Казахский Национальный Университет имени аль-Фараби

УДК: 616.72-002.77-07(043)

На правах рукописи

ХАЙДАРОВА ЮЛДУЗ МАДИХАНОВНА

Дифференциальная диагностика раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу

8D10102 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный консультант
д.м.н., проф.
Курманова Г.М.

Зарубежный консультант
д.м.н., проф.
Лесняк О.М.

Республика Казахстан
Алматы, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ 6
ОПРЕДЕЛЕНИЯ 7
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ 8
ВВЕДЕНИЕ 9
1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СПОНДИЛОАРТРИТАХ И ХРОНИЧЕСКОМ БРУЦЕЛЛЁЗЕ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 19
1.1 Актуальность и клинико-эпидемиологическая значимость спондилоартритов 19
1.2 Клиническая гетерогенность и вариабельность дебюта спондилоартритов 21
1.3 Современные подходы к диагностике спондилоартритов 26
1.3.1 Критериальная диагностика спондилоартритов. Современные классификационные критерии спондилоартритов 26
1.3.2 Лабораторная диагностика спондилоартритов 27
1.3.3 Инструментальные методы исследования спондилоартритов 27
1.4 Проблемы ранней диагностики спондилоартритов 28
1.4.1 Проблема диагностической задержки при спондилоартритах 28
1.4.2 Ограничения ASAS критериев в ранней диагностике спондилоартритов 30
1.4.2.1 МРТ в ранней диагностике аксиального спондилоартрита: диагностические возможности и ограничения специфичности 31
1.4.2.2 Ограничения лабораторной диагностики спондилоартритов 31
1.4.3 Ограничения применения критериев ASAS в эндемичных регионах по бруцеллезу 32
1.5 Актуальность и клинико-эпидемиологическое значение хронического бруцеллёза 33
1.6 Поражение опорно-двигательного аппарата при хроническом бруцеллёзе (клинические и патогенетические особенности) 40
1.7 Диагностика хронического бруцеллёза 46
1.7.1 Лабораторная и инструментальная диагностика хронического бруцеллеза с поражением опорно-двигательного аппарата 47
1.7.2 Диагностические трудности при хроническом бруцеллёзе 49
1.8 Дифференциальная диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллёза с поражением опорно-двигательного аппарата 50
1.8.1 Патогенетические предпосылки сходства клинических проявлений спондилоартрита и хронического бруцеллёза с поражением опорно-двигательного аппарата 51
1.8.2 Клинические сходства и различия спондилоартрита и хронического бруцеллёза с поражением опорно-двигательного аппарата 53
1.8.3 Лабораторные и инструментальные методы в дифференциальной диагностике: возможности и ограничения 55

1.8.4 Исследования, посвящённые проблеме дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллёза с поражением опорно-двигательного аппарата 56
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 58
2.1 Организация и дизайн исследования 58
2.2 Общая характеристика исследуемой выборки 60
2.3 Источники данных и материалы исследования 65
2.4 Клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования 66
2.5 Социологическое исследование (анкетирование медицинских работников) 68
2.6 Методы статистической обработки данных 69
2.7 Этические аспекты 75
3 АНАЛИЗ ПРИМЕНИМОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ И ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С СЕРОНЕГАТИВНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ БРУЦЕЛЛЁЗОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА 76
3.1 Характеристика клинических, лабораторных и инструментальных проявлений серонегативного спондилоартрита в дебюте заболевания 76
3.2 Общая характеристика пациентов с хроническим бруцеллёзом с поражением опорно-двигательного аппарата 82
3.3 Анализ применимости существующих диагностических и классификационных критериев спондилоартрита и хронического бруцеллёза на основании результатов настоящего исследования. 89
3.3.1 Оценка соответствия пациентов с хроническим бруцеллезем с поражением опорно-двигательного аппарата критериям ASAS 89
3.3.2 Оценка соответствия пациентов с серонегативным спондилоартритом стандартному определению случая бруцеллеза 91
3.3.3 Оценка диагностической точности критериев ASAS и стандартного определения случая бруцеллёза при дифференциальной диагностике серонегативного спондилоартрита и хронического бруцеллёза 92
4 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ СЕРОНЕГАТИВНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА И ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЁЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА 95
4.1 Демографическая и эпидемиологическая характеристика групп пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом с поражением опорно-двигательного аппарата (сравнительный анализ) 95
4.2 Сравнительный анализ поражения опорно-двигательной системы, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом 97
4.2.1 Признаки поражения суставов у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллезом 97

4.2.2 Признаки поражения позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллезом 100
4.3 Сравнительный анализ признаков поражения других органов и систем у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом с поражением опорно-двигательного аппарата 102
4.3.1 Поражения нервной системы у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом 102
4.3.2 Признаки инфекционного процесса и поражения других систем у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом 105
4.4 Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов со спондилоартритами и хроническим бруцеллёзом с поражением опорно-двигательного аппарата 107
5 КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ASAS-ПОЗИТИВНОГО ФЕНОТИПА ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЁЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА 110
5.1 Выявление диагностически значимых факторов дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллеза с поражением опорно-двигательного аппарата 110
5.2 Клинико-лабораторные и инструментальные особенности хронического бруцеллёза в зависимости от наличия ASAS-позитивных признаков 116
5.2.1 Демографические и эпидемиологические характеристики группы пациентов с хроническим бруцеллёзом в зависимости от наличия признаков, соответствующих критериям ASAS 116
5.2.2 Сравнительный анализ клинических и лабораторно-инструментальных признаков хронического бруцеллёза в зависимости от наличия признаков, соответствующих критериям ASAS 117
5.2.3 Многофакторный анализ ASAS-позитивного фенотипа хронического бруцеллеза 118
5.3 Сравнительный анализ клинических, лабораторно-инструментальных, эпидемиологических характеристик пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом, соответствующих критериям ASAS по результатам однофакторного анализа 119
5.4 Выявление независимых клинических предикторов спондилоартрита и ASAS-позитивного хронического бруцеллёза по результатам многофакторного анализа 122
6 РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МОДЕЛИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СПОНДИЛОАРТРИТА И ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЁЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА 124
6.1 Дифференциально-диагностическая характеристика спондилоартрита и хронического бруцеллёза по результатам многофакторного анализа 124

