с АС, ассоциированных со степенью сакроилиита и развитием анкилоза. по результатам LDA-оценок LEfSe. С. Блок-диаграмма относительной представленности таксономических маркеров на уровне рода, ассоциированных со степенью сакроилеита и развитием анкилоза.

Таким образом, большинство выявленных различий между подгруппами пациентов с АС было связано с полом пациентов, что, вероятно, отражает повышенную предрасположенность мужчин к развитию анкилозирующего спондилита. Стратификация по другим клинико-лабораторным критериям не позволила выявить сильных и согласованных микробных сигнатур. Это свидетельствует об общей гомогенности микробиома полости рта при АС с устойчивым повышением ассоциированных с заболеванием маркеров, таких как род *Actinomyces*, во всех анализируемых подгруппах.

3.3.3. Анализ значимых метаболических путей микробиома исследуемых групп

Для изучения потенциальной функциональной роли микробиома полости рта у пациентов АС был выполнен прогноз метагеномных функций с использованием алгоритма PICRUSt2, который позволяет предсказывать функциональные возможности микробного сообщества на основе последовательностей гена 16S рРНК (рисунок 43).

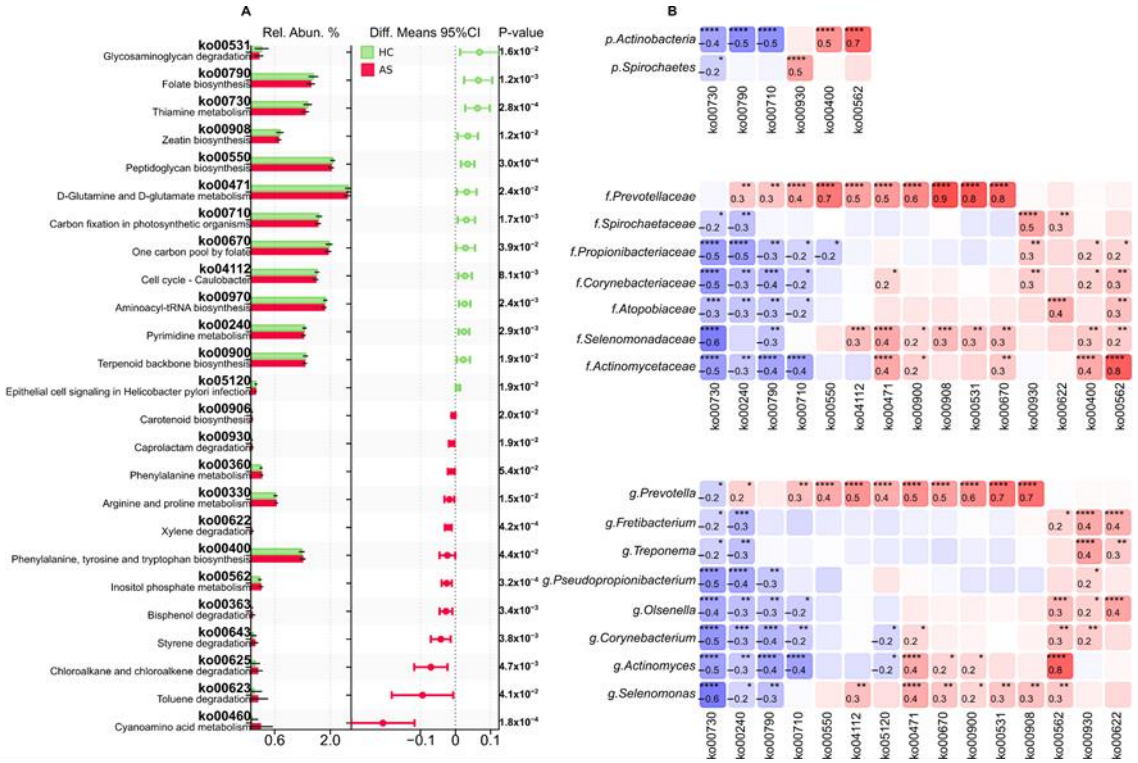


Рисунок 43 - Различия функциональных профилей микробиома между основной и контрольной группами.

Дифференциальный анализ выявил 25 KEGG-функциональных модулей, достоверно различающихся у пациентов с АС по сравнению с контрольной группой. Из них у 12 модулей отмечалась повышенная прогнозируемая представленность модулей KEGG, а в 13 модулях сниженная, что указывает на существенные изменения прогнозируемых метаболических и сигнальных функций микробиома при анкилозирующем спондилите.

В группе пациентов с АС наблюдалось повышение активности нескольких биосинтетических путей, включая биосинтез каротиноидов (ko00906), биосинтез фенилаланина, тирозина и триптофана (ko00400), метаболизм инозитолфосфатов (ko00562). Кроме того, были активированы пути деградации ксенобиотиков: капролактама (ko00930), ксилола (ko00622), бисфенола (ko00363), стирола (ko00643), хлоралканов и хлоралкенов (ko00625), толуола (ko00623). Также отмечалось повышение активности путей метаболизма аминокислот (фенилаланина, аргинина и пролина, цианоаминокислот).

В противоположность этому, у пациентов с АС выявлено снижение активности ряда ключевых микробных функций, включая деградацию

гликозаминогликанов (ko00531), биосинтез фолатов (ko00790), метаболизм тиамина (ko00730), биосинтез пептидогликана (ko00550), биосинтез терпеноидного остова (ko00900), метаболизм D-глутамина и D-глутамата (ko00471), одноуглеродный метаболизм через фолаты (ko00670), а также путей, связанных с клеточным циклом (регуляция клеточного цикла Caulobacter, биосинтез аминоацил-тРНК) и метаболизмом пиримидинов (ko00240).

Корреляционный анализ между маркерными таксонами и прогнозируемыми функциональными путями показал, что *Actinobacteria,* увеличение численности которой наблюдается у пациентов с АС, имеет положительную корреляционную связь высокой силы ($r = 0,7$; $p \leq 0,0001$) с метаболизмом инозитолфосфатов (ko00562) - путём, вовлечённым в клеточную сигнализацию, пролиферацию, апоптоз и межклеточную коммуникацию. Указанный сдвиг функционального профиля в сочетании с доминированием *Actinobacteria* позволяет предполагать дисбиотическую иммуномодулирующую роль этого таксона в патогенезе АС.

При этом, также были выявлены положительные корреляции высокой силы ($r = 0,7$-$0,8$; $p \leq 0,0001$) у бактерий семейства *Prevotellaceae*, увеличение численности которых было выявлено в контрольной группе, с ключевыми путями, отвечающими за гомеостаз, включая биосинтез пептидогликана (ko00550), метаболизм фолатов (ko00670) и деградацию гликозаминогликанов (ko00531). Указанные пути связаны с целостностью клеточной стенки, биосинтезом нуклеотидов, обновлением внеклеточного матрикса и механизмами сигнализации, что в совокупности позволяет предполагать возможную роль *Prevotellaceae* в поддержании стабильности слизистой оболочки и гомеостаза микробного сообщества.

3.4. Взаимосвязь иммунологического профиля пациентов с анкилозирующим спондилитом с клинико-лабораторными показателями и составом микробиома.

Для изучения взаимосвязей между иммунологическими показателями, клиническими и функциональными индексами активности заболевания и составом микробиоты полости рта был проведён корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена (рисунок 44).

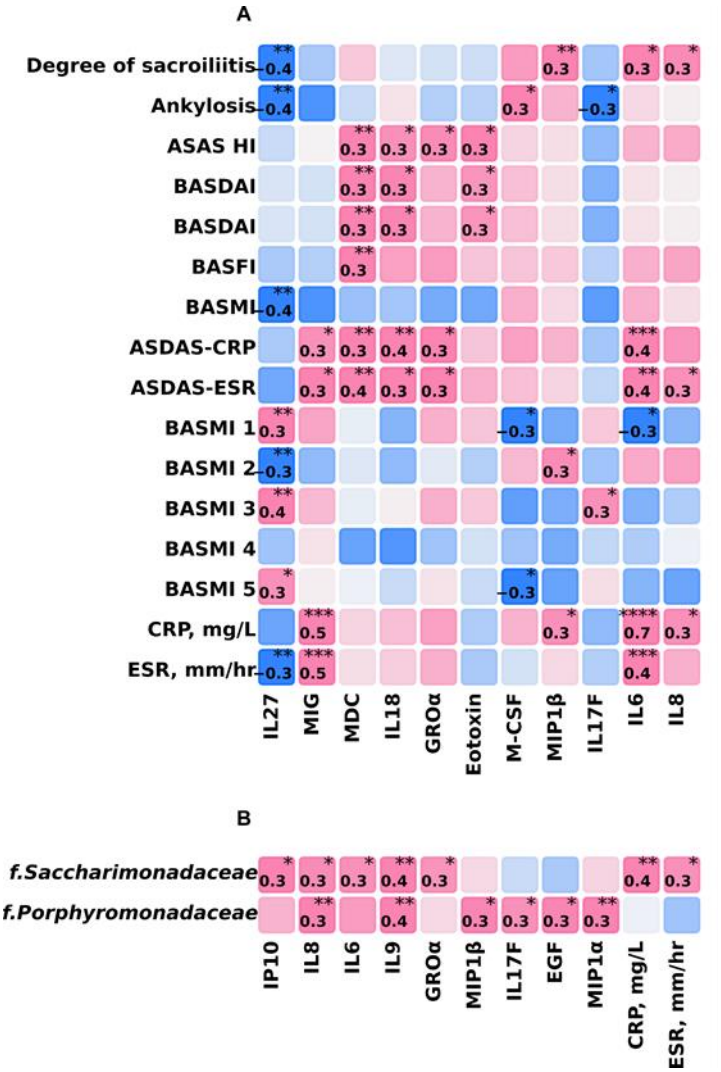


Рисунок 44 - Корреляционный анализ взаимосвязей между иммунологическим профилем, клиническими показателями, функциональными индексами активности и тяжести анкилозирующего спондилита и маркерными таксонами микробиоты полости рта.

Согласно проведенному анализу, было выявлено, что индексы активности заболевания BASDAI, а также композитные индексы ASDAS-CRP и ASDAS-ESR, наряду с индексом влияния болезни ASAS-HI, демонстрировали прямые корреляции с рядом провоспалительных медиаторов.

Так, ASAS-HI и BASDAI имели положительную корреляционную связь слабой силы с MDC/CCL22 и эотаксином/CCL11 (r = 0,3). Индексы активности ASDAS-CRP и ASDAS-ESR, включающие лабораторный маркер воспаления, положительно коррелировали с IL-18, IL-6 и IL-8 (r = 0,3-0,4). Уровни сывороточного СРБ и СОЭ также положительно коррелировали с IL-6 и MIG/CXCL9 (r = 0,4-0,7). Эти данные согласуются с данными о центральной роли указанных цитокинов в поддержании системного воспаления при анкилозирующем спондилите.

Кроме того, были выявлены корреляции между маркерными таксонами микробиоты и цитокиновым профилем (рисунок 44B). Семейство *Porphyromonadaceae*, которое выступает маркёром как самого заболевания АС,

так и выраженности воспаления и сакроилеита внутри группы пациентов, показало положительные корреляции с IL-8/CXCL8, IL-9, IL-17F, EGF и MIP-1α/CCL3 (r = 0,3-0,4). Семейство *Saccharimonadaceae* (представитель типа Patescibacteria), ассоциированное с воспалением и тяжестью сакроилеита, коррелировало с IP-10, IL-6 и IL-9 (r = 0,3-0,4).

Выявленные ассоциации указывают на потенциальную связь между дисбиотическими изменениями в микробиоте полости рта и усилением системного воспалительного ответа при АС. Увеличение обилия *Porphyromonadaceae* и *Saccharimonadaceae* сопряжено с повышением концентрации ключевых провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8, IL-17F, MIP-1α), играющих важную роль в активации Th17-иммунного ответа и хемотаксисе нейтрофилов и моноцитов - процессов, лежащих в основе хронического воспаления и прогрессирования структурных повреждений при аксиальном спондилоартрите.

Особенно примечательна связь маркерных таксонов с индексами активности заболевания и лабораторными маркёрами воспаления (СРБ, СОЭ). Это позволяет предполагать, что определённые представители оральной микробиоты могут выступать в качестве модуляторов системного иммунного ответа или отражать степень дисбиоза, сопутствующего прогрессированию заболевания.

3.5. Изучение особенностей анкилозирующего спондилита на фоне лечения

С целью выполнения следующего этапа исследования был проведён сравнительный анализ выборки пациентов в зависимости от получаемой терапии. В соответствии с этим, первую группу сравнения составили пациенты, получающие синтетическую базисную противовоспалительную терапию в количестве 47 человек (сСБПВП), во вторую группу были включены пациенты, получающие генно-инженерные биологические препараты (ГИБТ), в количестве 23 человека.

Проведенный статистический анализ показал отсутствие значимых различий исследуемых выборок по жалобам, анамнезу, данных объективного осмотра и течения заболевания за исключением стадии заболевания, где в группе с ГИБТ все пациенты находились в поздней стадии заболевания, что объясняется траекторией применяемой терапии при данной патологии. Кроме того, у пациентов принимающих ГИБТ, отмечалось большая частота увеита, как внескелетного проявления заболевания по сравнению с пациентами, получающие СБПВП. Данная закономерность ожидаема и объясняет назначение данной когорте пациентов ГИБТ (Приложение 3)

Сравнительный анализ лабораторных параметров, таких как определение общего анализа крови, биохимического анализа, наличие вирусных гепатитов В и С, а также бруцеллеза путем определения уровня Ig G и Ig M в зависимости от вида терапии так же показал ожидаемые результаты, где у пациентов, получающих ГИБТ уровень СОЭ был значительно ниже по сравнению с пациентами на стандартной терапии, что обусловлено эффективностью

таргетной терапии, p=0,023.

Так же проводилось иммунологическое исследование, которые представлены в таблице 9.

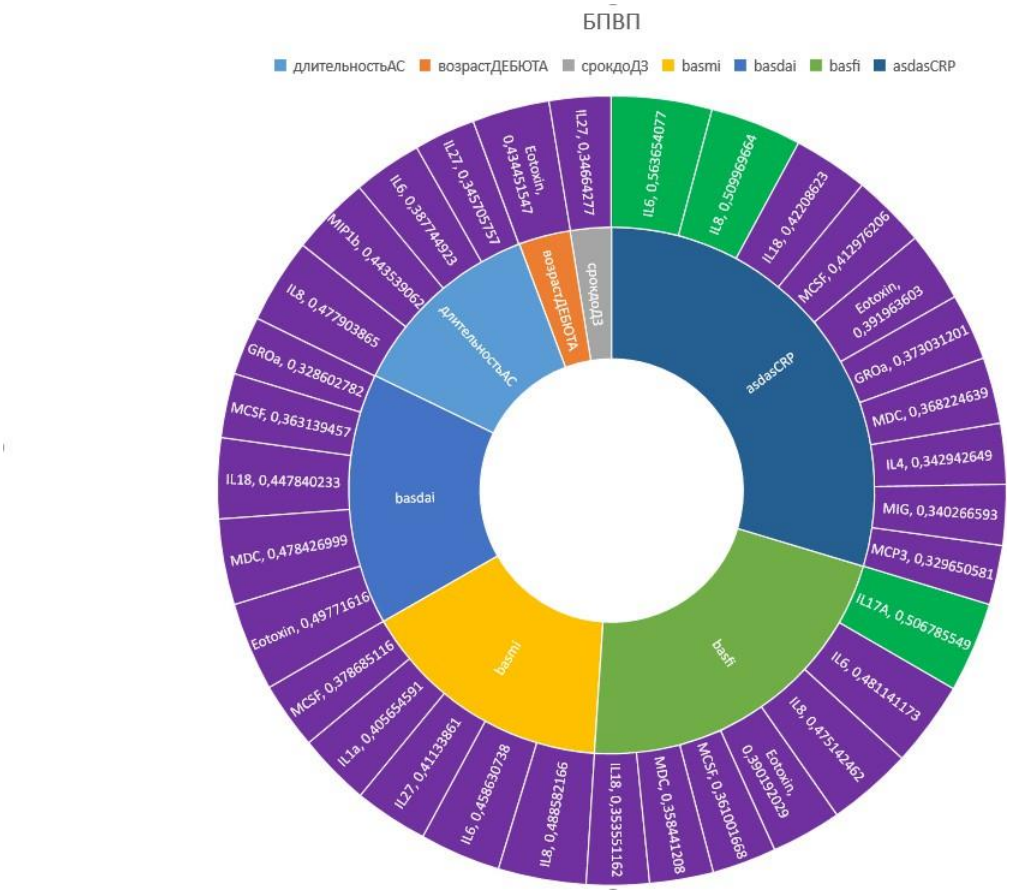
Таблица 9 - Результаты сравнительного анализа иммунологического профиля в зависимости от получаемой терапии

	Me	Q1-Q3	Уровень значимости	Значение критерия
sCD40L	10849,37	6967,315-15562,66	0,816	U=302 Z=-0,233
EGF	72,27	29,3825-144,465	0,978	U=313 Z=-0,028
Eotoxin	104,435	80,367-165,09	0,209	U=247 Z=-1,257
FGF2	20,94	16,9-30,47	0,557	U=283 Z=-0,588
FLT3L	3,74	2,35-5,375	0,366	U=266 Z=-0,903
Fractalkine	71,28	41,897-108,9	0,402	U=269 Z=-0,838
G-CSF	41,45	28,2-55,39	0,048*	U=208 Z=-1,975
GM-CSF	2,6	2,6-2,6	0,498	U=306 Z=-0,678
GROa	22,65	14,115-33,472	0,737	U=296 Z=-0,355
IFNa2	8,0	8,0-14,65	0,283	U=269 Z=-1,703
IFNy	2,37	1,3-3,467	0,253	U=253 Z=-1,144
IL1a	4,8	4,8-4,8	0,144	U=266 Z=-0,146
IL1b	1,6	1,6-4,672	0,750	U=299 Z=-0,318
IL1RA	1,17	0,67-1,6	0,631	U=289 Z=-0,48
IL2	0,64	0,64-0,64	0,768	U=303 Z=-0,294
IL3	1,3	1,3-1,3	1,0	U=314 Z=0
IL4	3,38	2,49-4,725	0,889	U=307 Z=-0,140
IL5	2,65	1,217-4,662	0,021*	U=191

				Z=-2,301
IL6	1,975	0,64-5,437	0,575	U=284 Z=-0,561
IL7	7,18	3,895-10,46	0,189	U=244 Z=-1,313
IL8	11,86	8,202-15,54	0,462	U=275 Z=-0,736
IL9	17,445	0,64-26,72	0,295	U=260 Z=-1,046
IL10	1,745	0,8-2,6	0,673	U=292 Z=-0,422
IL12(p40)	24,475	10,38-42,392	0,328	U=262 Z=-0,979
IL12(p70)	3,0	2,782-3,0	0,172	U=251 Z=-1,366
IL13	15,62	6,4-35,262	0,561	U=284 Z=-0,581
IL15	2,99	1,965-4,9	0,845	U=304 Z=-0,196
IL17A	1,3	1,3-1,3	0,805	U=305 Z=-0,247
IL17/IL25	610,145	387,887-853,935	0,809	U=301 Z=-0,242
IL17F	10,155	8,62-13,022	0,045*	U=207 Z=-2,004
IL18	44,785	28,867-55,555	0,165	U=240 Z=-1,388
IL22	13,0	13,0-35,35	0,492	U=280 Z=-0,687
IL27	855,235	702,212-1173,882	0,675	U=292 Z=-0,419
IP10	38,745	25,907-62,1	0,485	U=277 Z=-0,698
MCP1	480,14	397,767-634,252	0,237	U=251 Z=-1,183
MCP3	16,0	11,385-19,3	0,759	U=298 Z=-0,307
M-CSF	38,66	19,435-92,507	0,596	U=286 Z=-0,531
MDC	411,145	341,45-517,507	0,816	U=302 Z=-0,233
MIG	1022,085	724,84-1733,452	0,202	U=246 Z=-1,276
MIP1a	12,43	3,0-17,98	0,903	U=308 Z=-0,122

MIP1b	31,405	24,835-41,04	0,830	U=303 Z=-0,214
PDGF-AA	2335,005	1735,502-2702,685	0,107	U=228 Z=-1,611
PDGF-AB/BB	11822,575	10787,885-12888,165	0,133	U=234 Z=-1,503
TGFa	4,265	2,605-6,570	0,889	U=307 Z=-0,140
TNFa	28,035	20,58-38,12	0,256	U=253 Z=-1,136
TNFb	1,6	1,6-4,045	0,595	U=288 Z=-0,532
VEGF-A	291,525	171,102-425,827	0,635	U=289 Z=-0,475

Последующий корреляционный анализ выявил следующие особенности. В группе пациентов, получающих СБПВП теснота корреляционных взаимосвязей



была значительно ниже в то время как в группе пациентов, получающих ГИБТ, теснота корреляции была средней силы, (рисунок 45).