6.2 Разработка диагностической модели и дифференциально-диагностической шкалы 126
6.2.1 Основа формирования диагностической шкалы 126
6.2.2 Выбор переменных для построения шкалы 126
6.2.3 Расчёт диагностических коэффициентов и формирование балльной шкалы 127
6.2.4 Формирование синдромальных групп 128
6.2.5 Расчёт диагностических коэффициентов 129
6.3 Внешняя валидация разработанной диагностической шкалы 133
6.3.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом в группе валидации 133
6.3.2 Оценка диагностической эффективности дифференциально-диагностической шкалы в группе валидации 136
7 ОЦЕНКА ОСВЕДОМЛЁННОСТИ ВРАЧЕЙ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СПОНДИЛОАРТРИТА И ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЕЗА 141
7.1 Оценка уровня знаний врачей о принципах дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллёза 141
7.2 Разработка алгоритма ранней диагностики спондилоартритов в условиях эндемичности по бруцеллёзу 148
7.3 Повторная оценка знаний врачей после внедрения алгоритма и шкалы дифференциальной диагностики раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллезу 151
7.4 Сравнительная оценка результатов первичного и повторного анкетирования врачей 157
8 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 159
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 182
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 185
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ 187
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Алгоритм дифференциальной диагностики раннего спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу 212
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Решения локального этического комитета 214
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Лист информированного согласия пациента 215
ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Авторское свидетельство 216
ПРИЛОЖЕНИЕ Д – Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы 219
ПРИЛОЖЕНИЕ Е - Методические рекомендации для врачей (титульный лист методической пособии) 224
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж – Анкета для оценки осведомлённости врачей о трудностях дифференциальной диагностики раннего спондилоартрита в эндемичной зоне по бруцеллёзу 225

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты и на нормативные документы:

Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 07 июля 2020 г. №360-VI ЗРК.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 октября 2020 года №ҚР ДСМ-149/2020 «Об утверждении правил организации оказания медицинской помощи лицам с хроническими заболеваниями, периодичности и сроков наблюдения, обязательного минимума и кратности диагностических исследований».

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 17 марта 2023 года №40 «Об утверждении стандарта организации оказания медицинской помощи при инфекционных заболеваниях в Республике Казахстан».

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 декабря 2006 года №623 «Об утверждении стандартов в области медицинской деятельности по определению случаев особо опасных инфекций человека при их учете и регистрации».

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 21 декабря 2020 года №ҚР ДСМ-285/2020 «Об утверждении правил ведения медицинской документации в организациях здравоохранения Республики Казахстан».

Клинический протокол диагностики и лечения МЗ РК №159, утвержденный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «06» мая 2022 года Анкилозирующий спондилит».

Клинический протокол диагностики и лечения МЗ РК №159, утвержденный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «06» мая 2022 года «Псориатический артрит»

Клинический протокол диагностики и лечения МЗ РК №60, утвержденный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «29» марта 2019 года «Бруцеллез»

ГОСТ 7.32-2001 (изменения от 2006г.). Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления

ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления», принятые Межгосударственным Советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол №12 от 2 июля 2003г.)

Инструкция по оформлению диссертации и автореферата. Издание третье, дополненное и исправленное. Утверждена приказом Председателя ВАК МОН РК от 28 сентября 2004г. №377-3ж. – Алматы. -2004

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Серонегативный спондилоартрит (СпА) - гетерогенная группа хронических воспалительных ревматических заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением осевого скелета (крестцово-подвздошных суставов и позвоночника), периферических суставов и энтезисов, а также возможным развитием внесуставных проявлений, включая увеит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника. Под термином «серонегативный» понимают отсутствие в сыворотке крови ревматоидного фактора (РФ), характерного для ревматоидного артрита.

Аксиальный спондилоартрит (акссСпА) - форма СпА с преимущественным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, включающая рентгенографический аксиальный спондилоартрит (анкилозирующий спондилит) и нерентгенографический аксиальный спондилоартрит.

Анкилозирующий спондилит (АС) - хроническое системное воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся прогрессирующим поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов с развитием структурных изменений и анкилозирования.

Нерентгенографический аксиальный спондилоартрит (нр-акссСпА) - ранняя форма аксиального СпА, при которой клинические признаки заболевания и признаки воспаления по данным магнитно-резонансной томографии выявляются при отсутствии рентгенологических изменений крестцово-подвздошных суставов.

Периферический спондилоартрит (пСпА) - вариант СпА, характеризующийся преимущественным поражением периферических суставов, энтезисов и развитием дактилита, без выраженного аксиального поражения.