Рисунок 45 - Корреляционная связь в группе СБПВП

Следует отметить, что только в группе пациентов получающих ГИБТ, была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь активность заболевания по шкале BASDAI с цитокинами IL7 и IL9 (R2=26,2 и R2=32,8 соответственно), а

также регуляторного цитокина FLT3L с индексом ASDAS (R2=29,9) и регуляторного фактора PDGF-AB/BB с BASFI (R2=29,1), (рисунок 46). В то время как в группе пациентов, получающих СБПВП таких закономерностей выявлено не было.

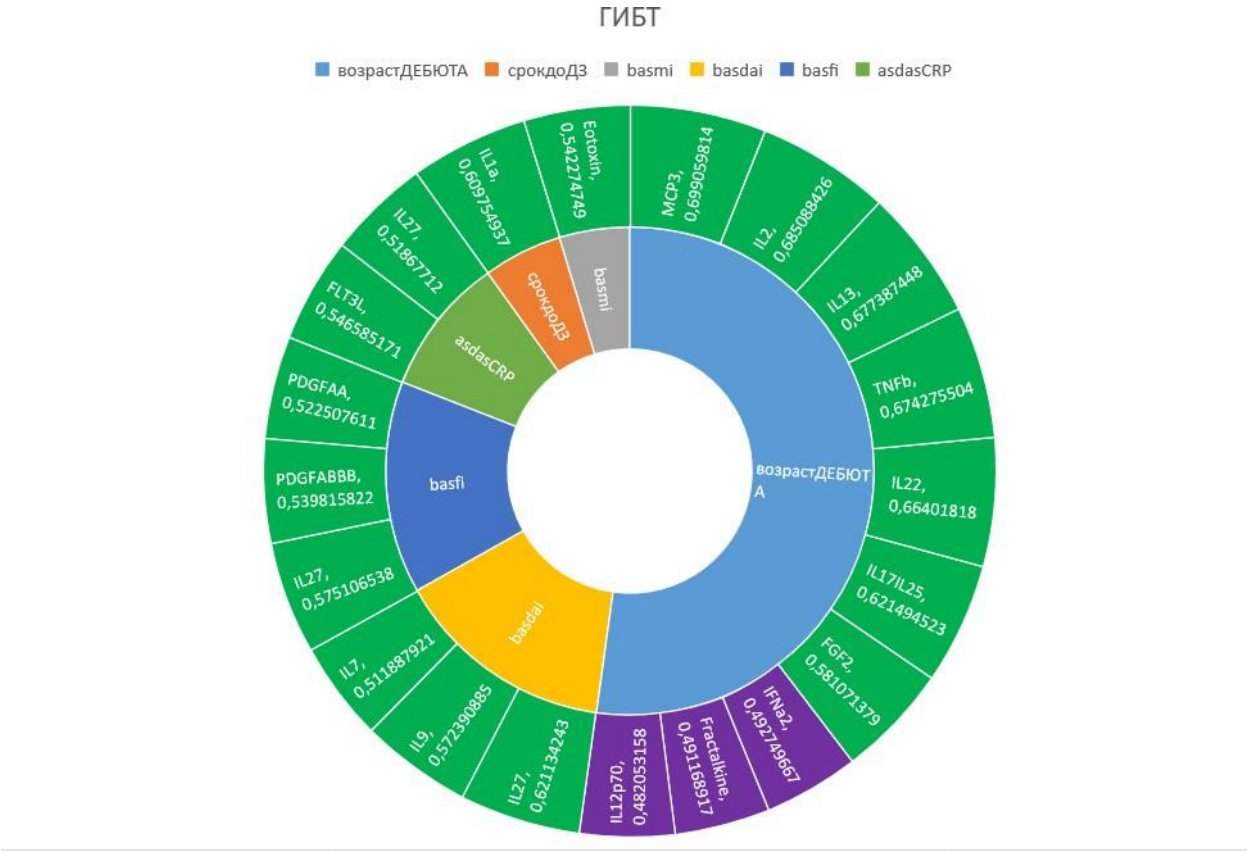


Рисунок 46 - Корреляционная связь в группе ГИБТ

В последующем, мы проанализировали особенности орального микробиома пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости от получаемой на момент исследования лекарственной терапии. Согласно основным индексам α и β разнообразия бактериальный состав исследуемых групп статистически не различался (рисунок 47-48).

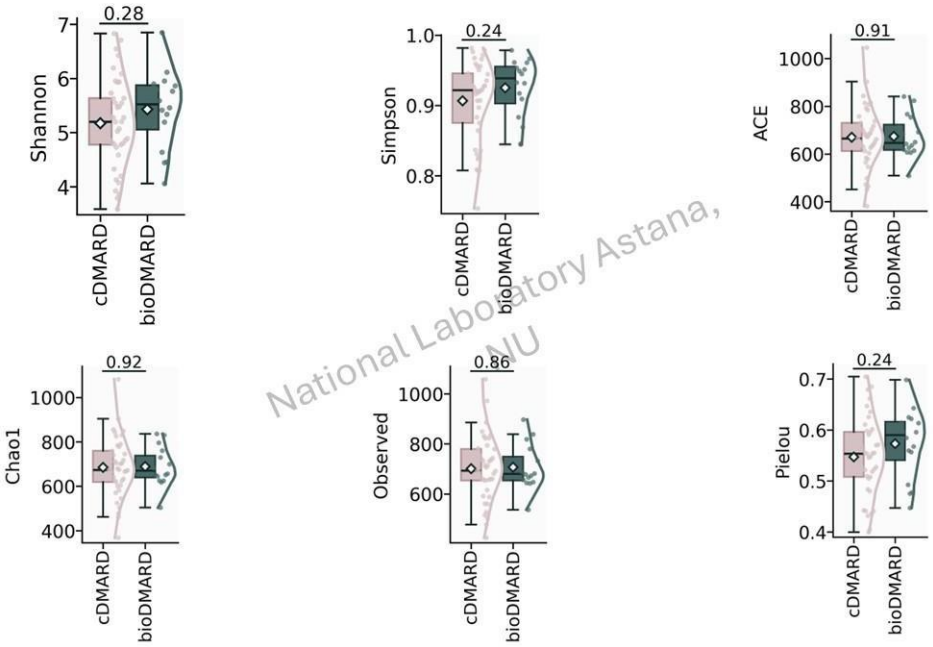


Рисунок 47. α-разнообразие микробиома ротовой полости согласно основным индексам, где cDMARD - пациенты на базисной противовоспалительной терапии, bioDMARD - пациенты, принимающие ГИБТ.

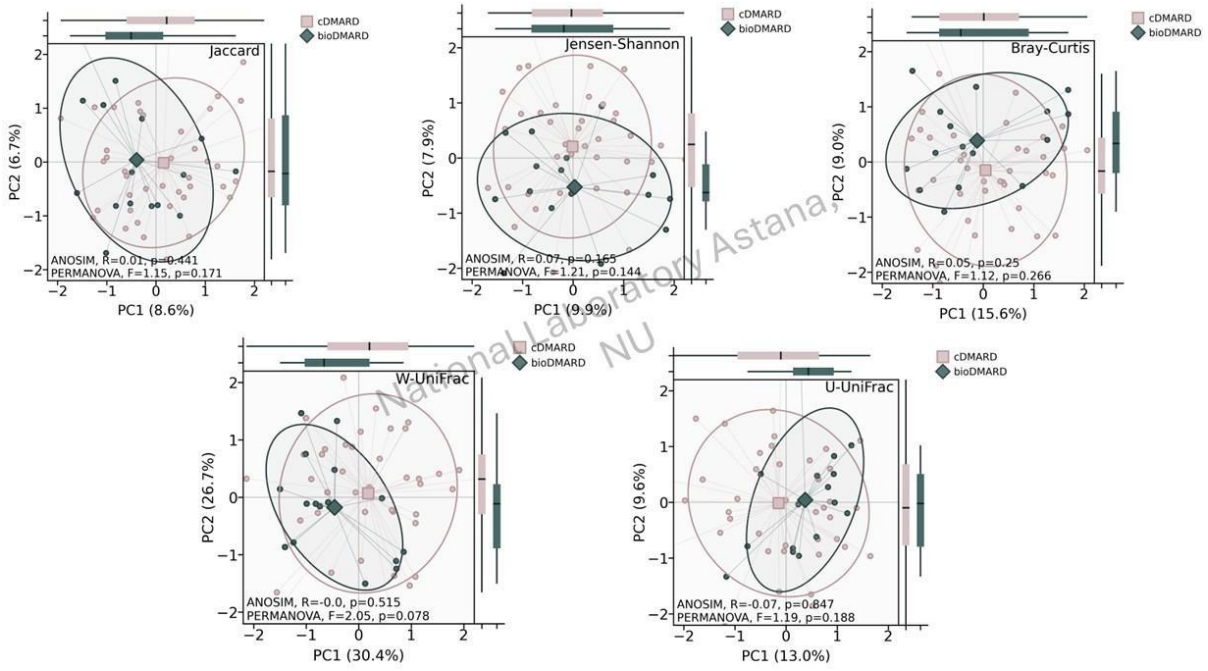
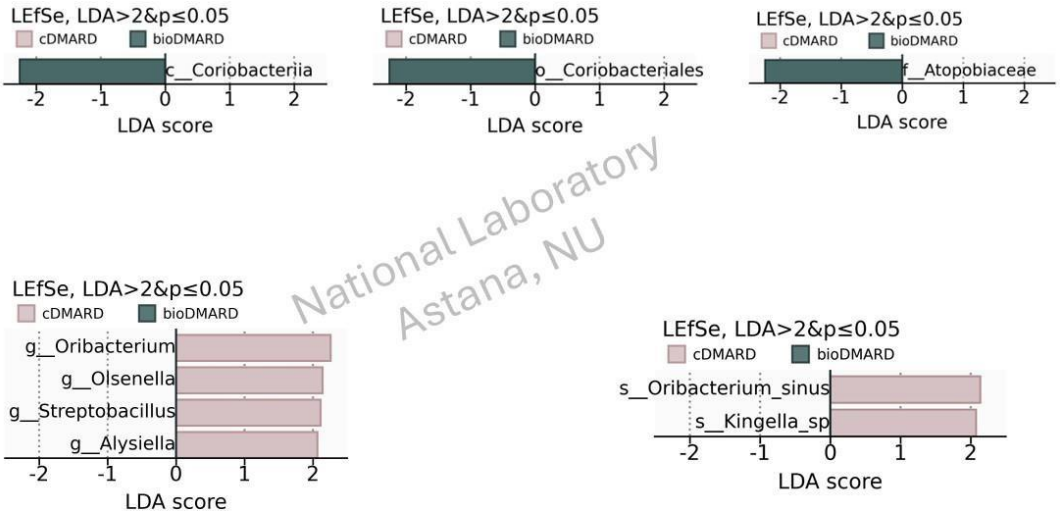


Рисунок 48. β-разнообразие микробиома ротовой полости согласно основным индексам, где cDMARD - пациенты на базисной противовоспалительной терапии, bioDMARD - пациенты, принимающие ГИБТ.

В дальнейшем был выполнен линейный дискриминантный анализ (LEfSe) таксонов орального микробиома, у пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости от получаемой терапии (рисунок 49). У пациентов, получающих ГИБТ было выявлено достоверное различие в сторону увеличения относительной численности бактерий семейства *Atopobiaceae* как на этом

таксономическом уровне (p=0,0067), так на уровне класса *Coriobacteriia* (p=0,0033) и порядка *Coriobacteriale*s (p=0,0033). При этом в группе пациентов, получающих стандартную терапию СБПВП не наблюдалось смещения общей структуры микробиома. Однако в данной группе были выявлены значимые биомаркеры в виде бактерий вида *Oribacterium sinus и Kingella sp*, относительная численность которых была достоверно выше (p=0,0097 и p=0,03 соответственно).



National Laboratory
Astana, NU

Рисунок 49. LDA-оценка бактериальных таксонов, где cDMARD - пациенты на базисной противовоспалительной терапии, bioDMARD - пациенты, принимающие ГИБТ.

Анализ микробиома не выявил различий в общем разнообразии, однако у пациентов на ГИБТ наблюдалось увеличение представителей Coriobacteriia, в то время как у пациентов на СБПВП были выявлены биомаркеры Oribacterium sinus и Kingella sp. Эти данные подчеркивают различное влияние видов терапии на иммунологические и микробиомные характеристики при анкилозирующем спондилите.

Также в качестве фактора для анализа исследуемой нами выборки был выбрана получаемая на момент осмотра пациента лекарственная терапия. Таким образом, первую группу сравнения составили пациенты в количестве 47 человек, принимающие стандартную терапию, вторую группу сравнения составили 23 пациента, получающие генно-инженерную биологическую терапию. Согласно проведенному анализу не отмечалось различий в показателях качества жизни по обоим опросникам согласно типу получаемой терапии. Сравнительный анализ показателей опросника SF-36 в зависимости от типа получаемой терапии приведен на рисунке 50.

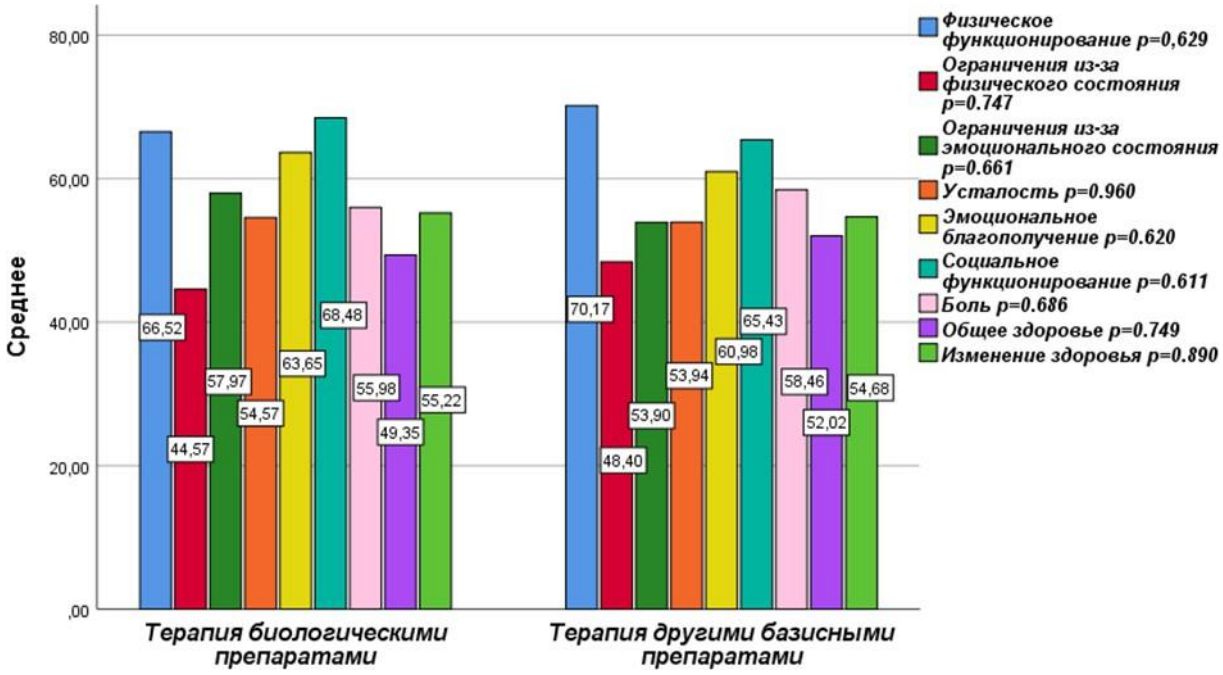


Рисунок 50 - Сравнение показателей опросника SF-36 в зависимости от лекарственной терапии.

Но при этом в группе пациентов, получающих ГИБТ, были выявлены достоверные корреляционные взаимосвязи между задержкой постановки диагноза и такими показателями SF-36 как боль (ρ=-0,543, p=0,013), усталость (ρ=-0,528, p=0,010) и физическое функционирование (ρ=-0,508, p=0,007), (рисунок 51). Так же, выявлена связь между задержкой постановки диагноза и качеством жизни согласно ASAS HI (ρ=0,676, p=0,0001).

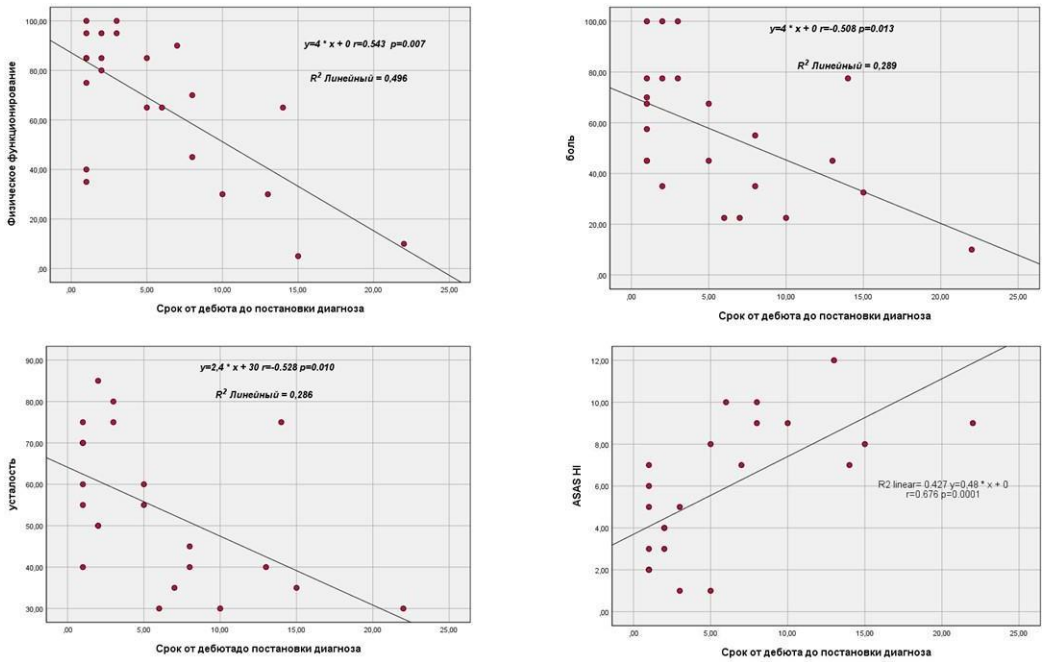


Рисунок 51 - Корреляционная связь в группе пациентов, получающих ГИБТ.

В то же время в группе пациентов на стандартной базисной терапии обнаружена взаимосвязь между возрастом дебюта и качеством жизни согласно ASAS HI (ρ=0,377, p=0,009), (рисунок 52).

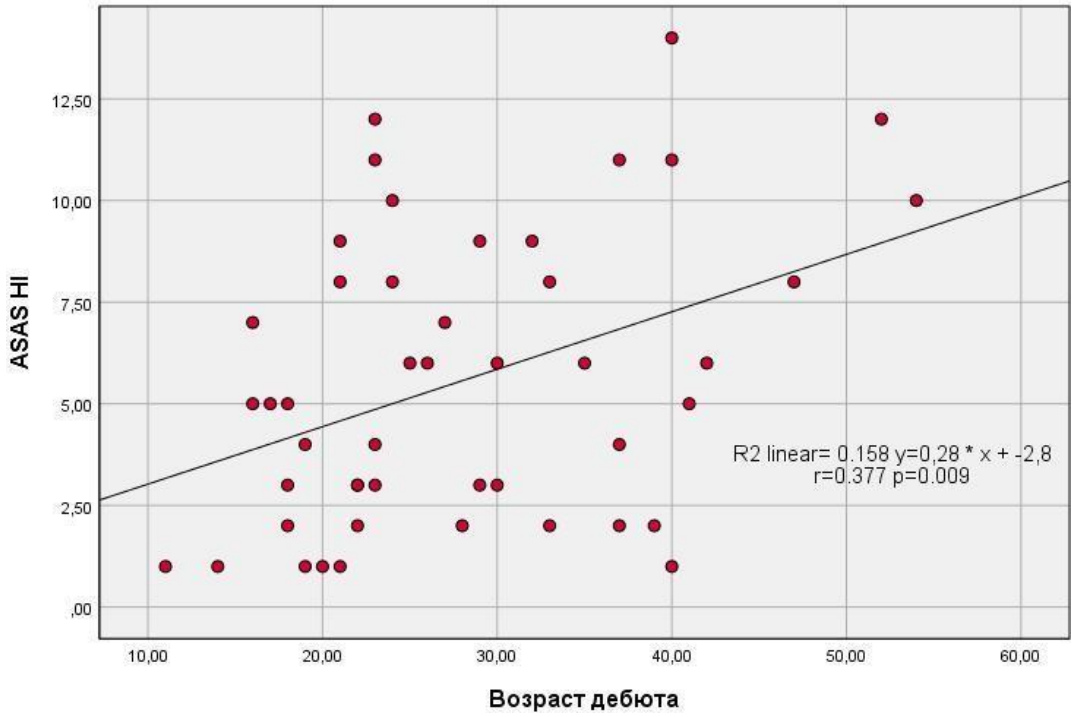


Рисунок 52 - Корреляционная связь в группе пациентов, получающих стандартную терапию.

Проведённый сравнительный анализ показал, что различия между группами пациентов, получающих СБПВП и ГИБТ, в основном обусловлены частотой внескелетных проявлений, таких как увеит. Группа пациентов, принимающих ГИБТ, так жк ассоциировалась со снижением уровня воспаления (СОЭ) и с более выраженными корреляциями между активностью заболевания и рядом иммунных маркеров (IL-7, IL-9, FLT3L, PDGF-AB/BB).

Анализ по типу терапии выявил достоверно более высокие уровни G-CSF и IL-17F в группе пациентов на базисной противовоспалительной терапии (СБПВП), а уровень IL-5, напротив, был ниже, чем в группе на ГИБТ.

Корреляционный анализ продемонстрировал различия по степени тесн Наконец, анализ в разрезе терапии показал, что у пациентов, получающих ГИБТ, корреляционные взаимосвязи между иммунными маркерами и показателями активности заболевания были более выражены по сравнению с группой на СБПВП. Только у получающих ГИБТ отмечены достоверные отрицательные корреляции IL-7, IL-9, FLT3L и PDGF-AB/BB.

3.6. Прогнозирование осложнений анкилозирующего спондилита

В исследуемой выборке нами были выявлены осложнения анкилозирующего спондилита. Структура данных осложнений была представлена системным остеопорозом, контрактурой периферических суставов,

нарушением функции тазобедренных суставов (межлодыжечное расстояние <70 см), шейно-грудным кифозом (расстояние затылок-стена >5 см). Оценивая осложнения заболевания, возникающие у пациентов с АС, в исследуемой выборке не отмечалось вторичного системного амилоидоза, аортальных пороков, нарушения ритма сердца, перелома синдесмофита, подвывиха атланто-аксиального сустава и анкилоза височно-нижне-челюстного сустава.

В исследуемой нами выборке системный остеопороз был отмечен у 13 пациентов (18,8%), кифоз наблюдался в 23 случаев (32,5%), контрактура периферических суставов у 2 пациентов (2,9%), нарушение функции тазобедренных суставов в 7 случаях (10%).

В дальнейшем этапе исследования были использованы сложные методы статистической обработки данных с целью прогнозирования развития осложнений у пациентов с анкилозирующим спондилитом. В качестве начального объекта анализа была рассмотрена кифотическая деформация позвоночника. Для прогнозирования использовался методмногомерного дисперсионного анализа (MANOVA), в котором в качестве зависимой переменной рассматривалось расстояние от затылка до стены (в сантиметрах), отражающее выраженность кифотической деформации. В качестве независимых переменных анализировались дихотомические факторы, включая: пол, статус HLA-B27, курение, семейный анамнез анкилозирующего спондилита, псориаза и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), наличие профессиональной вредности, перенесённые травмы, периферический артрит, энтезит, дактилит, увеит, ВЗК, псориаз, задержку постановки диагноза более 2 лет, а также дебют заболевания в детском возрасте. Результаты анализа представлены в таблице №8. В результате проведенного анализа было установлено статистически значимое влияние совокупности некоторых факторов, представленных в таблице №10.

Таблица 10 - Оценка эффектов межгрупповых факторов

	Факторы	**Оценка влияния факторов на расстояние затылок-стена**		**Уровень значимости связи факторов**
		η^2, %	p	
1.	Периферический артрит	1,2	0,378	0,025
	Курение	7,2	0,027	
2.	Семейный анамнез АС	0,6	0,527	0,05
	Псориаз	0,8	0,476	

Так, изолированно периферический артрит не увеличивал вероятность возникновения кифоза у пациентов, в то время как его сочетание с курением, было статистически значимо, p=0,025. При этом, вклад курения в дисперсию расстояния затылок-стена был чем у периферического артрита, значения η^2

составляли, соответственно, 7,2% и 1,2%. В совокупности значения η^2 составило 7,4%.

Кроме того, комбинация факторов семейного анамнеза АС и наличия псориаза у пациента увеличивал вероятность возникновения кифоза у пациентов p=0,05, в то время изолированно каждый из факторов не был статистически значим. При этом, вклад семейного анамнеза АС в дисперсию расстояния затылок-стена составил η2=0,6%, наличия псориаза η2=0,8%, а их сочетание η2=5,5%, (рисунок 53).

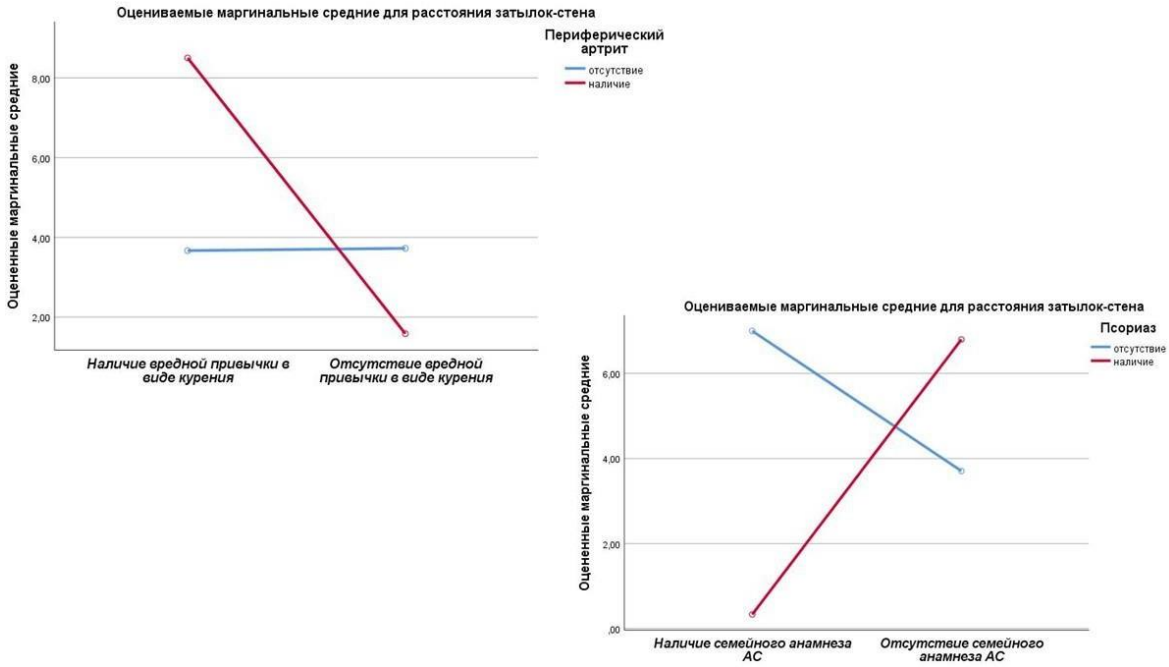


Рисунок 53 - Оцениваемые маргинальные средние для расстояния затылок-стена

Следует подчеркнуть, что хотя переменная «профессиональная вредность» в сочетании с другими факторами не достигла статистически значимого уровня влияния, её изолированное действие продемонстрировало тенденцию к ассоциации с увеличением выраженности кифоза, η2=10%, что не исключает на её потенциальную роль в прогрессировании осевых деформаций при анкилозирующем спондилите.

Таблица 11 Результаты многофакторного дисперсионного анализа факторов, связанных с выраженностью кифотической деформации позвоночника у пациентов с анкилозирующим спондилитом

		HLA B27	Курение	Семейный анамнез АС	Семейный анамнез псориаза	Семейный анамнез ВЗК	Профессиональная вредность	Травма в анамнезе	Периферический артрит	Энтезит	Дактилит	Увеит	ВЗК	Псориаз	Задержка ДЗ	Дебют в детском возрасте
Пол	♦	0,654	0,288	0,773	0,964	1,0	0,816	0,814	0,61	0,497	0,486	0,704	0,630	0,784	0,694	0,661
HLA B27	♦	0,117	0,711	0,635	0,886	0,348	0,656	0,468	0,434	0,682	0,805	0,892	0,920	0,402	0,698	
Курение	♦	0,451	0,692	0,774	0,960	0,066	**0,025***	0,225	0,384	0,736	1,0	0,296	0,698	1,0		
Семейный анамнез АС	♦	0,135	1,0	0,075	0,872	0,489	0,239	0,845	0,409	1,0	**0,05***	0,088	1,0			
Семейный анамнез псориаза	♦	1,0	0,459	0,177	0,291	0,761	0,347	1,0	0,867	0,133	0,203	1,0				
Семейный анамнез ВЗК	♦	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0				
Профессиональная вредность	♦	0,523	0,990	0,223	0,333	0,48	0,503	0,503	0,964	0,716						
Травма в анамнезе	♦	0,491	0,444	0,786	0,959	1,0	0,661	0,7	0,851							
Периферический артрит	♦	0,572	0,845	0,787	0,684	0,083	0,059	1,0								
Энтезит	♦	0,403	0,734	0,794	0,919	0,687	1,0									
Дактилит	♦	0,136	0,796	0,370	0,711	1,0										
Увеит	♦	1,0	1,0	1,0	1,0											
ВЗК	♦	1,0	0,056	1,0												
Псориаз	♦	0,966	1,0													

Таблица 12 Результаты многофакторного дисперсионного анализа факторов, связанных с выраженностью нарушении функции тазовых суставов у пациентов с анкилозирующим спондилитом

	Пол	HLA B27	Курение	Семейный анамнез АС	Семейный анамнез псориаза	Семейный анамнез ВЗК	Профессиональная вредность	Травма в анамнезе	Периферический артрит	Энтезит	Дактилит	Увеит	ВЗК	Псориаз	Задержка ДЗ	Дебют в детском возрасте
Пол	♦	0,424	0,315	0,653	0,807	1.0	0,628	0,779	0,699	0,847	0,213	0,674	1.0	0,562	0,516	0,702
HLA B27		♦	0,999	0,695	0,626	1.0	0,391	0,921	0,962	**0.02***	0,127	0,786	0,993	0,682	0,753	1.0
Курение			♦	0,995	0,245	1.0	0,338	0,326	0,360	0,496	0,520	0,242	1.0	0,545	0,857	1.0
Семейный анамнез АС				♦	0,243	1.0	0,514	0,781	0,198	0,368	0,162	0,499	1.0	0,451	0,273	1.0
Семейный анамнез псориаза						1.0	0,237	0,778	**0.005***	0,282	**0.005***	1.0	0,975	0,165	0.071	1.0
Семейный анамнез ВЗК						♦	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Профессиональная вредность								0,533	0,517	0,828	0,600	0,637	0,880	0,532	0,964	0,872
Травма в анамнезе								♦	0,440	0,595	0,517	0,789	1.0	0,837	0,478	0,823
Периферический артрит										0,395	0.066*	0,613	0,673	0,447	**0.034***	1.0
Энтезит										♦	0,724	0,461	0,707	0,650	0,163	1.0
Дактилит											♦	0,155	0,621	**0.007***	0,526	1.0
Увеит												♦	1.0	1.0	0,365	1.0
ВЗК													♦	1.0	1.0	1.0
псориаз														♦	0,229	1.0
Задержка в постановке диагноза															♦	0,743

Активация Windows

В последующем этапе исследования аналогичным образом было проведено прогнозирование нарушения функции тазобедренных суставов. Прогностическая модель также базировалась на методе MANOVA с использованием соответствующих клинико-анамнестических дихотомических переменных. Результаты данного анализа представлены в таблице 10.

В результате проведенного анализа было установлено статистически значимое влияние совокупности некоторых факторов, представленных в таблице 13, где так же указаны значения η2 для каждой переменной по отдельности, как вклада в дисперсию межлодыжечного расстояния, определяющего нарушении функции тазобедренных суставов.

Таблица 13 - Оценка эффектов межгрупповых факторов

№	Факторы	Оценка влияния факторов на межлодыжечное расстояние		Уровень значимости связи факторов
		η^2, %	p	
1	Периферический артрит	17,3	<0,001	0,005
	Семейный анамнез псориаза	7	0,29	
2	Семейный анамнез псориаза	5,8	0,048	0,005
	Дактилит	14,9	0,001	
3	Периферический артрит	13,9	0,002	0,034
	Задержка в постановке диагноза	4,2	0,092	
4	Энтезит	0,2	0,748	0,020
	HLA-B27 положительный статус	0,5	0,548	
5	Дактилит	14,1	0,002	0,007
	Псориаз	6,4	0,037	

Хотелось бы отметить, что η2 для сочетания наличия периферического артрита и семейного анамнеза псориаза составляет 11,3%, для сочетания наличия дактилита и семейного анамнеза псориаза составляет 11,3%, для сочетания наличия периферического артрита и задержки в постановке диагноза составляет 6,6%, для сочетания наличия энтезита и положительного HLA-B27 статуса составляет 7,9%, а для сочетания наличия дактилита и псориаза составляет

10,4%, (рисунок 54).

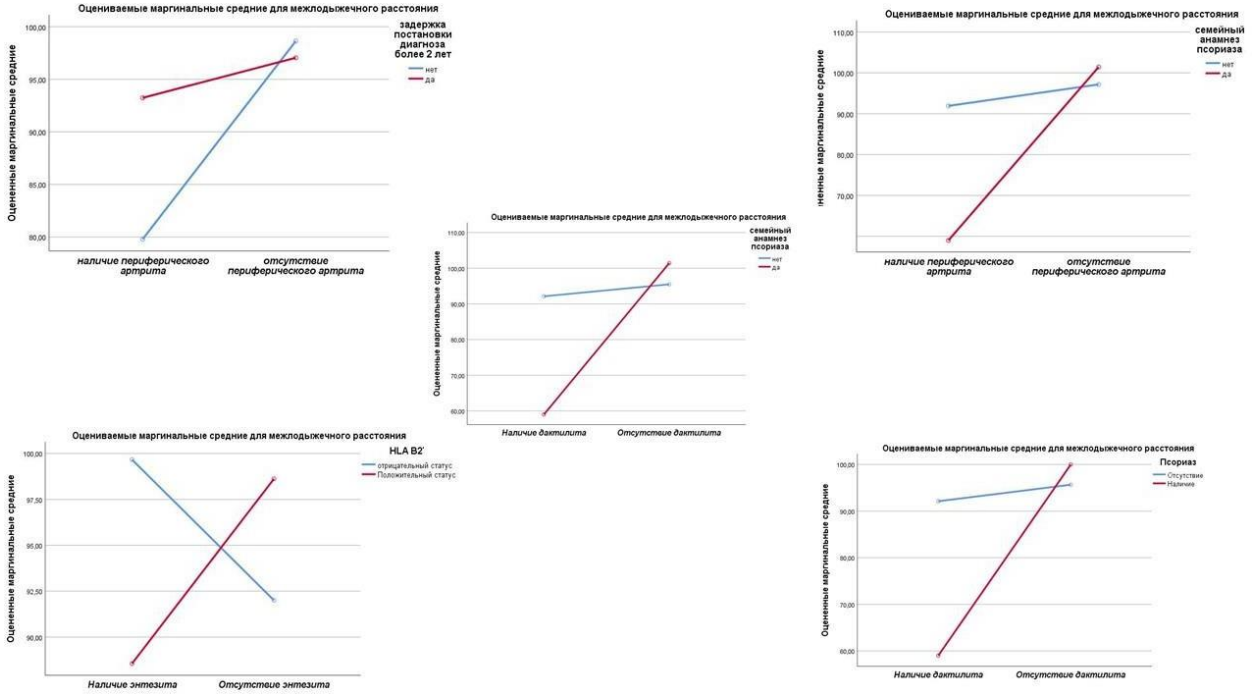


Рисунок 54 - Оцениваемые маргинальные средние для межлодыжечного расстояния

Прогнозирование такого осложнения как контрактура периферических суставов не представилось возможным ввиду низкой частоты ее встречаемости среди исследуемых пациентов. Наряду с этим, мы не проводили прогнозирование развития системного остеопороза ввиду его мультифакториальности т.к. не представлялось возможным исключить иные причины развития остеопороза, не относящиеся к изучаемой нозологии.