Хронический бруцеллёз (ХБР) - форма инфекционного заболевания, вызываемого бактериями рода *Brucella*, характеризующаяся длительным персистирующим течением с полиорганным поражением и частым вовлечением опорно-двигательного аппарата.

Костно-суставная форма бруцеллёза - клинический вариант хронического бруцеллёза, при котором в патологический процесс вовлекаются позвоночник, крестцово-подвздошные и периферические суставы, а также околосуставные мягкие ткани.

Диагностическая модель - статистически обоснованная система факторов (предикторов), позволяющая прогнозировать вероятность наличия заболевания на основании совокупности клинических и лабораторных признаков.

ASAS-позитивный фенотип хронического бруцеллеза - клинический вариант хронического бруцеллёза с наличием признаков, соответствующих классификационным критериям ASAS для аксиального и периферического спондилоартрита, без подтверждения диагноза спондилоартрита.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ASAS - The Assessment of SpondyloArthritis international Society

ASAS-PerSpA - международное исследование распространённости спондилоартритов

CASPAR - Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

COMOSPA - Cohort of the Spanish Spondyloarthritis Registry

ESPeranza - международная когорта пациентов с ранним спондилоартритом

HLA-B27 - антиген главного комплекса гистосовместимости класса I B27

АС - анкилозирующий спондилит

АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

аксСпА - аксиальный спондилоартрит

БКМС - болезни костно-мышечной системы

ВБС - воспалительная боль в спине

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ГРЦ – городской ревматологический центр

ИЛ – интерлейкин

ИФА - иммуноферментный анализ

КПС - крестцово-подвздошные суставы

КСА - клетки, связывающие антиген

МАТ - реакция микроагглютинации

МЗ РК - Министерство здравоохранения Республики Казахстан

МРТ - магнитно-резонансная томография

НеСпА - недифференцированный спондилоартрит

нр-аксСпА - нерентгенографический аксиальный спондилоартрит

ОДА - опорно-двигательный аппарат

пСпА - периферический спондилоартрит

ПХБ - первично-хронический бруцеллез

ПсА - псориатический артрит

РеА - реактивный артрит

РСК - реакция связывания комплемента

РДСК – реакция длительного связывания комплемента

РПГА - реакция пассивной гемагглютинации

РК – Республика Казахстан

РФ- ревматоидный фактор

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

СпА – серонегативный спондилоартрит

США - Соединенные Штаты Америки

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

ХБР - хронический бруцеллёз

ХБС - хроническая боль в спине

ЧМН – черепно-мозговые нервы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Спондилоартриты (СпА) относятся к числу наиболее тяжелых хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА). Для СпА характерны воспалительная боль в спине, односторонний и/или двухсторонний сакроилиит, спондилит, асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, дактилит, энтезит, поражение кожи (псориаз), глаз (увеит), сердца (аортит, нарушение проводимости), воспалительные заболевания кишечника, наследственная предрасположенность, носительство антигена HLA-B27 и негативность по ревматоидному фактору [1]. По данным эпидемиологических исследований, распространённость данной группы заболеваний в популяции колеблется от 0,2 до 1,6 %, что соответствует 20-161 случаям на 10 000 населения [2].Заболевание чаще дебютирует в молодом возрасте и преимущественно поражает лиц 20-40 лет, то есть социально и экономически активную часть населения [3]. В международном исследовании ASAS-PerSpA, включавшем 2579 пациентов из 24 стран, медианный возраст начала аксиального СпА составил 26 лет, а 92 % пациентов отметили появление симптомов до 45 лет [4]. Отдельную проблему представляет высокая социальная нагрузка заболевания. Хроническая боль в спине, ограничение подвижности позвоночника и периферические проявления приводят к существенному снижению качества жизни пациентов и их трудоспособности [5]. В когорте из 529 работающих пациентов трудовую деятельность прекращали 5% больных в течение первого года заболевания, 13 % - через 5 лет и 31 % - через 20 лет [6].

Несмотря на развитие современных диагностических технологий, раннее выявление спондилоартритов остаётся серьёзной клинической проблемой. Средняя диагностическая задержка при анкилозирующем спондилите составляет 7-10 лет, а в отдельных наблюдениях продолжительность симптомов до установления диагноза достигает 13 лет [7–9]. Основными причинами остаются клиническая гетерогенность заболевания, отсутствие специфических лабораторных маркёров, вариабельность инструментальных признаков и недостаточная настороженность врачей первичного звена [10–12].

В последние годы внимание исследователей всё больше сосредоточено на ранней диагностике аксиального СпА. Внедрение классификационных критериев ASAS (2009, 2011) позволило диагностировать заболевание на более ранних стадиях благодаря включению МРТ крестцово-подвздошных суставов и определению HLA-B27 [13,14]. Однако трудности диагностики сохраняются даже при использовании современных критериев. Клинические признаки заболевания обладают различной прогностической значимостью, МРТ-изменения не являются строго специфичными, а HLA-B27 встречается примерно у 10 % населения, тогда как заболевание развивается лишь у части носителей данного антигена [15,16].

Особенно сложной диагностика становится в регионах, где распространены инфекционные заболевания с поражением опорно-двигательного аппарата. Одним из таких заболеваний является бруцеллёз - зоонозная инфекция, вызываемая бактериями рода Brucella, способными длительно персистировать в организме человека [17,18]. В эндемичных по бруцеллёзу регионах ранняя диагностика спондилоартритов затруднена вследствие сходства клинических проявлений хронического бруцеллёза и спондилоартритов [19–21].