Далее, мы провели мультиномиальный дискриминантный анализ с целью оценить влияние различных факторов на выраженность сакроилеита согласно рентгенологическим стадиям. В качестве независимых переменных изучались задержка в постановке диагноза, возраст дебюта, длительность заболевания, вес пациента, результат измерения метрологического показателя подвижности позвоночника и тазобедренных суставов согласно индексу BASMI, уровень СОЭ и СРБ. В результате проведенного дискриминантного анализа с помощью метода пошагового включения на втором шаге была получена дискриминантная модель, представляющая собой систему из уравнений (1) и (2):

$$F1 = -3{,}663 + 0{,}074*X_{\text{длительность АС}} + 0{,}728*X_{\text{ BASMI}}$$

$$F2 = 0{,}409 + 0{,}104*X_{\text{длительность АС}} - 0{,}538*X_{\text{ BASMI}}$$

где:

F1 - значение дискриминантной функции 1;

F2 - значение дискриминантной функции 2;

$X_{\text{длительность АС}}$ - длительность заболевания в годах

X $_{BASMI}$ - результат измерения метрологического показателя подвижности позвоночника и тазобедренных суставов согласно индексу BASMI в баллах

На основании расчетных значений дискриминантной функции F1 были определены пороговые значения, позволяющие дифференцировать пациентов по степеням выраженности сакроилеита. При значении F1 менее -2,0215 предполагалось наличие I степени, диапазон значений от -2,0215 до -1,3945 указывал на II степень, диапазон значений от -1,3945 до 0,305 указывал на III степень, а превышение отметки 0,305 свидетельствовало о IV степени.

С целью более точной визуализации и классификации пациентов в соответствии с предполагаемой степенью сакроилета была сформирована территориальная карта распределения, представлена на рисунке 55.

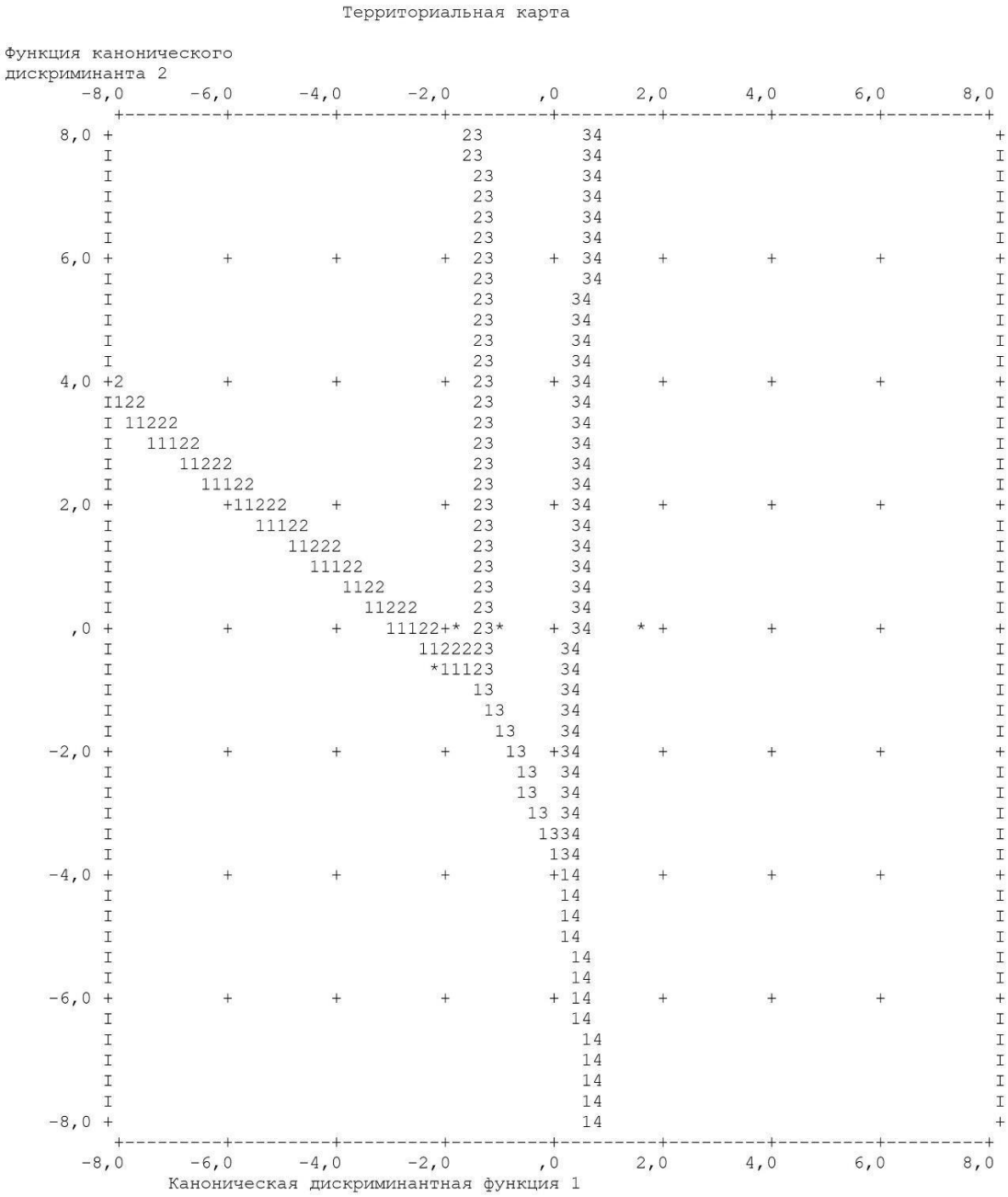


Рисунок 55 - Территориальная карта мультиномиального дискриминантного анализа сакроилеита

Алгоритм использования территориальной карты заключается в следующем: после вычисления значений дискриминантных функций F1 и F2 на основе длительности заболевания и полученных баллов BASMI, с применением уравнений (1) и (2), определяется координатное положение точки (F1; F2) на карте. В зависимости от расположения этой точки формируется предположение о степени выраженности сакроилеита.

Чувствительность при прогнозировании сакроилеита I степени составила 100%, при прогнозировании сакроилеита II степени - 50%, при прогнозировании сакроилеита III степени - 54,5%, при прогнозировании сакроилеита IV степени - 83,9%.

Специфичность при прогнозировании сакроилеита I степени составила 89,5%, при прогнозировании сакроилеита II степени - 89,3%, при прогнозировании сакроилеита III степени - 85,4%, при прогнозировании сакроилеита IV степени - 94,9%.

Наряду с этим, у более половины исследуемых пациентов (36 человек) отмечалось наличие анкилоза поясничного отдела позвоночника (снижение показателя модифицированного теста Шобера) [150]. Для оценки вероятности развития анкилоза были произведены разбиение выборки на несколько подгрупп путем построения дерева классификации с использованием метода CHAID. В качестве исследуемых факторов были изучены анамнестические переменные, такие как возраст исследуемых пациентов, гендерное распределение, наличие вредной привычки в виде курения, наследственную отягощенность по АС, псориазу и ВЗК, наличие профессиональной вредности, инфекционного фактора и перенесенных травм в анамнезе, а также длительность заболевания и срок от дебюта заболевания до постановки диагноза АС. Данные факторы рассматривались во всей выборке вне зависимости от носительства гена HLA-B27. Разбиение на узлы проводилось на основании критерия Пирсона Хи квадрат с использованием поправки Бонферрони.

Проведенный анализ показал наличие 5-х терминальных узлов для которых были рассчитаны разные риски наличия анкилоза поясничного отдела позвоночника у пациентов с АС (рисунок 56).

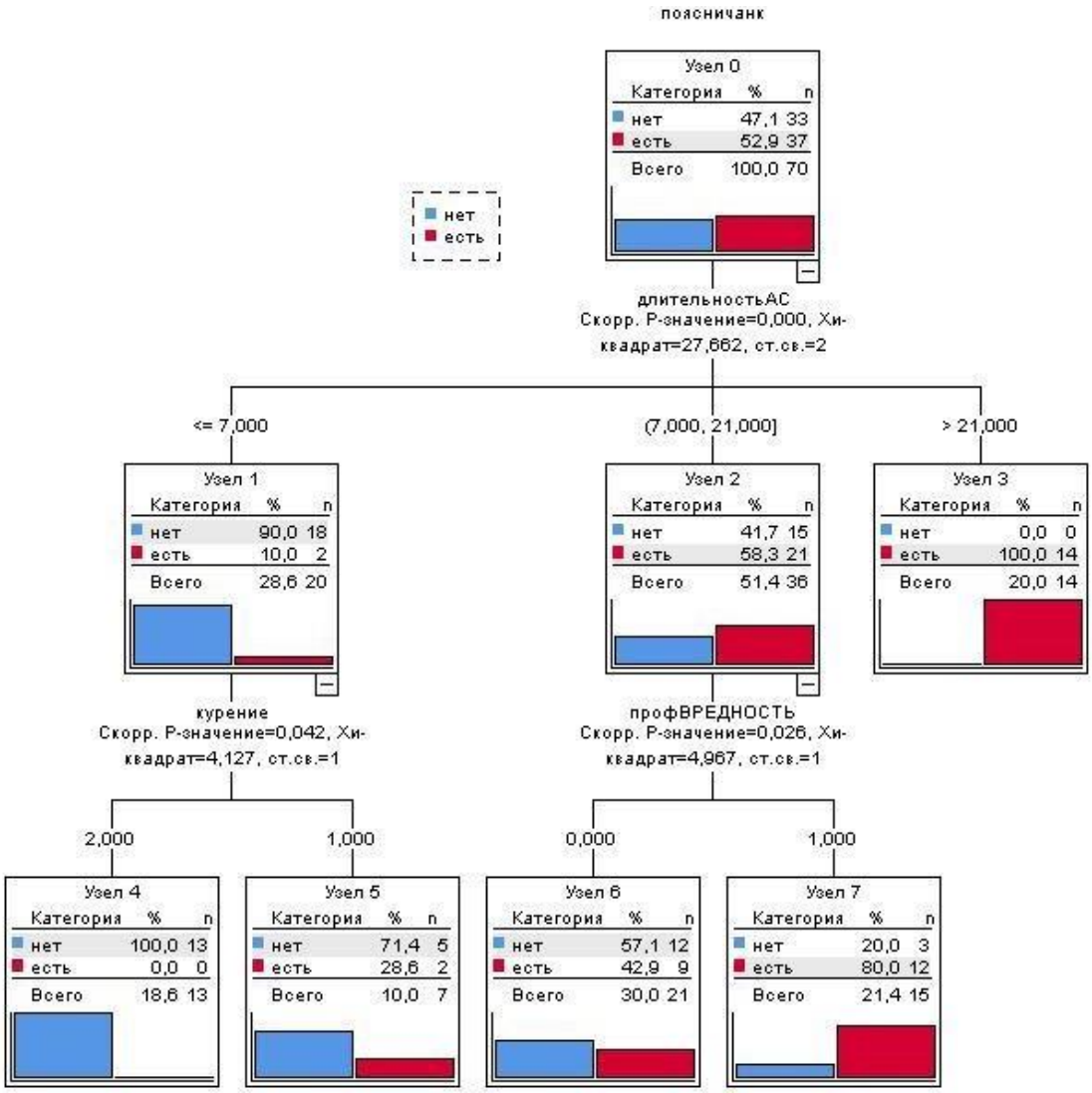


Рисунок 56 - Дерево решений случаев поясничного анкилоза у пациентов АС

Наибольший отклик в 100% был среди лиц с длительностью заболевания более 21 года. Отклик в 80% был среди лиц с длительностью заболевания от 7 до 21 года, имеющих дополнительный фактор профессиональной вредности в анамнезе. Отклик в 42,9% был среди лиц с длительностью заболевания от 7 до 21 года, но без фактора профессиональной вредности в анамнезе. Следующим терминальным узлом с откликом 28,6% были лица длительностью заболевания менее 7 лет и с дополнительным фактором в виде курения. С нулевым откликом были некурящие пациенты с длительностью заболевания менее 7 лет.

В таблице 14 представлены все терминальные узлы в порядке убывания частоты анкилоза в каждой подгруппе (отклик) с расчетом индекса риска развития изучаемого исхода.

Таблица 14 - Описание терминальных узлов

Узел	N	Отклик	Индекс
3	14	100,0%	189,2

7	15	80	151,4
6	21	42,9	81,1
5	7	28,6	54,1
4	13	0	0

Полученные результаты построения дерева классификации показали возможность прогнозирования развития случаев анкилоза поясничного отдела позвоночника среди пациентов, страдающих АС на основании данных о длительности заболевания, факторе профессиональной вредности и курения в анамнезе прогностической ценностью положительного и отрицательного результата 70,2 и 90,9% с диагностической точностью 80%. Модель обладает специфичностью 73,1%, чувствительностью 89,6%.

Также нами был проведен многомерный анализ - анализ бинарной логистической регрессии с целью расчета вероятности развития анкилоза поясничного отдела позвоночника. Был получена модель регрессионного уравнения, которое включило в себя лишь 3 ковариаты, (таблица 15). При построении бинарной логистической регрессии мы оценивали следующие ковариаты: возраст исследуемых пациентов, носительство гена HLA-B27, наследственную отягощенность по АС, псориазу и ВЗК, наличие вредной привычки в виде курения, наличие профессиональной вредности, инфекционного фактора и перенесенных ушибов в анамнезе, а также длительность АС и срок от дебюта заболевания до постановки диагноза АС.

Таблица 15 - Включенные в логистическое уравнение ковариаты

Ковариаты		Коэффициент регрессии, B		EXP B		
X1	Профессиональная вредность	1,478	,045	4,382	1,030	18,638
X2	Длительность заболевания	,278	,000	1,321	1,130	1,544
X3	Травма	2,050	,020	7,765	1,390	43,375
B	Константа	-4,915	,000	,007		

Скорректированный R^2=48,5%

Для расчета вероятности развития анкилоза была составлена формула (3):
p=1/(1+e-z), где z= B+ x1×a1+ x2×a2+ x3×a3+ x4×a4

Предсказанные вероятности среди пациентов с АС при проверке данного уравнения путем построения характеристических ROC-кривых показало

площадь под кривой равную AUC=0,917, p<0,0001, 95%ДИ (0,856-0,978) (для предсказанной группы 0,816 p<0,0001, 95%ДИ (0,711-0,921) , с чувствительностью 85,2%, специфичностью 77,8%, прогностической ценностью положительного и отрицательного результата 78,3% и 84,8% и диагностической точностью 81,4%.

Для оценки прогностической значимости иммунологических и микробных характеристик при анкилозирующем спондилите мы применили многомерные модели с целью прогнозирования наличия структурных осложнений и активности заболевания. Среди всех моделируемых исходов наилучшие результаты были получены при прогнозировании анкилоза (соотношение классов 28:29) и кифоза позвоночника (соотношение классов 33:24) при использовании в качестве входных переменных либо циркулирующих цитокинов, либо таксономического состава оральной микробиоты.

Все статистически значимые модели, включая показатели важности признаков и ROC-кривые, представлены на рисунке 57.

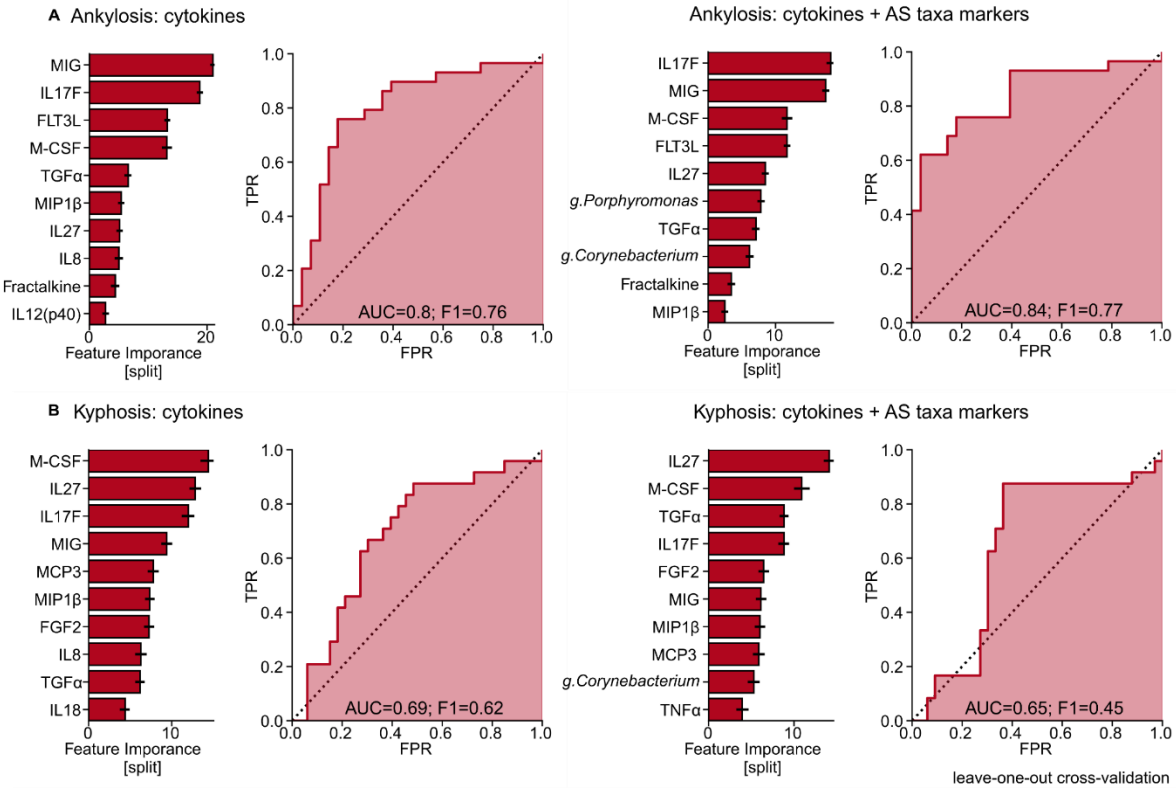


Рисунок 57 - ROC-кривые моделей прогнозирования структурных осложнений у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС).

Наилучшую прогностическую способность продемонстрировала модель для анкилоза. При использовании только сывороточных уровней цитокинов модель обеспечивала хорошую дискриминационную способность (AUC = 0,80; F1-мера = 0,76). Наибольший вклад вносили MIG, IL-17F, FLT3L, TGF-β, MIP-1β и IL-27. Добавление таксонов оральной микробиоты, выявленных методом LEfSe (в первую очередь *Porphyromonas* и *Corynebacterium*), дополнительно повышало точность прогноза (AUC = 0,84; F1-мера = 0,77), что указывает на

комплементарную ценность признаков орального дисбиоза для идентификации пациентов с риском развития анкилоза, рисунок 61A.

Прогностическая способность модели в отношении кифоза позвоночника оказалась существенно ниже. Моделирование на основе цитокинов обеспечивало лишь умеренную точность (AUC = 0,69; F1-мера = 0,62). Включение таксонов оральной микробиоты не улучшало, а напротив, несколько снижало качество модели (AUC = 0,65; F1-мера = 0,45), рисунок 61B. Ограниченная предсказательная ценность, вероятно, обусловлена выраженной зависимостью кифоза от времени: данный исход в значительной степени определяется возрастом пациента и длительностью заболевания. В связи с этим кифоз представляется менее подходящим целевым исходом прогнозирования по сравнению с анкилозом.

Проведенные методы анализа прогнозирования осложнений у пациентов с АС, позволили построить модели вероятности развития сакроилета, анкилоза поясничного отдела позвоночника и выявить сочетание факторов, увеличивающие риск развития шейно-грудного кифоза и нарушение функции тазобедренных суставов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анкилозирующий спондилит (АС) - хроническое, прогрессирующее воспалительное ревматическое заболевание, преимущественно поражающее осевой скелет с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов, а также других органов и систем.

Актуальность исследования микробиома ротовой полости при анкилозирующем спондилите обусловлена растущими доказательствами связи между нарушением микробного баланса и развитием системных воспалительных заболеваний. В то время как большинство работ сосредоточено на кишечном микробиоме, микробиота полости рта остаётся недостаточно изученной.

Учитывая хронический воспалительный характер анкилозирующего спондилита и возможное участие микробных факторов в его патогенезе, изучение состава и функциональной активности оральной микробиоты представляет собой перспективное направление, способное расширить понимание механизмов болезни и предложить новые диагностические и терапевтические подходы. Изучение микробиома у пациентов с АС активно проводится исследователями в странах Северной Америки и Европейском регионе. Но нами не обнаружено подобных исследований на территории Центрально-азиатского региона, что свидетельствует об актуальности данной темы.

В связи с этим нами было инициировано исследование, в рамках которого осуществлен набор пациентов с установленным диагнозом АС и контрольной группы лиц без признаков аутоиммунных заболеваний в г. Астана. В исследовании приняли участие 140 человек, включая 70 пациентов с анкилозирующим спондилитом и 70 здоровых лиц в контрольной группе. Комплексная оценка включала клиническое обследование, анализ функционального состояния с использованием индексов BASFI, BASMI, BASDAI и ASDAS, а также оценку качества жизни по шкалам SF-36 и ASAS HI. Проведены общеклинические и биохимические лабораторные исследования, иммунологический анализ широкого спектра цитокинов и хемокинов, молекулярно-генетическое определение HLA-B27 и исследование микробиома полости рта методом 16S секвенирования. Полученные данные подвергались статистической обработке, что обеспечило всестороннюю характеристику клинико-иммунологических и микробиомных особенностей при анкилозирующем спондилите.

По клиническим и лабораторным данным участников исследования был проведен анализ, продемонстрировавший особенности клинического течения пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости от HLA-B27 статуса и пола. Было проведено комплексное изучение иммунологического профиля у исследуемых больных с учетом клинических особенностей течения заболевания. Так же были осуществлено прогнозирование возможных осложнений у исследуемых больных анкилозирующим спондилитом.

В результате выделения ДНК из образцов слюны и последующего секвенирования 16S rRNA был проведён анализ, в результате которого выявлены статистически значимые различия микробиома ротовой полости между основной и контрольной группами на основе исследования β-разнообразия на уровне OTU. В результате таксономической идентификации бактериального сообщества были выявлены доминировавшие в основной группе бактерии, а также определены их ассоциации с клинико-лабораторными показателями АС.

В результате проведенных исследований можно сделать следующие **выводы**:

1. У пациентов с анкилозирующим спондилитом с положительным HLA-B27 и пациентов мужского пола (вне зависимости от статуса HLA-B27) клиническое течение характеризовалось ранним дебютом, проявлениями сакроилеита IV стадиии НФС 3 стадии.
2. У исследуемых пациентов были достоверно выше следующие провоспалительные иммуномедиаторы: уровень IL-17A был в 2,46 раза выше по сравнению с пациентами с отрицательным HLA-B27-статусом (2,95 против 1,2 соответственно; U = 144; Z = −2,004; p = 0,045), в HLA-B27-негативной группе - фактор GM-CSF был в 9,31 раза выше по сравнению с HLA-B27-положительной группой (24,2 против 2,6 соответственно; U = 180; Z = −2,236; p = 0,025, У мужчин независимо от HLA-B27-статуса уровень EGF был в 3,76 раза выше по сравнению с группой сравнения (109 [Q1-Q3: 38-148] против 29 [Q1-Q3: 6,5-55]), а уровень M-CSF — в 2,77 раза выше (61 [Q1-Q3: 26-98] против 22 [Q1-Q3: 9-49]).
3. При исследовании корреляционных взаимосвязей: хемокин MIG имел положительную корреляцию слабой силы с возрастом дебюта у HLA-B27-положительных пациентов (r = 0,381, p = 0,010) и отрицательную корреляционную связь высокой силы у HLA-B27-отрицательных (r = -0,781, p = 0,013). У больных женского пола были выявлены положительные корреляции высокой силы провоспалительных хемокинов MIP1a и цитокинов IFNy, IP10 с длительностью заболевания (r = 0,605, p = 0,037, r = 0,599, p = 0,040 и r = 0,577, p = 0,049 соответственно).
4. При сравнении микробиома ротовой полости по β-разнообразию выявлено достоверное различие с контрольной группой по индексу unweighted UniFrac (PERMANOVA: F = 7,61, p = 0,001; ANOSIM R = 0,24, p = 0,001). У пациентов с анкилозирующим спондилитом *Actinobacteria* была достоверно выше на всех таксономических уровнях вплоть до вида (медианная доля в основной группе была больше 2 раза чем в контрольной 9,46 % (Q1-Q3: 5,37-14,27) и 4,67 % (Q1-Q3: 2,92-9,68) с положительной корреляционной взаимосвязью очень высокой силы с метаболизмом инозитолфосфатов (ko00562).
5. Особенности микробиомного разнообразия у HLA-B27 положительных пациентов показало достоверное увеличение числа бактерий рода *Stomatobaculum* (0,05% (Q1-Q3: 0,01-0,12) против 0,01% (Q1-Q3: 0,00-0,02) у HLA-B27-отрицательных), в том числе вида *Stomatobaculum longum* (0,02% (Q1-Q3: 0,00-6,00) против 0,00 % (Q1-Q3: 0,00-0,00), а также

Neisseria oralis (0,22 % (Q1-Q3: 0,4-0,44) против 0,02 % (Q1-Q3: 0,00-0,018)) (LDA > 2, p < 0,05). У мужчин наблюдалась достоверно больше численность бактерии порядков *Propionibacteriales* и (0,04 % (Q1-Q3: 0,02-0,08) против 0,02 % (Q1-Q3: 0,01-0,04) у женщин) и *Absconditabacteriales (SR1)* (0,01 % (Q1-Q3: 0,00-0,05) против 0,00 % (Q1-Q3: 0,00-0,01)), семейств *Propionibacteriaceae* (0,04 % (Q1-Q3: 0,02-0,08) против 0,02 % (Q1-Q3: 0,01-0,04)) и *Porphyromonadaceae* (0,53 % (Q1-Q3: 0,026-1,6) против 0,27 % (Q1-Q3: 0,1-0,75), а также рода *Porphyromonas* (0,53 % (Q1-Q3: 0,26-1,60) против 0,27 % (Q1-Q3: 0,1-0,75)). У женщин была выше относительная численность родов *Rothia* (2,12 % (Q1-Q3: 0,66-4,64) против 1,06 % (Q1-Q3: 0,49-2,24)) и *Actinobacillus* (0,1 % (Q1-Q3: 0,01-0,9) против 0,00 % (Q1-Q3: 0,00-0,01)).

6. Увеличение обилия *Porphyromonadaceae и Saccharimonadaceae* сопряжено с повышением концентрации ключевых провоспалительных медиаторов. Увеличение обилия семейства *Porphyromonadaceae* было сопряжено с повышением концентрации IL-9 (r = 0,363; p = 0,006), MIP-1α (r = 0,345; p = 0,009), IL-8 (r = 0,325; p = 0,013), MIP-1β (r = 0,290; p = 0,029), EGF (r = 0,288; p = 0,030), IL-15 (r = 0,288; p = 0,030), IFN-γ (r = 0,267; p = 0,044) и IL-17F (r = 0,266; p = 0,045). Увеличение обилия семейства Saccharimonadaceae коррелировало с повышением IL-9 (r = 0,394; p = 0,002), IP-10 (r = 0,321; p = 0,015), IL-8 (r = 0,277; p = 0,037), IL-6 (r = 0,272; p = 0,041) и GRO-α (r = 0,265; p = 0,047).
7. Сравнительный анализ в зависимости от вида получаемой терапии показал, что у пациентов с АС на базисной терапии уровни провоспалительных маркеров G-CSF и IL-17F были выше чем у пациентов, получающих ГИБТ (45 (Q1-Q3: 30-58) против 35 (Q1-Q3: 22-53) и 10,5 (Q1-Q3: 8,8-15,7) против 9,4 (Q1-Q3: 8,4-10,4) соответственно), а у пациентов получающих генно-инженерную биологическую терапию - высокий уровень IL-52,4 (4,37 (Q1-Q3: 1,9-12,0) против 2,4 (Q1-Q3: 0,9-3,0) против).
8. Микробиомный анализ показал, что в группе АС на базисной терапии были выше относительная численность видов *Oribacterium sinus* (1,8 % (Q1-Q3: 0,4-4,2) против 0,3 % (Q1-Q3: 0,0-0,9) у пациентов на ГИБТ) и *Kingella sp.* (0,9 % (Q1-Q3: 0,2-2,1) против 0,1 % (Q1-Q3: 0,0-0,4)). У пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию было достоверно больше бактерий порядка *Coriobacteriales* (2,4 % (Q1-Q3: 0,8-5,6) против 0,6 % (Q1-Q3: 0,1-1,5) на базисной терапии) (LDA > 2, p ≤ 0,05).
9. Проведенные методы анализа прогнозирования осложнений у пациентов с анкилозирующим спондилитом позволили построить модели вероятности развития сакроилеита и анкилоза поясничного отдела позвоночника с учетом таких факторов как определенные микробные таксоны, цитокины, длительность заболевания, профессиональная вредность и курение.

Практические рекомендации

1. Последовательности и сведения о микробиомных маркерах полости рта у исследуемых больных с АС депонированы в международной базе данных NCBI SRA номер проекта PRJNA1358013.
2. Наличие повышенной относительной численности *Actinobacteria* можно использовать как потенциальный биомаркер воспаления при анкилозирующем спондилите, особенно на этапе ранней диагностики.
3. Рассмотреть возможность в дальнейших исследованиях целенаправленной коррекции микробиома ротовой полости у пациентов с АС как часть экспериментального подхода к снижению активности воспаления через модуляцию инозитол-ассоциированных бактериальных функций.
4. При прогнозировании анкилоза позвоночника целесообразно учитывать профессиональную вредность, длительность заболевания и травму в сочетании с сывороточными цитокинами (MIG, IL-17F, FLT3L, TGF-α, MIP-1β, IL-27) и признаками орального дисбиоза (*Porphyromonas*, *Corynebacterium*)с целью раннего выявления пациентов высокого риска структурного прогрессирования.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

[1] J.D. Reveille, L. Eder, N. Ziade, P.D. Sampaio-Barros, T.-H. Kim, N. Akkoç, M.A. Brown, Global epidemiology of spondyloarthritis, Nat. Rev. Rheumatol. 21 (2025) 580-598. https://doi.org/10.1038/s41584-025-01286-x.

[2] L. Garcia-Montoya, H. Gul, P. Emery, Recent advances in ankylosing spondylitis: Understanding the disease and management, F1000Res. 7 (2018) 1512. https://doi.org/10.12688/f1000research.14956.1.

[3] A. Cortes-Rodríguez, L.Alves-Gomes, M.E. Losa-Iglesias, J. Gómez-Salgado, R.Becerro-de-Bengoa-Vallejo, M.A. Saavedra-García , A. Montiel-Luque, D. López-López, A.M. Jiménez-Cebrián. Impact of ankylosing spondylitis on foot health and quality of life: an observational case-control study, Front. Med. (Lausanne) 11 (2024) 1355803. https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1355803.

[4] A. Voruganti, P. Bowness, New developments in our understanding of ankylosing spondylitis pathogenesis, Immunology 161 (2020) 94-102. https://doi.org/10.1111/imm.13242.

[5] . Wang, J. Wei, W. Zhang, M. Doherty, Y. Zhang, H. Xie, W. Li, N. Wang, G. Lei, C. Zeng, Gut dysbiosis in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of 92 observational studies, (2022). https://doi.org/10.1016/j.

[6] F. Tavasolian, R.D. Inman, Gut microbiota-microRNA interactions in ankylosing spondylitis, Autoimmun. Rev. 20 (2021) 102827. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102827.

[7] N. Vanaki, S. Aslani, A. Jamshidi, M. Mahmoudi, Role of innate immune system in the pathogenesis of ankylosing spondylitis, Biomedicine & Pharmacotherapy 105 (2018) 130-143. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.097.

[8] L. Wang, Y. Wang, P. Zhang, C. Song, F. Pan, G. Li, L. Peng, Y. Yang, Z. Wei, F. Huang, Gut microbiota changes in patients with spondyloarthritis: A systematic review, Semin. Arthritis Rheum. 52 (2022) 151925. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.11.002.

[9] J.J. Rajasekaran, H.K. Krishnamurthy, J. Bosco, V. Jayaraman, K. Krishna, T. Wang, K. Bei, Oral Microbiome: A Review of Its Impact on Oral and Systemic Health, Microorganisms 12 (2024) 1797. https://doi.org/10.3390/microorganisms12091797.

[10] .E. Bisanz, P. Suppiah, W.M. Thomson, T. Milne, N. Yeoh, A. Nolan, G. Ettinger, G. Reid, G.B. Gloor, J.P. Burton, M.P. Cullinan, S.M. Stebbings, The oral microbiome of patients with axial spondyloarthritis compared to healthy individuals, PeerJ 4 (2016) e2095. https://doi.org/10.7717/peerj.2095.

[11] L. Lv, H. Jiang, R. Yan, D. Xu, K. Wang, Q. Wang, X. Chen, L. Li, The Salivary Microbiota, Cytokines, and Metabolome in Patients with Ankylosing Spondylitis Are Altered and More Proinflammatory than Those in Healthy Controls, MSystems 6 (2021). https://doi.org/10.1128/mSystems.01173-20

[12] T. Gill, P. Stauffer, M. Asquith, T. Laderas, T.M. Martin, S. Davin, M. Schleisman, C. Ramirez, K. Ogle, I. Lindquist, J. Nguyen, S.R. Planck, C. Shaut, S. Diamond, J.T. Rosenbaum, L. Karstens, Axial spondyloarthritis patients have altered mucosal IgA response to oral and fecal microbiota, Front.

Immunol. 13 (2022). https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.965634.
[13] M.L. Stoll, J. Wang, C.H. Kau, M.K. Pierce, C.D. Morrow, N.C. Geurs, Pro-Inflammatory Oral Microbiota in Juvenile Spondyloarthritis: A Pilot Study, Children 9 (2022) 1764. https://doi.org/10.3390/children9111764.
[14] S.S. Zhao, S. Robertson, T. Reich, N.L. Harrison, R.J. Moots, N.J. Goodson, Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: Systematic review and meta-analysis, Rheumatology (United Kingdom) 59 (2020) IV47-IV57. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa246.
[15] C C. Barnabe, C.A. Jones, S. Bernatsky, C.A. Peschken, D. Voaklander, J. Homik, L.F. Crowshoe, J.M. Esdaile, H. El-Gabalawy, B. Hemmelgarn, Inflammatory Arthritis Prevalence and Health Services Use in the First Nations and Non-First Nations Populations of Alberta, Canada, Arthritis Care Res. (Hoboken). 69 (2017) 467-474. https://doi.org/10.1002/acr.22959.
[16] Jung YS, Cho SK, Choi SR, Jung SY, Sung YK. Evolving trends in the prevalence and treatment of ankylosing spondylitis in Korea from 2010 to 2023: a population-based study. Scientific Reports. 2025;15:2561.DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-86641-4
[17] A. Usenbo, V. Kramer, T. Young, A. Musekiwa, Prevalence of arthritis in Africa: A systematic review and meta-analysis, PLoS One 10 (2015). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133858.
[18] A. Abdul-Sattar, S. Abou, E.L. Magd, Prevalence and associated risk factors for work disability in Egyptian patients with ankylosing spondylitis from one center, 2014. 2028–2034. https://doi.org/10.1111/1756-185X.12306.
[19] A. Nygaard, P.S. Ljungdalh, M. Iachina, T.N. Nikolov, B. Schiøttz-Christensen, Incidence of ankylosing spondylitis and spondyloarthritis in 2000-2013: a nationwide Danish cohort study, Scand. J. Rheumatol. 49 (2020) 21-27. https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1616324.
[20] M. Tłustochowicz, M. Brzozowska, W. Wierzba, F. Raciborski, B. Kwiatkowska, W. Tłustochowicz, A. Jacyna, M. Marczak, B. Kisiel, A. Śliwczyński, Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland, Rheumatol. Int. 40 (2020) 323-330. https://doi.org/10.1007/s00296-019-04482-7.
[21] K. Albrecht, S. Binder, Systematic review to estimate the prevalence of inflammatory rheumatic diseases in Germany, Z Rheumatol 83 (2024) 20–30. https://doi.org/10.1007/s00393-022-01302-5.
[22] T. Tuncer, E. Gilgil, C. Kaçar, Y. Kurtaiş, Ş. Kutlay, B. Bütün, P. Yalçin, Ü. Akarirmak, L. Altan, F. Ardiç, Ö. Ardiçoğlu, Z. Altay, F. Cantürk, L. Cerrahoğlu, R. Çevik, H. Demir, B. Durmaz, N. Dursun, T. Duruöz, C. Erdoğan, … F. Guillemin, Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study, Arch. Rheumatol. 33 (2018) 128–136. https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2018.6480.
[23] G. Citera, W. Bautista-Molano, I. Peláez-Ballestas, V.F. Azevedo, R.A. Perich, J.A. Méndez-Rodríguez, M.S. Cutri, C.E. Borlenghi, Prevalence, demographics, and clinical characteristics of Latin American patients with spondyloarthritis, Advances in Rheumatology 61 (2021). https://doi.org/10.1186/s42358-020-00161-5.