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире регистрируется более 500 тысяч новых случаев бруцеллёза, однако современные эпидемиологические оценки показывают, что реальная заболеваемость может достигать 1,6-2,1 миллиона случаев в год [22,23]. В эндемичных регионах фактическая распространённость заболевания может превышать официальную статистику в 10–25 раз вследствие гиподиагностики и недоучёта хронических форм заболевания [24,25].

Республика Казахстан остаётся одной из стран с устойчиво высокой заболеваемостью бруцеллёзом. По данным эпидемиологических наблюдений показатели заболеваемости в стране в разные годы колебались от 23,9 до 2,8 на 100 000 населения, при выраженной региональной неоднородности [26]. В отдельных эндемичных районах показатели могут превышать 100 случаев на 100 000 населения. Например, в некоторых районах Южного Казахстана в 2013 году заболеваемость достигала 135,7 на 100 000 населения [26,p. 2].

Клиническая картина ХБР отличается выраженным полиморфизмом. Одним из наиболее частых вариантов является поражение опорно-двигательного аппарата. У пациентов могут наблюдаться сакроилиит, спондилит, хроническая боль в спине, периферический артрит, тендовагиниты и энтезитоподобные поражения, повышение лабораторных маркёров воспаления и ряд внесуставных проявлений, которые нередко имитируют СпА [27,28], что создаёт серьёзные диагностические трудности [29]. В условиях эндемичности по бруцеллёзу использование стандартных классификационных критериев СпА без учёта инфекционного фактора может приводить к диагностическим ошибкам и задержке назначения адекватной терапии [28,p. 368].

Так, в 2016 и 2019 гг в Китае проводились исследования на небольших группах (18 и 100 пациентов), которые доказали, что некоторые симптомы поражения различных органов и систем при ХБР могут имитировать картину СпА, и часть пациентов с ХБР даже соответствовала классификационным критериям СпА [30]. Например, хроническая боль в спине в течение 3 месяцев и более регистрировалась более чем у 50% больных с ХРБ, а 20% были моложе 45 лет. Интересно, что в первом исследовании у одного пациента из трех обследованных был положительный анализ на антиген HLA-B27 [28,p. 368], тогда как во второй группе ни у одного пациента не был найден данный антиген [30,p. 1873]. Также были описаны случаи ошибочной диагностики СпА при ХБР, что привело к назначению базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов, противопоказанных при ХБР [31].

Единичные публикации, посвященные проблеме дифференциальной диагностики СпА и бруцеллеза, отличались по дизайну и часто включали небольшое число участников с различными формами бруцеллеза, включая острую форму [28,p. 368]. При этом зачастую анализировались пациенты с бруцеллезом, которым ранее был ошибочно диагностирован СпА, по поводу которого они получали иммунодепрессивную терапию. Она могла влиять на выраженность симптомов бруцеллеза, что существенно затрудняло их анализ. Кроме того, в предыдущих исследованиях основное внимание уделялось костно-суставным проявлениям, при этом не сравнивались другие характерные признаки обеих болезней.

Дополнительную актуальность проблеме придаёт недостаточная изученность данного вопроса в странах Центральной Азии и СНГ. В доступной научной литературе имеются отдельные работы, посвящённые клиническим особенностям спондилоартритов или хронического бруцеллёза [30,p. 1873]. Однако исследования, направленные на системное сравнение клинических, лабораторных и инструментальных признаков этих заболеваний, практически отсутствуют. Недостаточно изучены факторы, позволяющие повысить точность дифференциальной диагностики СпА и хронического бруцеллёза в эндемичных регионах. Отсутствуют также практические диагностические алгоритмы, учитывающие особенности клинического течения заболеваний и эпидемиологическую ситуацию в странах с высокой распространённостью бруцеллёза.

Гипотеза исследования: ранние клинические, лабораторные, иммунологические и инструментальные проявления ХБР и СпА имеют достоверные различия, позволяющие повысить точность их ранней дифференциальной диагностики в условиях эндемичного региона по бруцеллёзу.

Необходимость повышения точности ранней диагностики СпА и снижения числа диагностических ошибок при ХБР с поражением ОДА обусловливает актуальность проведения комплексного клинико-эпидемиологического исследования, направленного на выявление дифференциально-диагностических признаков данных заболеваний и разработку практических диагностических подходов. Заполнение данного пробела имеет важное значение для повышения эффективности ранней диагностики и оптимизации маршрутизации пациентов с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Исходя из вышеизложенного, цель **настоящей диссертационной работы** – разработка принципов дифференциальной диагностики раннего серонегативного спондилоартрита и хронического бруцеллеза с поражением опорно-двигательного аппарата в условиях эндемичности по бруцеллёзу на основе сравнительного анализа клинических, лабораторных и инструментальных признаков этих заболеваний.

Задачи исследования

1. Оценить клинические, лабораторные и инструментальные характеристики групп пациентов с СпА и ХБР с поражением опорно-двигательного аппарата и при сравнительном анализе выделить общие и ведущие отличительные признаки.

2. Изучить перекрестную применимость существующих критериев, на основании которых осуществляется диагностика СпА и ХБР с поражением опорно-двигательного аппарата.