[24] R. Wang, M.M. Ward, Epidemiology of axial spondyloarthritis: An update, Curr. Opin. Rheumatol. 30 (2018) 137-143. https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000475.
[25] J. Zhao, C. Huang, H. Huang, J. ke Pan, L. feng Zeng, M. hui Luo, G. hong Liang, W. yi Yang, J. Liu, Prevalence of ankylosing spondylitis in a Chinese population: a systematic review and meta-analysis, Rheumatol. Int. 40 (2020) 859-872. https://doi.org/10.1007/s00296-020-04537-0.
[26] J.S. Park, J.Y. Hong, Y.S. Park, K. Han, S.W. Suh, Trends in the prevalence and incidence of ankylosing spondylitis in South Korea, 2010-2015 and estimated differences according to income status, Sci. Rep. 8 (2018). https://doi.org/10.1038/s41598-018-25933-4.
[27] S.R. Kwon, T.H. Kim, T.J. Kim, W. Park, S.C. Shim, The Epidemiology and Treatment of Ankylosing Spondylitis in Korea, Journal of Rheumatic Diseases 29 (2022) 193-199. https://doi.org/10.4078/jrd.22.0023.
[28] [28] S. Sağ, K. Nas, M.S. Sağ, İ. Tekeoğlu, A. Kamanlı, Relationship of work disability between the disease activity, depression and quality of life in patients with ankylosing spondylitis, J. Back Musculoskelet. Rehabil. 31 (2018) 499–505. https://doi.org/10.3233/BMR-169657.
[29] R.J. Hollick, K. Stelfox, L.E. Dean, J. Shim, K. Walker-Bone, G.J. MacFarlane, Outcomes and treatment responses, including work productivity, among people with axial spondyloarthritis living in urban and rural areas: A mixed-methods study within a national register, Ann. Rheum. Dis. 79 (2020) 1055-1062. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216988.
[30] C. Stolwijk, M. van Onna, A. Boonen, A. van Tubergen, Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis, Arthritis Care Res. (Hoboken). 68 (2016) 1320-1331. https://doi.org/10.1002/acr.22831.
[31] R. Stovall, I.E. van der Horst-Bruinsma, S.-H. Liu, T. Rusman, L.S. Gensler, Sexual dimorphism in the prevalence, manifestation and outcomes of axial spondyloarthritis, Nat. Rev. Rheumatol. 18 (2022) 657-669. https://doi.org/10.1038/s41584-022-00833-0.
[32] F. Bandinelli, B. Martinelli-Consumi, M. Manetti, M.S. Vallecoccia, Sex Bias in Diagnostic Delay: Are Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis Still Phantom Diseases in Women? A Systematic Review and Meta-Analysis, J. Pers. Med. 14 (2024) 91. https://doi.org/10.3390/jpm14010091.
[33] F. Costantino, A. Talpin, R. Said-Nahal, M. Goldberg, J. Henny, G. Chiocchia, H.-J. Garchon, M. Zins, M. Breban, Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort, Ann. Rheum. Dis. 74 (2015) 689-693. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204436.
[34] I. Peláez-Ballestas, L.H. Sanin, J. Moreno-Montoya, J. Alvarez-Nemegyei, R. Burgos-Vargas, M. Garza-Elizondo, J. Rodríguez-Amado, M.-V. Goycochea-Robles, M. Madariaga, J. Zamudio, N. Santana, M.H. Cardiel, Grupo de Estudio Epidemiológico de Enfermedades Músculo Articulares (GEEMA), Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based

on the COPCORD methodology, J. Rheumatol. Suppl. 86 (2011) 3-8. https://doi.org/10.3899/jrheum.100951.
[35] G.A. Reyes-Llerena, M. Guibert-Toledano, A. Penedo-Coello, A. Pérez-Rodríguez, R.M. Baez-Dueñas, R. Charnicharo-Vidal, M.H. Cardiel, Community-based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatic diseases in Cuba: a COPCORD study, J. Clin. Rheumatol. 15 (2009) 51-55. https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31819b61cb.
[36] A. Moltó, A. Etcheto, L. Gossec, N. Boudersa, P. Claudepierre, N. Roux, L. Lemeunier, A. Martin, L. Sparsa, P. Coquerelle, M. Soubrier, S. Perrot, M. Dougados, Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study, Ann. Rheum. Dis. 77 (2018) 533-540. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212378.
[37] M. Garrido-Cumbrera, V. Navarro-Compán, C. Bundy, R. Mahapatra, S. Makri, J. Correa-Fernández, L. Christen, C.J. Delgado-Domínguez, D. Poddubnyy, EMAS Working Group, Identifying parameters associated with delayed diagnosis in axial spondyloarthritis: data from the European map of axial spondyloarthritis, Rheumatology 61 (2022) 705-712. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab369.
[38] A. Boel, C. López-Medina, D.M.F.M. van der Heijde, F.A. van Gaalen, Age at onset in axial spondyloarthritis around the world: data from the Assessment in SpondyloArthritis international Society Peripheral Involvement in Spondyloarthritis study, Rheumatology 61 (2022) 1468-1475. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab544.
[39] C. López-Medina, A. Moltó, Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis, Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 32 (2018) 241-253. https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.006.
[40] S.S.R. Crossfield, H. Marzo-Ortega, S.R. Kingsbury, M. Pujades-Rodriguez, P.G. Conaghan, Changes in ankylosing spondylitis incidence, prevalence and time to diagnosis over two decades, RMD Open 7 (2021) e001888. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001888.
[41] S.S. Zhao, B. Pittam, N.L. Harrison, A.E. Ahmed, N.J. Goodson, D.M. Hughes, Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis, Rheumatology 60 (2021) 1620-1628. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa807.
[42] M.D. Russell, F. Coath, M. Yates, K. Bechman, S. Norton, J.B. Galloway, J. Ledingham, R. Sengupta, K. Gaffney, Diagnostic delay is common for patients with axial spondyloarthritis: results from the National Early Inflammatory Arthritis Audit, Rheumatology 61 (2022) 734-742. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab428.
[43] H. Chaudhary, N. Bohra, K. Syed, A. Donato, M.H. Murad, P. Karmacharya, All-Cause and Cause-Specific Mortality in Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis, Arthritis Care Res. (Hoboken) 75 (2023) 1052-1065. https://doi.org/10.1002/acr.24820.
[44] J.H. Kim, I.A. Choi, Cardiovascular morbidity and mortality in patients with

spondyloarthritis: A meta-analysis, Int. J. Rheum. Dis. 24 (2021) 477-486. https://doi.org/10.1111/1756-185X.13970.
[45] L. Yu, Y. Yan, W. Liu, S. Huang, L. Sun, S. Ruan, Association of ankylosing spondylitis with the risk of cancer: A meta-analysis of cohort studies, Rheumatology 64 (2025) 440–454. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae294.
[46] C.C. Chang, C.W. Chang, P.A. Nguyen, T.H. Chang, Y.L. Shih, W.Y. Chang, J.T. Horng, O.K.S. Lee, J.H.C. Ho, Ankylosing spondylitis and the risk of cancer, Oncol. Lett. 14 (2017) 1315-1322. https://doi.org/10.3892/ol.2017.6368.
[47] M.M. Ward, S. Alehashemi, Risks of solid cancers in elderly persons with osteoarthritis or ankylosing spondylitis, Rheumatology 59 (2020) 3817-3825. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa166.
[48] Z. Li, M.K. Khan, S.M. van der Linden, B. Winkens, P.M. Villiger, H. Baumberger, H. van Zandwijk, M.A. Khan, M.A. Brown, HLA-B27, axial spondyloarthritis and survival, Ann. Rheum. Dis. 82 (2023) 1558-1567. https://doi.org/10.1136/ard-2023-224434.
[49] M. Llop, A. Rodrigo-Parés, E. Saus, M. Moreno, M. Arévalo, M. Cabanillas, J. Gratacós, J. Calvet, Mortality incidence in spondyloarthritis: real-world evidence using the TriNetX Global Collaborative Network, RMD Open 12 (2026) e006564. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2025-006564.
[50] T. Rustagi, D. Drazin, C. Oner, J. York, G.D. Schroeder, A.R. Vaccaro, R.J. Oskouian, J.R. Chapman, Fractures in Spinal Ankylosing Disorders: A Narrative Review of Disease and Injury Types, Treatment Techniques, and Outcomes, J. Orthop. Trauma 31 (2017) S57-S74. https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000953.
[51] B.D. Karatekin, A. Icagasioglu, F.M. Oguz, S.N. Bayindir, O. Pasin, Trajectory of Anxiety, Depression and Quality of Life in Ankylosing Spondylitis: A Descriptive Study, J. Coll. Physicians Surg. Pak. 33 (2023) 314-318. https://doi.org/10.29271/jcpsp.2023.03.314.
[52] Y. Cai, J. Chen, J. Dou, N. Zhou, H. Shao, X. Shen, M. Hong, J. Chen, X. Fan, Q. Hu, C. Lu, Relationships between emotional state, sleep disturbance and health-related quality of life in patients with axial spondyloarthritis, Clin. Rheumatol. 44 (2025) 267-276. https://doi.org/10.1007/s10067-024-07246-2.
[53] G. Elolemy, A. Aboughanima, S. Ganeb, H. Elziat, Health-Related Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis: Relationship with Disease-Related Variables, Curr. Rheumatol. Rev. 16 (2020) 311-318. https://doi.org/10.2174/1573397115666191018162606.
[54] X. Yang, D. Fan, Q. Xia, M. Wang, X. Zhang, X. Li, G. Cai, L. Wang, L. Xin, S. Xu, F. Pan, The health-related quality of life of ankylosing spondylitis patients assessed by SF-36: a systematic review and meta-analysis, Qual. Life Res. 25 (2016) 2711-2723. https://doi.org/10.1007/s11136-016-1345-z.
[55] B. Nam, B.S. Koo, S.W. Nam, J.-H. Shin, Y. Song, S.-K. Cho, Y.-K. Sung, T.-H. Kim, Gender differences in factors associated with low quality of life and depression in Korean patients with ankylosing spondylitis, Qual. Life Res. 30

(2021) 2299-2310. https://doi.org/10.1007/s11136-021-02800-w.
[56] R. Ramonda, A. Marchesoni, A. Carletto, G. Bianchi, M. Cutolo, G. Ferraccioli, E. Fusaro, S. De Vita, M. Galeazzi, R. Gerli, M. Matucci-Cerinic, G. Minisola, C. Montecucco, R. Pellerito, F. Salaffi, G. Paolazzi, P. Sarzi-Puttini, R. Scarpa, G. Bagnato, G. Triolo, G. Valesini, L. Punzi, I. Olivieri, Patient-reported impact of spondyloarthritis on work disability and working life: the ATLANTIS survey, Arthritis Res. Ther. 18 (2016) 78. https://doi.org/10.1186/s13075-016-0977-2.
[57] J. Kedra, P. Claudepierre, R.-M. Flipo, M. Garrido-Cumbrera, F. Alliot-Launois, E. Desfleurs, L. Grange, L. Gossec, Impact of Axial Spondyloarthritis on Quality of Life: Results From the European Map of Axial Spondyloarthritis (EMAS) Study in France, J. Rheumatol. 49 (2022) 1176-1178. https://doi.org/10.3899/jrheum.210864.
[58] J.D. Castillo-Ortiz, S. Ramiro, R. Landewé, D. van der Heijde, M. Dougados, F. van den Bosch, A. Boonen, Work Outcome in Patients With Ankylosing Spondylitis: Results From a 12-Year Followup of an International Study, Arthritis Care Res. (Hoboken) 68 (2016) 544-552. https://doi.org/10.1002/acr.22730.
[59] F. Zanghelini, G. Xydopoulos, S.H. Wilsher, O. Afolabi, D. Webb, J. Eddison, T.A. Ingram, C. Clark, J. Hamilton, R. Sengupta, K. Gaffney, R. Fordham, What is the economic burden of delayed axial spondyloarthritis diagnosis in the UK?, Rheumatology 64 (2025) 4913-4920. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaf226.
[60] M. Merino, O. Braçe, A. González-Domínguez, Á. Hidalgo-Vega, M. Garrido-Cumbrera, J. Gratacós, Social economic costs of ankylosing spondylitis in Spain, Clin. Exp. Rheumatol. 39 (2021) 357-364. https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/lycdc8.
[61] A. Ogdie, M. Hwang, P. Veeranki, A. Portelli, S. Sison, J. Shafrin, S. Pedro, N. Kim, E. Yi, K. Michaud, Association of health care utilization and costs with patient-reported outcomes in patients with ankylosing spondylitis, J. Manag. Care Spec. Pharm. 28 (2022) 1008-1020. https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.9.1008.
[62] X. Zhang, J. Liu, Z. Wang, J. Galloway, S. Norton, S. Singla, H. Jin, The Economic Burden of Inflammatory Arthritis: A Systematic Review, Pharmacoeconomics 43 (2025) 1389-1403. https://doi.org/10.1007/s40273-025-01534-8.
[63] X. Qin, Z. Chen, J. Ma, Y. Luo, R. He, B. Qin, Q. Pan, C. Zhou, T. Chen, S. Wu, J. Chen, J. Xue, K. He, X. Zhan, C. Liu, Comprehensive Economic Analysis of Healthcare Costs in Ankylosing Spondylitis: Treatment Strategies and Socioeconomic Implications, Int. J. Rheum. Dis. 28 (2025) e70449. https://doi.org/10.1111/1756-185X.70449.
[64] J. Braun, J. Sieper, Fifty years after the discovery of the association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis, RMD Open 9 (2023) e003102. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003102.
[65] M. Arévalo, J. Gratacós Masmitjà, M. Moreno, J. Calvet, C. Orellana, D. Ruiz,

C. Castro, P. Carreto, M. Larrosa, E. Collantes, P. Font, Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database, Arthritis Res. Ther. 20 (2018) 221. https://doi.org/10.1186/s13075-018-1724-7.

[66] N. Akkoç, H. Yarkan, G. Kenar, M.A. Khan, Ankylosing Spondylitis: HLA-B27-Positive Versus HLA-B27-Negative Disease, Curr. Rheumatol. Rep. 19 (2017) 26. https://doi.org/10.1007/s11926-017-0654-8.

[67] H. Lin, Y.-Z. Gong, Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis, Rheumatol. Int. 37 (2017) 1267-1280. https://doi.org/10.1007/s00296-017-3741-2.

[68] Y. Wei, S. Zhang, F. Shao, Y. Sun, Ankylosing spondylitis: From pathogenesis to therapy, Int. Immunopharmacol. 145 (2025) 113709. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113709.

[69] S. Gao, T. Xu, W. Liang, C. Xun, Q. Deng, H. Guo, W. Sheng, Association of rs27044 and rs30187 polymorphisms in endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 gene and ankylosing spondylitis susceptibility: A meta-analysis, Int. J. Rheum. Dis. 23 (2020) 499-510. https://doi.org/10.1111/1756-185X.13795.

[70] M.A. Saad, A.B. Abdul-Sattar, I.T. Abdelal, A. Baraka, Shedding Light on the Role of ERAP1 in Axial Spondyloarthritis, Cureus 15 (2023) e48806. https://doi.org/10.7759/cureus.48806.

[71] H. Liu, L. Fu, D. He, J. Deng, J. Zhu, K. Xu, D. Hu, J. Li, Y. Wang, W. Hu, S. Xiao, RUNX3 Polymorphisms Affect the Risk of Ankylosing Spondylitis, Med. Sci. Monit. 26 (2020) e919528. https://doi.org/10.12659/MSM.919528.

[72] G. Slobodin, I. Rosner, A. Kessel, Dendritic cells in the pathogenesis of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis, Clin. Rheumatol. 38 (2019) 1231-1235. https://doi.org/10.1007/s10067-018-4388-4.

[73] D. Liu, B. Liu, C. Lin, J. Gu, Imbalance of Peripheral Lymphocyte Subsets in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis, Front. Immunol. 12 (2021) 696973. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.696973.

[74] A. Rezaiemanesh, M. Abdolmaleki, K. Abdolmohammadi, H. Aghaei, F. Dadgar Pakdel, Y. Fatahi, N. Soleimanifar, M. Zavvar, M.H. Nicknam, Immune cells involved in the pathogenesis of ankylosing spondylitis, Biomed. Pharmacother. 100 (2018) 198-204. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.108.

[75] T. Chen, S. Ning, J. Zhu, X. Zhan, C. Zhou, C. Huang, S. Wu, B. Zhang, S. Feng, J. Chen, J. Xue, Z. Yang, C. Liu, Exploring T Cell and NK Cell Involvement in Ankylosing Spondylitis Through Single-Cell Sequencing, J. Cell. Mol. Med. 28 (2024) e70206. https://doi.org/10.1111/jcmm.70206.

[76] Y. Chen, Y. Li, Y. Xu, Q. Lv, Y. Ye, J. Gu, Revealing the role of natural killer cells in ankylosing spondylitis: identifying diagnostic biomarkers and therapeutic targets, Ann. Med. 57 (2025) 2457523. https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2457523.

[77] J.T. Wen, D.H. Zhang, P.F. Fang, M.H. Li, R.J. Wang, S.H. Li, Role of Th1/Th2 cytokines in the diagnosis and prognostic evaluation of ankylosing spondylitis, Genet. Mol. Res. 16 (2017). https://doi.org/10.4238/gmr16019322.
[78] J. Wang, Q. Zhao, G. Wang, C. Yang, Y. Xu, Y. Li, P. Yang, Circulating levels of Th1 and Th2 chemokines in patients with ankylosing spondylitis, Cytokine 81 (2016) 10-14. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.01.012.
[79] Q.-Y. Su, J.-W. Zheng, J.-Y. Yang, T.-Y. Zhang, S. Song, R. Zhao, J.-K. Di, S.-X. Zhang, C.-H. Wang, H.-Y. Gao, Levels of Peripheral Th17 Cells and Th17-Related Cytokines in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Meta-analysis, Adv. Ther. 39 (2022) 4423-4439. https://doi.org/10.1007/s12325-022-02240-z.
[80] H.-I. Lee, H.-J. Kim, S. Jo, S.C. Shim, T.-H. Kim, E.J. Won, T.-J. Kim, IL-6 activates pathologic Th17 cell via STAT 3 phosphorylation in inflammatory joint of Ankylosing Spondylitis, Biochem. Biophys. Res. Commun. 620 (2022) 69-75. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.06.081.
[81] É. Toussirot, C. Laheurte, B. Gaugler, D. Gabriel, P. Saas, Increased IL-22- and IL-17A-Producing Mucosal-Associated Invariant T Cells in the Peripheral Blood of Patients With Ankylosing Spondylitis, Front. Immunol. 9 (2018) 1610. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01610.
[82] A.A. El-Zayadi, E.A. Jones, S.M. Churchman, T.G. Baboolal, R.J. Cuthbert, J.J. El-Jawhari, A.M. Badawy, A.A. Alase, Y.M. El-Sherbiny, D. McGonagle, Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies, Rheumatology 56 (2017) 488-493. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew384.
[83] K. Lejon, U. Hellman, L. Do, A. Kumar, H. Forsblad-d'Elia, Increased proportions of inflammatory T cells and their correlations with cytokines and clinical parameters in patients with ankylosing spondylitis from northern Sweden, Scand. J. Immunol. 96 (2022) e13190. https://doi.org/10.1111/sji.13190
[84] M. Sun, C. He, L. Chen, W. Yang, W. Wu, F. Chen, A.T. Cao, S. Yao, S.M. Dann, T.G.M. Dhar, L. Salter-Cid, Q. Zhao, Z. Liu, Y. Cong, RORγt Represses IL-10 Production in Th17 Cells To Maintain Their Pathogenicity in Inducing Intestinal Inflammation, The Journal of Immunology 202 (2019) 79-92. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701697.
[85] N.-L. Lai, S.-X. Zhang, J. Wang, J.-Q. Zhang, C.-H. Wang, C. Gao, X.-F. Li, The Proportion of Regulatory T Cells in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis, J. Immunol. Res. 2019 (2019) 1-11. https://doi.org/10.1155/2019/1058738.
[86] H. Cui, N. Wang, H. Li, Y. Bian, W. Wen, X. Kong, F. Wang, The dynamic shifts of IL-10-producing Th17 and IL-17-producing Treg in health and disease, Cell Communication and Signaling 22 (2024) 99. https://doi.org/10.1186/s12964-024-01505-0.
[87] R. Chen, H. Qian, X. Yuan, S. Chen, Y. Liu, B. Wang, G. Shi, Immunological Changes in Peripheral Blood of Ankylosing Spondylitis Patients during Anti-TNF-α Therapy, J. Immunol. Res. 2021 (2021) 1-8.

https://doi.org/10.1155/2021/1017938.
[88] V. Martini, Y. Silvestri, A. Ciurea, B. Möller, G. Danelon, F. Flamigni, D. Jarrossay, I. Kwee, M. Foglierini, A. Rinaldi, V. Cecchinato, M. Uguccioni, Patients with ankylosing spondylitis present a distinct CD8 T cell subset with osteogenic and cytotoxic potential, RMD Open 10 (2024) e003926. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003926.
[89] Y. Fei, H. Yu, Y. Wu, S. Gong, The causal relationship between immune cells and ankylosing spondylitis: a bidirectional Mendelian randomization study, Arthritis Res. Ther. 26 (2024) 24. https://doi.org/10.1186/s13075-024-03266-0.
[90] Q. Yu, Z. Liu, X. Xu, H. Liu, B cells intervention in inflammatory mechanism of ankylosing spondylitis: A visualization analysis for the past 20 years, Medicine 102 (2023) e35904. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000035904.
[91] R. Wilbrink, A. Spoorenberg, S. Arends, K.S.M. van der Geest, E. Brouwer, H. Bootsma, F.G.M. Kroese, G.M. Verstappen, CD27-CD38lowCD21low B-Cells Are Increased in Axial Spondyloarthritis, Front. Immunol. 12 (2021) 686273. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686273.
[92] R. Wilbrink, A. Spoorenberg, G.M.P.J. Verstappen, F.G.M. Kroese, B Cell Involvement in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis, Int. J. Mol. Sci. 22 (2021) 13325. https://doi.org/10.3390/ijms222413325.
[93] A.S.A. Husaini, A. Fathima, D. Halawa, N. Aakel, G.L. Erre, R. Giordo, H. Zayed, G. Pintus, Exploring endothelial dysfunction in major rheumatic diseases: current trends and future directions, J. Mol. Med. 103 (2025) 635-649. https://doi.org/10.1007/s00109-025-02539-8.
[94] Y. Tang, K. Yang, Q. Liu, Y. Ma, H. Zhu, K. Tang, C. Geng, J. Xie, D. Zhuo, W. Wu, L. Jin, W. Xiao, J. Wang, Q. Zhu, J. Liu, Preosteoclast plays a pathogenic role in syndesmophyte formation of ankylosing spondylitis, Arthritis Res. Ther. 25 (2023) 194. https://doi.org/10.1186/s13075-023-03142-3.
[95] W. Xie, L. Zhou, S. Li, T. Hui, D. Chen, Wnt/β-catenin signaling plays a key role in the development of spondyloarthritis, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1364 (2016) 25-31. https://doi.org/10.1111/nyas.12968.
[96] Z. Liu, M. Cai, H. Ke, H. Deng, W. Ye, T. Wang, Q. Chen, S. Cen, Fibroblast Insights into the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis, J. Inflamm. Res. 16 (2023) 6301-6317. https://doi.org/10.2147/JIR.S439604.
[97] J.A. Walsh, M. Magrey, Clinical Manifestations and Diagnosis of Axial Spondyloarthritis, JCR: Journal of Clinical Rheumatology 27 (2021) e547-e560. https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001575.
[98] N. Ebrahimiadib, S. Berijani, M. Ghahari, F.G. Pahlaviani, Ankylosing Spondylitis, J. Ophthalmic Vis. Res. 16 (2021) 462-469. https://doi.org/10.18502/jovr.v16i3.9440.
[99] P. Agrawal, S. Tote, B. Sapkale, Diagnosis and Treatment of Ankylosing Spondylitis, Cureus 16 (2024) e52559. https://doi.org/10.7759/cureus.52559.
[100] F. Fattorini, S. Gentileschi, C. Cigolini, R. Terenzi, A.P. Pata, L. Esti, L. Carli, Axial spondyloarthritis: one year in review 2023, Clin. Exp. Rheumatol. 41 (2023) 2142-2150. https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/9fhz98.
[101] J.T. Rosenbaum, The eye in spondyloarthritis, Semin. Arthritis Rheum. 49

(2019) S29-S31. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.014.
[102] K. Bengtsson, H. Forsblad-d'Elia, A. Deminger, E. Klingberg, M. Dehlin, S. Exarchou, U. Lindström, J. Askling, L.T.H. Jacobsson, Incidence of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and undifferentiated spondyloarthritis, Rheumatology 60 (2021) 2725-2734. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa692
[103] A. Ogdie, A. Duarte-García, M. Hwang, V. Navarro-Compán, D. van der Heijde, P. Mease, Measuring Outcomes in Axial Spondyloarthritis, Arthritis Care Res. (Hoboken) 72, Suppl. 10 (2020) 47–71. https://doi.org/10.1002/acr.24266.
[104] C. Michielsens, T.E. Bolhuis, F.A. van Gaalen, F.H.J. van den Hoogen, L.M. Verhoef, N. den Broeder, A.A. den Broeder, Construct validity of Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) treatment target cut-offs in a BASDAI treat-to-target axial spondyloarthritis cohort: a cross-sectional study, Scand. J. Rheumatol. 53 (2024) 180-187. https://doi.org/10.1080/03009742.2023.2213509.
[105] K. Wiąk-Walerowicz, E. Wielosz, Comparison of Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index tools in assessment of axial spondyloarthritis activity, Rheumatology 62 (2024) 64-69. https://doi.org/10.5114/reum/185429.
[106] A. Kumthekar, N. Sanghavi, A. Natu, A. Danve, How to Monitor Disease Activity of Axial Spondyloarthritis in Clinical Practice, Curr. Rheumatol. Rep. 26 (2024) 170-177. https://doi.org/10.1007/s11926-024-01141-0.
[107] A.C. Rodrigues, J.C. Marques, M. Reis, M. Góis, H. Sousa, F. Nolasco, Kidney Disease in Ankylosing Spondylitis: a case series and review of the literature, Brazilian Journal of Nephrology 45 (2023) 36-44. https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2022-0008.
[108] C. López-Medina, A. Molto, Comorbidity management in spondyloarthritis, RMD Open 6 (2020) e001135. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001135.
[109] G.A. de Holanda, T.A. de Holanda, N. Boscato, M. Casarin, Temporomandibular joint involvement in individuals with ankylosing spondylitis: A scoping review, Arch. Oral Biol. 146 (2023) 105609. https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105609.
[110] D. Lin, A. Charalambous, S.A. Hanna, Bilateral total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: a systematic review, EFORT Open Rev. 4 (2019) 476-481. https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180047.
[111] A. Leone, M. Marino, C. Dell'Atti, V. Zecchi, N. Magarelli, C. Colosimo, Spinal fractures in patients with ankylosing spondylitis, Rheumatol. Int. 36 (2016) 1335-1346. https://doi.org/10.1007/s00296-016-3524-1.
[112] Y. Ozkan, Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis, J. Clin. Med. Res. 8 (2016) 427-430. https://doi.org/10.14740/jocmr2488w.
[113] U. Kiltz, X. Baraliakos, A. Regel, B. Bühring, J. Braun, Causes of pain in patients with axial spondyloarthritis, Clin. Exp. Rheumatol. 35, Suppl. 107 (2017) S102–S107.

[114] E. Klingberg, M.K. Magnusson, H. Strid, A. Deminger, A. Ståhl, J. Sundin, M. Simrén, H. Carlsten, L. Öhman, H. Forsblad-d'Elia, A distinct gut microbiota composition in patients with ankylosing spondylitis is associated with increased levels of fecal calprotectin, Arthritis Res. Ther. 21 (2019) 248. https://doi.org/10.1186/s13075-019-2018-4.
[115] A. Cardoneanu, S. Cozma, C. Rezus, F. Petrariu, A.M. Burlui, E. Rezus, Characteristics of the intestinal microbiome in ankylosing spondylitis, Exp. Ther. Med. 22 (2021) 676. https://doi.org/10.3892/etm.2021.10108.
[116] G. Liu, Y. Hao, Q. Yang, S. Deng, The Association of Fecal Microbiota in Ankylosing Spondylitis Cases with C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate, Mediators Inflamm. 2020 (2020) 8884324. https://doi.org/10.1155/2020/8884324.
[117] C. Zhou, H. Zhao, X.-Y. Xiao, B.-D. Chen, R.-J. Guo, Q. Wang, H. Chen, L.-D. Zhao, C.-C. Zhang, Y.-H. Jiao, Y.-M. Ju, H.-X. Yang, Y.-Y. Fei, L. Wang, M. Shen, H. Li, X.-H. Wang, X. Lu, B. Yang, J.-J. Liu, J. Li, L.-Y. Peng, W.-J. Zheng, C.-Y. Zhang, J.-X. Zhou, Q.-J. Wu, Y.-J. Yang, J.-M. Su, Q. Shi, D. Wu, W. Zhang, F.-C. Zhang, H.-J. Jia, D.-P. Liu, Z.-Y. Jie, X. Zhang, Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis, J. Autoimmun. 107 (2020) 102360. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102360.
[118] J. Yin, P.R. Sternes, M. Wang, J. Song, M. Morrison, T. Li, L. Zhou, X. Wu, F. He, J. Zhu, M.A. Brown, H. Xu, Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition, Ann. Rheum. Dis. 79 (2020) 132–140. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215763.
[119] L. Zhang, R. Han, X. Zhang, G. Fang, J. Chen, J. Li, S. Xu, L. Qian, W. Chen, F. Pan, Fecal microbiota in patients with ankylosing spondylitis: Correlation with dietary factors and disease activity, Clinica Chimica Acta 497 (2019) 189-196. https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.07.038.
[120] M. Li, B. Dai, Y. Tang, L. Lei, N. Li, C. Liu, T. Ge, L. Zhang, Y. Xu, Y. Hu, P. Li, Y. Zhang, J. Yuan, X. Li, Altered Bacterial-Fungal Interkingdom Networks in the Guts of Ankylosing Spondylitis Patients, mSystems 4 (2019) e00176-18. https://doi.org/10.1128/msystems.00176-18.
[121] C. Wen, Z. Zheng, T. Shao, L. Liu, Z. Xie, E. Le Chatelier, Z. He, W. Zhong, Y. Fan, L. Zhang, H. Li, C. Wu, C. Hu, Q. Xu, J. Zhou, S. Cai, D. Wang, Y. Huang, M. Breban, N. Qin, S.D. Ehrlich, Quantitative metagenomics reveals unique gut microbiome biomarkers in ankylosing spondylitis, Genome Biol. 18 (2017) 142. https://doi.org/10.1186/s13059-017-1271-6.
[122] Z. Chen, J. Qi, Q. Wei, X. Zheng, X. Wu, X. Li, Z. Liao, Z. Lin, J. Gu, Variations in gut microbial profiles in ankylosing spondylitis: disease phenotype-related dysbiosis, Ann. Transl. Med. 7 (2019) 571. https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.41.
[123] Z. Chen, X. Zheng, X. Wu, J. Wu, X. Li, Q. Wei, X. Zhang, L. Fang, O. Jin, J. Gu, Adalimumab Therapy Restores the Gut Microbiota in Patients With Ankylosing Spondylitis, Front. Immunol. 12 (2021) 700570.

https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.700570.
[124] F. Zhang, C. Ma, B. Zhang, L. Bi, Dynamic changes in gut microbiota under the influence of smoking and TNF-α-blocker in patients with ankylosing spondylitis, Clin. Rheumatol. 39 (2020) 2653–2661. https://doi.org/10.1007/s10067-020-05032-4. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
[125] H. Xu, J. Yin, HLA risk alleles and gut microbiome in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis, Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 33 (2019) 101499. https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101499.
[126] M.-C. Lu, K.-Y. Huang, C.-H. Tung, B.-B. Hsu, C.-H. Wu, M. Koo, N.-S. Lai, Factors associated with disease-specific quality of life in Taiwanese patients with ankylosing spondylitis: A cross-sectional study, BMJ Open 9 (2019) e028966. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-028966.
[127] X. Xu, B. Shen, A. Zhang, J. Liu, Z. Da, H. Liu, Z. Gu, Anxiety and depression correlate with disease and quality-of-life parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis, Patient Prefer. Adherence 10 (2016) 879-885. https://doi.org/10.2147/PPA.S86612.
[128] V. Navarro-Compán, A. Sepriano, D. Capelusnik, X. Baraliakos, Axial spondyloarthritis, Lancet 405 (2025) 159-172. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02263-3.
[129] M. Bittar, A. Deodhar, Axial Spondyloarthritis: A Review, JAMA 333 (2025) 408-420. https://doi.org/10.1001/jama.2024.20917.
[130] D. Katsifis-Nezis, A. Fanouriakis, Year in Review: Axial Spondyloarthritis, Mediterr. J. Rheumatol. 37 (Suppl. 1) (2026) 1-11. https://doi.org/10.31138/mjr.300925.era.
[131] S. Ramiro, D. van der Heijde, Annals of the Rheumatic Diseases collection on axial spondyloarthritis (2022-2024): advances in the field, Ann. Rheum. Dis. 84 (2025) 888-893. https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.03.005.
[132] S.S. Zhao, S.R. Harrison, B. Thompson, M. Yates, J. Eddison, A. Chan, N. Clarke, N. Corp, C. Davis, L. Felix, K. Flora, W.J. Gregory, G.T. Jones, C.A. Lamb, H. Marzo-Ortega, D.J. Murphy, H. Petrushkin, V. Sandhu, R. Sengupta, S. Siebert, D.A. van der Windt, D. Webb, Z.Z.N. Yiu, K. Gaffney, The 2025 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of axial spondyloarthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs, Rheumatology 64 (2025) 3242-3254. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaf089.
[133] L. Perrot, A. Molto, C. Paris, R. Gravier Dumonceau, M. Dougados, T. Pham, Evaluation of the placebo and treatment effect overtime in randomised clinical trials evaluating the efficacy of biologics in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis, Ann. Rheum. Dis. 85 (2026) 467-475. https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.11.010.
[134] H. Jeong, H. Seo, S. Kim, M.A. Rahim, I. Barman, M.S.H. Shuvo, S. Jo, M.S. Hossain, J.-J. Yoo, Y.H. Kim, S.-S. Jung, H.-Y. Song, C.H. Jeon, Alterations in the Gut Microbiome in Ankylosing Spondylitis and Their Correlation with Disease Activity, J. Microbiol. Biotechnol. 35 (2025) e2508043. https://doi.org/10.4014/jmb.2508.08043.

[135] J. Li, X. Xie, Mechanistic insights into how gut homeostasis and immune-system crosstalk shape ankylosing spondylitis, Front. Immunol. 17 (2026) 1809165. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1809165.
[136] J. Xue, T. Chen, S. Wu, J. Chen, S. Feng, C. Huang, S. Mo, Z. Zhou, C. Zhou, J. Zhu, W. Wei, R. He, B. Qin, X. Qin, X. Zhan, C. Liu, Investigating the potential impact of gut microbiota and immune cells on ankylosing spondylitis based on single-cell sequencing and genetic variation analysis, Clin. Rheumatol. 44 (2025) 3967-3980. https://doi.org/10.1007/s10067-025-07595-6.
[137] T. Huang, H. Yang, L. Zhang, X. Wang, Y. Chen, H. Dai, K. Hashimoto, Y. Luo, Y. Pu, Y. Liu, HLA-B27-associated gut microbiota and amino acid perturbations promote ankylosing spondylitis through M1 macrophage activation, Gut Microbes 18 (2026) 2630561. https://doi.org/10.1080/19490976.2026.2630561.
[138] L. Yang, K. Wang, B. Liu, T. Chen, T. Ma, Z. Cui, D. Zhang, S. Zhang, X. Liu, J. Shen, H. Lu, Dysbiosis of Gut Microbiota in Ankylosing Spondylitis Patients, J. Inflamm. Res. 18 (2025) 7841-7854. https://doi.org/10.2147/JIR.S517979.
[139] Q. Cai, K. Di Dier, L. Morbée, N. Herregods, E. Vereecke, M. Chen, T. Van Den Berghe, W. Li, E. Schiettecatte, J.L. Jaremko, L. Jans, Deep learning-based synthetic CT for the assessment of spinal structural lesions in axial spondyloarthritis, Skeletal Radiol. (2026). https://doi.org/10.1007/s00256-026-05371-4.
[140] Калькулятор BASFI [Электронный ресурс]. URL: https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/basfi.html (дата обращения: 07.11.2024).
[141] Калькулятор BASMI [Электронный ресурс]. URL: https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/basmi.html (дата обращения: 07.11.2024).
[142] Калькулятор BASDAI [Электронный ресурс]. URL: https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/basdai.html (дата обращения: 07.11.2024).
[143] Калькулятор ASDAS [Электронный ресурс]. URL: https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/asdas-calc.html (дата обращения: 07.11.2024).
[144] Индекс здоровья ASAS: русскоязычная версия опросника [Электронный ресурс]. Assessment of SpondyloArthritis International Society. URL: https://www.asas-group.org/wp-content/uploads/2020/07/asas_hi_russian.pdf (дата обращения: 07.11.2024).
[145] Опросник качества жизни SF-36 [Электронный ресурс]. URL: https://psytests.org/diag/sf36.html (дата обращения: 07.11.2024).
[146] А.С. Абуова, Ә. М. Мейрамова, Б.Б. Абдахина, А.А. Бокаева, Т.Т. Цой, Д.Б. Бикташев, Б.А. Айнабекова, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА В КАЗАХСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНДЕРНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ, Наука и Здравоохранение (2024) 99-107. https://doi.org/10.34689/SH.2024.26.5.013.
[147] A. Abuova, B. Abdakhina, A. Glushan, Z. Smagulov, B. Adilbelkova, S.

Trofimova, A. Meiramova, A case of ankylosing spondylitis in female siblings, Italian Journal of Medicine 18 (2024). https://doi.org/10.4081/itjm.2024.1797.

[148] A. Meiramova, Quality of Life and Related Factors in Patients with Ankylosing Spondylitis in Kazakhstan Population, Traumatology and Orthopaedics of Kazakhstan 76 (2025) 4-11. https://doi.org/10.52889/1684-9280-2025-2-76-4-

[149] Abuova A, Meiramova A, Zueva Y, Kunz J, Chulenbayeva L, Issilbayeva A, Jarmukhanov Z, Vinogradova E, Ainabekova B, Kozhakhmetov S and Kushugulova A (2026) Oral microbiota alterations in radiographic axial spondyloarthritis. Front. Med. 13:1815404. doi: 10.3389/fmed.2026.1815404

[150] Abuova A., Abdakhina B., Omralina Y., Zueva Y., Meiramova A. Determinants of spinal ankylosis in Kazakh patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. Georgian Medical News, №3 (372), 2026, P13-20, PMID: 42107931.