3. Выявить предикторы, позволяющие провести дифференциальную диагностику между СпА и фенотипом ХБР, соответствующим классификационным критериям ASAS.

4. Разработать и валидировать дифференциально-диагностическую шкалу и алгоритм ранней диагностики СпА в условиях эндемичности по бруцеллёзу.

5. Проанализировать осведомленность медицинских работников по проблеме диагностики СпА в условиях эндемичности по бруцеллёзу.

Объект исследования

Пациенты с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, наблюдавшиеся в городском ревматологическом центре г. Алматы, у которых диагностированы СпА или ХБР с поражением опорно-двигательного аппарата.

В исследование включены две основные клинические группы и группа валидации модели:

- группа пациентов с достоверным диагнозом «серонегативный спондилоартрит» при исключении бруцеллезной инфекции- 150 человек;
- группа пациентов с достоверным диагнозом «хронический бруцеллёз» с поражением опорно-двигательного аппарата - 189 человек;
- группа пациентов для валидации модели: 30 пациентов с достоверным диагнозом «ранний серонегативный спондилоартрит» и 32 пациента с достоверным диагнозом «хронический бруцеллез с поражением опорно-двигательного аппарата».
- врачи различных специальностей, участвующие в диагностике и ведении пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в количестве 268 человек, охваченные социологическим исследованием (анкетированием), проведённым в два этапа.

Предмет исследования

Демографические, клинические, лабораторно-инструментальные и эпидемиологические признаки спондилоартрита в дебюте заболевания.

Демографические, клинические, лабораторно-инструментальные и эпидемиологические признаки хронического бруцеллёза с поражением опорно-двигательного аппарата.

Дизайн исследования

Работа выполнена как поперечное (кросс-секционное) сравнительное аналитическое исследование с ретроспективно-проспективным сбором данных и проведена в 4 этапа.

- На первом этапе выполнен ретроспективный (n=113) и проспективный (n=37) анализ ранних клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов с серонегативным спондилоартритом.

- На втором этапе проведено проспективное исследование клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов с хроническим бруцеллёзом с поражением опорно-двигательного аппарата (n=189), обративших за консультацией к ревматологу.
- На третьем этапе осуществлены сравнительный анализ полученных данных, выявление диагностически значимых признаков и построение статистической модели дифференциальной диагностики с последующей разработкой диагностической шкалы и алгоритма раннего выявления СпА в условиях эндемичности по бруцеллёзу.
- На четвёртом этапе выполнена внешняя валидация разработанной диагностической шкалы на проспективно набранной группе пациентов с ранним СпА (n=30) и ХБР с поражением опорно-двигательного аппарата (n=32).

Также проведено социологическое исследование (анкетирование) среди 128 врачей (первичное в 2021г) и 135 врачей (повторное в август 2026г после внедрение алгоритма и шкалы дифференциальной диагностики СпА и ХБР с поражением ОДА) различных специальностей, участвующих в диагностике и ведении пациентов с заболеваниями ОДА.

Научная новизна исследования

1. Впервые установлено, что в условиях высокой эндемичности по бруцеллёзу применение классификационных критериев ASAS и стандартного определения случая бруцеллёза имеют диагностические ограничения, ассоциированные с высоким риском ошибочной верификации СпА и ХБР с поражением ОДА.
2. Впервые проведён сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных проявлений СпА и ХБР с поражением опорно-двигательного аппарата в условиях эндемичности по бруцеллёзу, а также выявлены достоверные дифференциально-диагностические признаки, позволяющие различать данные заболевания на ранних этапах.
3. Впервые разработана и валидирована дифференциально-диагностическая шкала и создан алгоритм ранней дифференциальной диагностики серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу на основании достоверных клинико-лабораторных диагностических критериев (Получено 2 авторских свидетельства о внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №71710 от 12.05.2026 г. и №69550 от 03 апреля 2026 г.)
4. На основании социологического исследования автором впервые получены данные, свидетельствующие о низкой осведомленности врачей по проблеме дифференциальной диагностики СпА и ХБР с поражением опорно-двигательного аппарата, которые обосновывают целесообразность внедрения разработанной дифференциально-диагностической шкалы и алгоритма в практическое здравоохранение эндемичных по бруцеллёзу регионов (Авторское свидетельство о внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №69551 от 03.04.2026г.)

Методы исследования

В работе использован комплекс взаимодополняющих методов исследования:

- **Аналитический метод -** ретроспективный анализ архивных бумажных историй болезни и электронных медицинских карт (электронная база DAMUMED)
- **Клинические методы** – сбор жалоб, анамнеза заболевания с уточнением симптомов в дебюте, характера боли в спине, физикальное обследование, оценка суставного синдрома и признаков поражения других органов и систем.
- **Лабораторные методы** - определение показателей воспалительной активности (С-реактивный белок, СОЭ), РФ, серологическая диагностика бруцеллёза (реакция Райта, реакция Хаддлсона, ИФА для выявления IgG IgM), определение антигена HLA-B27, маркеры инфекции (при РеА).
- **Инструментальные методы** - рентгенография крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника, магнитно-резонансная томография КПС, рентгенография и УЗИ суставов (при необходимости).
- **Социологические методы** - анкетирование медицинских работников с целью оценки уровня осведомлённости о проблемах диагностики СпА и дифференциальной диагностики с ХБР с поражением ОДА.
- **Статистические методы** - описательная статистика, однофакторный и многофакторный анализ (многофакторная логистическая регрессия), определение диагностических характеристик признаков (чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия), построение диагностической модели.