ПРИЛОЖЕНИЕ А



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2024 жылғы «5» наурыз № 43489

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
АБУОВА АЙГЕРИМ СЕРИКОВНА, Мейрамова Әсел Мерекеқызы, Айнабекова Баян Алькеновна, Абдахина Баглан Бисултановна, Трофимова Светлана Владимировна

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Изучение особенностей клинического течения анкилозирующего спондилоартрита в казахстанской популяции в зависимости от наличия гена HLA B27**

Объектіні жасаған күні: **10.01.2024**

Құжат түпнұсқалығын https://www.kazpatent.kz/ сайтының "Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады https://copyright.kazpatent.kz

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz в разделе «Авторское право» https://copyright.kazpatent.kz

ЭЦҚ қол қойылды

А. Жумабекова

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2024 жылғы «5» наурыз № 43485

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
АБУОВА АЙГЕРИМ СЕРИКОВНА, Мейрамова Әсел Мерекеқызы, Айнабекова Баян Алькеновна, Карина Карлыгаш Кыдырмолдаевна, Избасарова Ирина Анатольевна

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Оценка вероятности прогнозирования анкилоза поясничного отдела позвоночника у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом**

Объектіні жасаған күні: **09.01.2024**

Құжат түпнұсқалығын http://www.kazpatent.kz/ru сайтының "Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады https://copyright.kazpatent.kz

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz в разделе «Авторское право» https://copyright.kazpatent.kz

ЭЦҚ қол қойылды

А. Жумабекова

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

АСТАНА ҚАЛАСЫ ӘКІМДІГІНІҢ «№ 2 КӨПБЕЙІНДІ ҚАЛАЛЫҚ АУРУХАНА» ШЖҚ МКК
ГКП НА ПХВ «ГОРОДСКАЯ МНОГОПРОФИЛЬНАЯ БОЛЬНИЦА № 2» АКИМАТА ГОРОДА АСТАНА
ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2» акимата г. Астана, отделение лечебного-диагностического центра, НАО «Медицинский университет Астана», ЧУ «National Laboratory Astana»

Наименование предложения: Прогнозирование вероятности анкилоза поясничного отдела позвоночника при анкилозирующем спондилоартрите.

Работа включена в инициативном порядке.

Заимствована из диссертационной работы Абуовой А.С. на соискание академической степени с доктора PhD на тему «Оценка влияния микробиоценоза на клиническое течение анкилозирующего спондилоартрита».

Форма внедрения: расчет вероятности анкилоза позвоночника с использованием формулы регрессионного уравнения, полученное при проведении анализа бинарной логистической регрессии, включающею в себя длительность заболевания (в годах), наличие травмы в анамнезе и фактора длительного переохлаждения.

Ответственные за внедрение и исполнитель: руководитель Лечебно-диагностического центра (ЛДЦ) на базе Городской многопрофильной больницы № 2 (ГМБ№2) Ибраева А.К., доктор PhD Мейрамова А.М., доктор PhD Адильбекова Б.Б., к.м.н., доцент Карина К.К, ассистент Смагулов Ж.Б., ассистент Бектасова Б.Б, докторант кафедры внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии Абуова А.С.

Эффективность внедрения: Предсказанные вероятности среди пациентов с АС при проверке данного уравнения путем построения характеристических ROC–кривых показало площадь под кривой равную AUC=0,917, p<0,0001, 95%ДИ (0,856-0,978) (для предсказанной группы 0,816 p<0,0001, 95%ДИ (0,711-0,921), с чувствительностью 85,2%, специфичностью 77,8%, прогностической ценностью положительного и отрицательного результата 78,3% и 84,8% и диагностической точностью 81,4%.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрения - **внедрение рекомендуется к широкому применению.**

Срок внедрения: IV-квартал 2024 года

Председатель комиссии:
Руководитель лечебно-диагностического центра на базе ГКП на ПХВ «Городской многопрофильной больницы № 2» акимата г. Астана **Ибраева А.К.**

Ответственные за внедрение: докторант кафедры внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии Абуова А.С., руководитель Лечебнодиагностического центра (ЛДЦ) на базе Городской многопрофильной больницы № 2 (ГМБ№2) Ибраева А.К., доктор PhD Мейрамова А.М., доктор PhD Адильбекова Б.Б., к.м.н., доцент Карина К.К, ассистент Смагулов Ж.Б., ассистент Бектасова Б.Б.

Исполнитель: докторант кафедры внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии Абуова А.С.

АСТАНА ҚАЛАСЫ ӘКІМДІГІНІҢ «№ 2 КӨПБЕЙІНДІ ҚАЛАЛЫҚ АУРУХАНА» ШЖҚ МКК
ГКП НА ПХВ «ГОРОДСКАЯ МНОГОПРОФИЛЬНАЯ БОЛЬНИЦА № 2» АКИМАТА ГОРОДА АСТАНА
ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

ГКП на ПХВ «Городская многопрофильная больница №2» акимата г. Астана, отделение лечебного-диагностического центра, НАО «Медицинский университет Астана», ЧУ «National Laboratory Astana»

Наименование предложения: Определение микробиома ротовой полости и кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом.

Работа включена в инициативном порядке.

Заимствована из диссертационной работы Абуовой А.С. на соискание академической степени с доктора PhD на тему «Оценка влияния микробиоценоза на клиническое течение анкилозирующего спондилоартрита».

Форма внедрения: внедрение диагностического метода исследования

Ответственные за внедрение и исполнитель: руководитель Лечебно-диагностического центра (ЛДЦ) на базе Городской многопрофильной больницы № 2 (ГМБ№2) Ибраева А.К., д.м.н., профессор Айнабекова Б.А., к.м.н., доцент Абдахина Б.Б., к.м.н., доцент Омралина Е.Т., к.м.н., доцент Садыкова Д.З., ассистент Ешимханова Р.М., докторант кафедры внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии Абуова А.С.

Эффективность внедрения: Полученные результаты состава микробиома ротовой полости и кишечника позволяют персофиницировать тактику лечения больных с анкилозирующим спондилоартритом.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрения - **внедрение рекомендуется к широкому применению.**

Срок внедрения: IV-квартал 2024 года

Председатель комиссии:
Руководитель лечебно-диагностического центра на базе ГКП на ПХВ «Городской многопрофильной больницы № 2» акимата г. Астана **Ибраева А.К.**

Ответственные за внедрение: докторант кафедры внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии Абуова А.С., руководитель Лечебнодиагностического центра (ЛДЦ) на базе Городской многопрофильной больницы № 2 (ГМБ№2) Ибраева А.К., д.м.н., профессор Айнабекова Б.А., к.м.н., доцент Абдахина Б.Б., к.м.н., доцент Омралина Е.Т., к.м.н., доцент Садыкова Д.З., ассистент Ешимханова Р.М.

Исполнитель: докторант кафедры внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии Абуова А.С.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

«АСТАНА МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КеАҚ
Локальды Биоэтикалық комитет

Решение ЛКБ НАО МУА №1

Заседание № 1 Дата (Д/М/Г) 26.01.2023 г.

Название протокола: Оценка влияния микробиоценоза на клиническое течение анкилозирующего спондилоартрита.			
Основной исследователь:	**Абуова А.С.** Руководитель: **Мейрамова Ә. М.**, доктор PhD, доцент-исследователь кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии.		
Институт:	НАО «Медицинский университет Астана»		
Рассмотренные элементы	Приложены√	Не приложены	
Повторное рассмотрение да √ нет	Дата предыдущего рассмотрения: 28.06.2022 г.		
Решение:	Разрешено (Р) √ Разрешено с рекомендациями (Рек) Повторная заявка (ПЗ) Не разрешено (НР)		

№.	Голосование членов ЛЭК	решение			
		Р	Рек	ПЗ	НР
1	Рахметова Венера Саметовна	√			
2	Камалбекова Гульнара Маратовна	√			
3	Жусупова Гульзира Кенжесвна	√			
4	Дербисалина Гульмира Ажмадиновна	√			
5	Фурсов Роман Александрович	√			
6	Мукатова Ирина Юрьевна	√			
7	Базарова Анна Викентьевна	√			
8	Сливкина Наталья Владимировна				
9	Жусупова Гульнара Даргеровна	√			
10	Базарова Гульмира Сеиловна	√			
11	Курмалаев Азамат Сайнович				
12	Абдрахманова Алия Сериковна				
13	Кожахметов Сакен Кайруллинович				
14	Алмабаева Айгуль Ыдырысовна				
15	Мулдахметов Мейрам Сейтжанович	√			

Примечание: Р - Разрешено; Рек – Разрешено с рекомендациями; ПЗ – Повторная заявка; НР – Не разрешено

Принятое решение:
Одобрить проведение исследования.

Подпись:

Председатель ЛКБ НАО МУА
д.м.н., проф. Рахметова В.С.

Секретарь ЛКБ НАО МУА
Болатбек А.Д.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

BASDAI (*Bath AS Disease Activity Index- Басовский индекс активности АС***)**

ФИО _____ Дата_____ Результат _____

Пожалуйста, дайте ответ на каждый приведенный ниже вопрос, сделав отметку на каждой соответствующей клетке (обведите соответствующую цифру).

Как бы Вы расценили уровень общей слабости (утомляемости) за последнюю неделю?

Не было Очень выраженная

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Как бы Вы расценили уровень боли в шее, спине или тазобедренных суставах за последнюю неделю?

Не было Очень выраженная

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Как бы Вы расценили уровень боли (или степень припухлости) в суставах (помимо шеи, спины или тазобедренных суставов) за последнюю неделю?

Не было Очень выраженная

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Как бы Вы расценили степень неприятных ощущений, возникающих при дотрагивании до каких-либо болезненных областей или давлении на них (за последнюю неделю)?

Не было Очень выраженная

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Как бы Вы расценили степень выраженности утренней скованности, возникающей после просыпания (за последнюю неделю)?

Не было Очень выраженная

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Как долго длится утренняя скованность, возникающая после просыпания (за последнюю неделю)?

Не было 2 часа и больше

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

BASFI *(*Bath AS Functional Index - Басовский функциональный индекс АС*)*

ФИО _____ Дата_____ Результат _____

Пожалуйста, дайте ответ на каждый приведенный ниже вопрос, сделав отметку на каждой соответствующей клетке (обведите соответствующую цифру).

Могли ли Вы надеть носки или колготки без посторонней помощи или использования приспособлений, в течение последней недели?

Без всякого ***Не в состоянии сделать это***

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Могли ли Вы нагнуться вперед, чтобы поднять ручку с пола без использования приспособлений, в течение последней недели?

Без всякого труда ***Не в состоянии сделать это***

0	1	2	3	4	5	6	7	8		10

Могли ли Вы дотянуться рукой до высоко расположенной полки без посторонней помощи или использования приспособлений, в течение последней недели?

Без всякого труда ***Не в состоянии сделать это***

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0

Могли ли Вы встать со стула без помощи рук и без посторонней помощи, в течение последней недели?

Без всякого труда ***Не в состоянии сделать это***

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Могли ли Вы встать с пола из положения лежа на спине без посторонней помощи, в течение последней недели?

Без всякого труда ***Не в состоянии сделать это***

0	1	2	3	4	5	6		8	9	10

Могли ли Вы стоять без дополнительной опоры в течение 10 минут, не ощущая дискомфорта, в течение последней недели?

Без всякого труда ***Не в состоянии сделать это***

0		2	3	4	5	6	7	8	9	10

Могли ли Вы подняться вверх на 12-15 ступенек, не опираясь на перила или трость (опираясь одной ногой на каждую ступеньку), в течение последней недели?

Без всякого труда ***Не в состоянии сделать это***

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Могли ли Вы повернуть голову и посмотреть за спину, не поворачивая туловище, в течение последней недели?

Без всякого труда ***Не в состоянии сделать это***

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Могли ли Вы заниматься физически активными видами деятельности (например, физическими упражнениями, спортом, работой в саду), в течение последней недели?

Без всякого труда ***Не в состоянии сделать это***

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Могли ли Вы поддерживать активность в течение всего дня (дома или на работе), в течение последней недели?

Без всякого труда ***Не в состоянии сделать это***

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

BASMI

Показатели функции осевого скелета	0	1	2
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника (см)	> 10 см	5-10 см	< 5 см
Расстояние от козелка до стены (см)	< 15 см	15-30 см	> 30 см
Сгибание в поясничном отделе позвоночника (модифицированный тест Шобера) (см)	> 4 см	2-4 см	< 2 см
Максимальное расстояние между лодыжками (см)	> 100 см	70-100 см	< 70 см
Ротация в шейном отделе позвоночника (°)	> 70°	20-70°	<20°

ПРИЛОЖЕНИЕ Д



Индекс здоровья ASAS

Дата: _____

Ф.И.О: _____

Пожалуйста, в каждом из представленных ниже утверждений отметьте тот пункт, который наиболее точно отражает Ваше состояние в настоящий момент с учетом влияния на Вас ревматического заболевания (под «ревматическим заболеванием» подразумеваются все спондилоартриты, включая анкилозирующий спондилит).

1. Боль иногда нарушает мою повседневную деятельность.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
2. Мне трудно долго стоять.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
3. Я испытываю затруднения при беге.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
4. Я испытываю затруднения при пользовании туалетом.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
5. Я часто чувствую себя обессиленным / обессиленной.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
6. Я часто не хочу участвовать в действиях, связанных с физическими усилиями.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
7. Я потерял / потеряла интерес к сексу.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
   - ☐ Я не хочу отвечать на этот вопрос
8. Мне трудно управлять педалями моей машины.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
   - ☐ Я не вожу машину

9. Мне трудно вступать в контакт с людьми.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
10. Я не могу ходить на улице по ровной дороге.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
11. Мне трудно сосредоточиться.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
12. Из-за нарушений подвижности я ограничен / ограничена в возможности путешествовать.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
13. Я часто расстраиваюсь.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
14. Мне трудно мыть голову.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
15. Мое финансовое положение изменилось из-за моего ревматического заболевания.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
16. Я плохо сплю ночью.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна
17. Я не могу преодолеть свои трудности.
   - ☐ Я согласен / согласна
   - ☐ Я не согласен / не согласна

Спасибо за Ваши ответы на вопросы!

SF-36. Анкета оценки качества жизни

ИНСТРУКЦИИ

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее сего отражает Ваше мнение.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

Отличное……..……..1
Очень хорошее……2
Хорошее……..…..3
Посредственное……..….4
Плохое……..5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад……1
Несколько лучше, чем год назад……2
Примерно так же, как год назад……..3
Несколько хуже, чем год назад……..4
Гораздо хуже, чем год назад……..5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

Совсем не мешало……1
Немного……..2
Умеренно……3
Сильно……4
Очень сильно……5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а)……1
Очень слабую……2
Слабую……3
Умеренную……4
Сильную……5
Очень сильную……6

8. В какой степени боль в течении последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

Совсем не мешала……1
Немного……2
Умеренно……3
Сильно……4
Очень сильно……5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течении последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)

Все время……1
Большую часть времени……2
Иногда……3
Редко……4
Ни разу……5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Сравнительный анализ анамнестических данных исследуемых подгрупп в зависимости от получаемой терапии

Признак		**СБПВП, n=47**	**ГИБТ, n=23**	**Уровень значимости, P**
		Me n/%, Q1-Q3	**Me n/%, Q1-Q3**	
Возраст (лет)		40 (34,5-54)	39 (30,75-53,75)	0,595
Пол	Мужчины	37/78,1%	19/82,6%	1,0
	Женщины	10/21,3%	4/17,4%	
Национальность	Казахи	40/85,1%	19/82,6%	1,0
	Не казахи	7/14,9%	4/17,4%	
Курение		27/57,4%	14/60,9%	0,804
Индекс курильщика		0 (0-10)	0 (0-4,1)	1,0
Употребление алкоголя		26/55,3%	12/52,2%	1,0
Наследственная отягощенность АС		9/19,1%	5/21,7%	1,0
Наследственная отягощенность ПСА		7/14,9%	1/1,4%	0,257
Наследственная отягощенность НЯК		1/2,1%	0	1,0
Профессиональная вредность		21/44,7%	8/34,8%	0,430
Травма в анамнезе		31/66%	10/43,5%	0,073
Операции в анамнезе		28/59,6%	16/69,6%	0,416
Инфекционный фактор в анамнезе	Герпес	7/14,9%	3/13%	1,0
	ЦМВ	0	2/8,7%	0,105
	Эпштейн	1/ 2,1%	1/4,3%	1,0
	Бруцеллез	2/ 4,3%	0	1,0
	Гепатит В	8/17%	3/13%	1,0
	Туберкулез	2/ 4,3%	0	1,0
	Урогенитальные инфекции	11/23,4%	3/13%	0,361
	Кишечные инфекции	2/ 4,3%	0	1,0
Возраст дебюта заболевания		25 (20,5-37)	22,5 (19-28)	0,113
Сроке от дебюта заболевания до постановки диагноза АС		2 (1-9,5)	5 (1,25-9,5)	0,467
Длительность АС		13 (3,5-20,5)	13,5 (8,25-21)	0,167
Клиническая стадия	Ранняя	3/6,4%	0	0,546
	Развернутая	9/19,1%	0	**χ^2=5,054, df=1 p=0,025**
	Поздняя	35/74,5%	23/100%	**χ^2=7,087, df=1 p=0,006**
Внеаксиальные проявления	Артрит	16/34%	10/43,5%	0,443
	Энтезит	19/40,4%	7/30,4%	0,416
	Дактилит	7/14,9%	2/8,7%	0,708

Внескелетные проявления	Увеит	4/8,5%	7/30,4%	**χ^2=5,604, df=1 p=0,032**
	ВЗК	1/ 2,1%	1/ 4,3%	1,0
	Псориаз	6/12,8%	2/8,7%	1,0
Клинические проявления	Боль в ягодицах	34/72,3%	13/56,5%	0,186
	Ограничение движения	27/57,4%	17/73,9%	0,181
	Ночные боли	26/55,3%	10/43,5%	0,352
	Боль в мелких суставах	14/29,8%	6/26,1%	0,748
	Утренняя скованность	41/87,2%	16/69,6%	0,103
	Улучшение на НПВС	34/72,3%	15/65,2%	0,541
	Уменьшение боли при движении	37/7/8,7%	21/91,3%	0,313
BASDAI		3,75 (2-6,47)	4 (2,1-6,38)	0,778
BASFI		1,5 (0,25-4,9)	3,45 (1,22-5,07)	0,647
ASDAS CRP		2,6 (1,7-3,75)	2,5 (1,6-3)	0,548
BASMI		3,8 (2-5,15)	3,55 (1,95-5,55)	0,915
HLAB27 статус	+	37/ 78,7%	20/87%	0,523
	-	10/21,3%	3/13%	
Степень сакроилеита	1 стадия	3/6,4%	0	0,546
	2 стадия	10/21,3%	3/13%	0,523
	3 стадия	14/29,8%	8/34,8%	0,672
	4 стадия	19/40,4%	12/52,2%	0,353
Функциональный класс	1	8/17%	0	**χ^2=4,420, df=1 p=0,046**
	2	11/23,4%	7/30,4%	0,527
	3	25/53,2%	16/69,6%	0,191
	4	2/ 4,3%	0	1,0