Критерии включения

1. Пациенты с подтвержденным диагнозом аксиального или периферического СпА согласно критериям ASAS (2009, 2011) и отрицательными результатами анализа на Brucella spp. и доступными данными о клинических проявлениях в дебюте заболевания, содержащимися в медицинской документации.
2. Пациенты с подтвержденным инфекционистами диагнозом «хронический бруцеллез» с поражением опорно-двигательного аппарата.

В исследование включались участники в возрасте от 16 лет и старше, давшие письменное информированное согласие.

Критерии невключения

1. В обе группы не включались пациенты, имевшие другие причины боли в спине, такие как протрузии и грыжи межпозвонковых дисков, компрессионные переломы тел позвонков, стеноз позвоночного канала, травмы, метастазы опухолей, повреждения спинного мозга, заболевания мягких тканей или перенапряжение мышц спины. Также исключались другие воспалительные и заболевания периферических суставов, КПС и позвоночника, включая туберкулез.
2. В исследование не включались пациенты с подтвержденным СпА, имевшие положительный результат теста на бруцеллезную инфекцию.

Теоретическая значимость исследования

- Результаты исследования вносят вклад в расширение представлений о клинических особенностях раннего серонегативного спондилоартрита и хронического бруцеллёза с поражением опорно-двигательного аппарата и позволяют установить степень валидности используемых диагностических критериев.
- На основании проведённого сравнительного анализа уточнена диагностическая значимость отдельных клинических и лабораторных признаков, что создаёт научные предпосылки для оптимизации дифференциальной диагностики данных заболеваний и разработки соответствующей дифференциально-диагностической шкалы.

Практическая значимость исследования

Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике врачей ревматологов, инфекционистов и врачей первичного звена здравоохранения для повышения точности ранней диагностики СпА и диагностики ХБР с проявлениями сакроилиита, спондилита, спондилодисцита, спондилоартрита и артритов. Разработанная диагностическая шкала и алгоритм позволяют оптимизировать маршрутизацию пациентов и снизить риск диагностических ошибок в условиях эндемичности по бруцеллёзу.

Разработан и внедрён в практическую деятельность клинико-диагностических отделений медицинских организаций дифференциально-диагностический онлайн-калькулятор**,** предназначенный для удобного использования врачами при первичном контакте с пациентами с поражением опорно-двигательного аппарата в эндемичной области по бруцеллезу. **Ссылка на онлайн калькулятор**: https://rheumatologist.site-expert.kz/calc/

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с хроническим бруцеллезом с поражением опорно-двигательного аппарата и серонегативным спондилоартритом выявляется высокий уровень сходства клинических проявлений, что снижает специфичность стандартных критериев ASAS и критериев определения случая бруцеллёза в условиях эндемичности по данной инфекции, обусловливая перекрестную соответственность критериям и риск диагностических ошибок и неверной тактики ведения пациентов (до 27,5% при хроническом бруцеллезе и до 10% при спондилоартрите.
2. На основании сравнительного анализа клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных проявлений спондилоартрита и хронического бруцеллёза выявлены достоверные клинические дифференциально-диагностические признаки, ассоциированные с синдромом воспалительной боли в спине и суставным синдромом. Указанные признаки позволяют корректно диагностировать серонегативные спондилоартриты и костно-суставную форму хронического бруцеллёза у взрослых пациентов на раннем этапе заболевания на основе доступных рутинных клинико-лабораторных показателей без необходимости применения дорогостоящих или труднодоступных методов исследования.
3. Разработан и валидирован прогностический алгоритм, включающий дифференциально-диагностическую шкалу, предназначенный для ранней вери-

фикации спондилоартритов на основе комплекса достоверных клинико-лабораторных признаков. Алгоритм адаптирован к условиям эндемичности по бруцеллёзу, что позволяет повысить точность диагностики и, соответственно, снизить вероятность диагностических ошибок.

4. Выявленный низкий уровень информированности врачей различных специальностей (независимо от стажа) по вопросам дифференциальной диагностики СпА и ХБР обосновывает необходимость целевого внедрения разработанного алгоритма диагностики и обучающих программ в систему непрерывного медицинского образования для специалистов в эндемичных регионах.

Апробация диссертации

Основные положения и результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на заседании кафедры политики и организации здравоохранения факультета медицины и здравоохранения Казахского национального университета имени аль-Фараби (формат онлайн; видео запись имеется) от 01.06.2026г. и 18.06.2026 г, а также на следующих мероприятиях:

1. Научно-практическая конференция с международным участием «VI Ежегодная летняя школа ревматологов Казахстана», доклад «Трудности дифференциальной диагностики раннего серонегативного СпА в условиях эндемичной зоны по бруцеллезу», 25.06.2021г, Алматы

2. IX Зимняя школа ревматологов Казахстана, доклад «Трудности диагностики серонегативного спондилита в реальной практике ревматолога», 2 декабря 2022 г., Алматы

3. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Семейная медицина: от рассвета и до заката», доклад «Что должен знать врач общей практики о бруцеллезе?», 20 Апреля 2023 г, Санкт-Петербург (онлайн)

4. Международная научно-практическая конференция «LIFE AFTER COVID-19», доклад «Сравнительная клиническая характеристика раннего серонегативного СпА и хронического бруцеллеза (демонстрация результатов собственного исследования)» 20 Апреля 2023 г, Алматы

5. II Международная научно-практическая конференция «Актуальные инфекции Республики Казахстан и Центральной Азии» 16-17 июня 2023г., г. Шымкент, доклад «Сочетания бруцеллеза и ревматоидного артрита: особенности диагностики и лечебной тактики», 16 июня 2023 г, г. Шымкент

6. 25 Международный конгресс Азиатско-Тихоокеанской лиги ревматологических ассоциаций (APLAR 2023г), г. Чианг Май, Таиланд, постерный доклад «Difficulties in early diagnosis of seronegative spondyloarthritis in brucellosis endemic areas (results of own research)», 9 декабря 2023 г.

7. 17-я международная Школа ревматологов Казахстана, посвященный 15-летию МЦБС на тему: «Хронический бруцеллёз как «маска» спондилоартрита: как избежать диагностических ошибок?», 28-29 августа 2026 г., г. Шымкент.

8. 28-й Международный конгресс Азиатско-Тихоокеанской лиги ревматологических ассоциаций (APLAR 2026г) «Bridging Innovative Research and Patient

Care: Shaping Our Future in Rheumatology», г. Сеул, Южно-Корейская Республика, 2 постерных докладов на темы «Overlap Between Chronic Brucellosis and Spondyloarthritis: Implications for ASAS Criteria in Endemic Settings», и «Anti-CCP and Rheumatoid Factor Positivity in Spondyloarthritis: Clinical Implications and Diagnostic Challenges», 30 октября 2026 г.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 научных статей:

- в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере высшего образования и науки Министерства высшего образования и науки Республики Казахстан – 3;

- в международном рецензируемом научном журнале, имеющий импакт-фактор по данным Journal Citation Reports или индексируемый в базе данных Web of Science Core Collection, Science Citation Index Expanded или показатель процентиля по CiteScore не менее 25-ти в базе данных Scopus – 2; показатель процентиля по CiteScore менее 25-ти в базе данных Scopus – 1;

-в других международных и казахстанских журналах – 3;

- в материалах зарубежных международных конференций – 4.

Разработаны и опубликованы методические рекомендации для врачей: Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М. Клинико-лабораторные особенности и алгоритм ранней дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллёза с поражением опорно-двигательного аппарата в эндемичных регионах: методические рекомендации/; НАО КазНУ им. аль-Фараби, 2026 – 66с., табл. 12, библиогр. 74 назв.

Получено **три свидетельства** о внесении в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом (Приложение Г)

Номер свидетельства **№69550** от 03 апреля 2026 г. Название объекта – «Алгоритм дифференциальной диагностики раннего спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу/ Бруцеллез эндемиялық аймақтарда ерте спондилоартриттің дифференциалды диагностикасының алгоритмі».

Номер свидетельства **№69551** от 03 апреля 2026 г. Название объекта – «Анкетирование для оценки осведомлённости врачей о трудностях дифференциальной диагностики раннего спондилоартрита в эндемичной зоне по бруцеллёзу/Бруцеллез бойынша эндемиялық аймақта ерте спондилоартриттің дифференциалды диагностикасының қиындықтары туралы дәрігерлердің хабардарлығын бағалауға арналған сауалнама».

Номер свидетельства **№71710** от 12.05.2026 г. Название объекта – «Дифференциально-диагностическая шкала для диагностики спондилоартритов и хронического бруцеллёза/Спондилоартриттер мен созылмалы бруцеллёзді диагностикалауға арналған дифференциалды-диагностикалық шкала».

Внедрение результатов исследования

Результаты работы применяются в учебном процессе, а также используются в образовательной и клинической практике (Приложение Д):

1. Факультета медицины и здравоохранения Казахского национального университета им. аль-Фараби (номер акта внедрение результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс №111 от 08.12.2025 г);

2. "Коммунальное государственное предприятие на праве хозяйственного ведения Городская поликлиника №5" Управления общественного здравоохранения города Алматы (№ акта внедрение 0542 от 19.05.2026 г.);

3. Товарищество с ограниченной ответственностью “JANUIA medical center” Управления общественного здравоохранения города Тараз (№ акта внедрение 01-5-991 от 21.05.2026 г.);

4. Поликлиника Товарищество с ограниченной ответственностью АСМЕД Тургут Озала, г. Алматы (№ акта внедрение 147 от 20.05.2026 г.);

5. Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения Городской ревматологический центр Управления общественного здравоохранения города Алматы (№ акта внедрение 415/001-04 от 01.10.2026 г.);

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 211 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», пяти глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Работа иллюстрирована 68 таблицами и 13 рисунками. Список литературы содержит 323 отечественных и 33 зарубежных источников.

1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СПОНДИЛОАРТРИТАХ И ХРОНИЧЕСКОМ БРУЦЕЛЛЁЗЕ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Актуальность и клинико-эпидемиологическая значимость спондилоартритов

Серонегативные спондилоартриты (СпА) – это гетерогенная группа хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, объединённых общими генетическими, иммунологическими и клиническими признаками, характеризующаяся преимущественным поражением осевого скелета (крестцово-подвздошные суставы, позвоночник), энтезов, периферических суставов и внесуставными проявлениями (орган зрения, кожные покровы, кишечник и др.) [32].

С 2002 года на основе классификации Европейской группы по изучению СпА выделяли пять подтипов СпА: анкилозирующий спондилоартрит (АС), реактивный артрит (РеА), псориатический артрит (ПсА), артрит, связанный с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) (энтеропатический артрит), и недифференцированный спондилоартрит (НеСпА) [33]. Согласно новым классификационным критериям ASAS (2009) выделяют два варианта СпА: аксиальный спондилоартрит (аксСпА) с преимущественным поражением позвоночника, включающий анкилозирующий спондилит (рентгенографический аксСпА) и нерентгенографический аксиальный СпА (нр-аксСпА); и периферический спондилоартрит (пСпА) с преимущественным поражением периферических суставов, к которому относятся ПсА, РеА, энтеропатический артрит и НеСпА [34,35]. Различия касаются дебюта, спектра симптомов, темпа прогрессирования и выраженности системных проявлений. Тем не менее, современные данные указывают, что анализ каждого заболевания как самостоятельной нозологической формы обеспечивает более точную диагностику и ведение пациентов [36].

Совокупная распространённость СпА на популяционном уровне варьируется от 0,2% до 1,6% **(**от 20 до 161 случаев на 10 000 населения**)** в зависимости от географического региона, частоты HLA-B27 в популяции и критериев диагностики, что подтверждено систематическим обзором [2,p. 1320]. Наиболее высокие показатели зарегистрированы в северных арктических популяциях, наиболее низкие – в странах Юго-Восточной Азии: распространённость АС колеблется от 0,02% до 0,35%, ПсА **-** от 0,01% до 0,19%**,** РеА – 0,0–0,2%, СпА, связанного с ВЗК – 0,0-0,1% и недифференцированного СпА **-** 0,0–0,7% [2,p. 1320]. При использовании критериев Европейской группы по изучении СпА заболеваемость составляет 0,48–63 случаев на 100 000 населения в год, а распространённость 0,01-2,5%, тогда как при применении критериев ASAS в США общая распространённость аксиального СпА оценивается в 0,7–1,4 % взрослого населения [37,38].

В Республике Казахстан специальные эпидемиологические исследования СпА не проводились. Согласно данным официальной статистики заболеваемость в 2016 г. составила 25,1 случаев на 100 тыс населения [39], что сопоставимо с

другими странами [26,p. 3]. Анализ эпидемиологических данных продемонстрировал выраженную динамику роста зарегистрированных случаев аксиального СпА в Республике Казахстан за последние десять лет. Число пациентов увеличилось с 2530 случаев в 2013 году до 5374 случаев в 2023 году, что соответствует приросту более 110% [40]. Подобная динамика, вероятно, отражает несколько процессов одновременно. С одной стороны, повышение выявляемости заболевания связано с внедрением критериев ASAS (2009, 2011г), более широким применением магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных сочленений (КПС) и ростом настороженности ревматологов. С другой стороны, сохраняющаяся значительная диагностическая задержка указывает на то, что часть пациентов обращается к специалисту уже на стадии сформированных структурных изменений позвоночника.

СпА характеризуется возрастной и гендерной вариабельностью. В ряде исследований соотношение мужчин и женщин составляло 3:1, однако при учёте нерентгенографических форм доля женщин может возрастать [15,p. 72]. Заболевание чаще дебютирует в возрасте 20–40 лет, что обусловливает его социально-экономическую значимость вследствие поражения лиц трудоспособного возраста [3,p. 4913]. По данным крупного международного исследования распространённости СпА ASAS-PerSpA (2579 пациентов из 24 стран), медиана возраста дебюта аксиального СпА составляла 26 лет (межквартильный интервал 20–34 лет). 92% пациентов начали испытывать симптомы в возрасте до 45 лет и крайне редко - после 50 лет [41].

Важным аспектом социальной значимости заболевания является снижение качества жизни пациентов СпА молодого и трудоспособного возраста [5,p. 383]. Боль, тугоподвижность и утомляемость при СпА приводят к снижению физического функционирования и утрате трудоспособности. Так, в когорте 529 работающих пациентов прекратили трудовую деятельность в течение первого года болезни 5%, через 5 лет - 13 % и через 20 лет - 31 %, при этом риск потери работы был в 3 раза выше, чем в общей популяции [6,p. 1033]. Тяжесть симптомов и психологические факторы, включая депрессию, дополнительно ухудшают функциональный статус [42].

Большое значение имеет ранняя диагностика СпА, поскольку стойкие функциональные нарушения и утрата трудоспособности формируются уже в ближайшие годы от начала заболевания. В первые 5 лет болезни инвалидами становятся более 20% заболевших АС, при давности болезни свыше 10 лет – 45%, а при поражении периферических суставов – 65% больных [43]. Кроме того, отмечено сокращение продолжительности жизни пациентов с СпА [44]. Показано, что у пациентов с аксСпА смертность выше по сравнению с общей популяцией, при этом ведущими причинами смерти являлись сердечно-сосудистые и респираторные заболевания [45].

Однако поздняя диагностика остаётся ключевой проблемой. АС диагностируется в среднем только через 7–13 лет от появления первых симптомов [46]. Причинами являются игнорирования пациентами первых симптомов; клиниче-

ская гетерогенность дебюта (поражение позвоночника, периферических суставов, энтезисов и внесуставные проявления), ограниченная чувствительность квалификационных критериев на ранних стадиях из-за отсутствия рентгенологического сакроилиита [12,p. 1939]; низкая настороженность врачей [11,с. 158], а также поздняя обращаемость пациентов вследствие недооценки первых симптомов болезни или неверие в результативность официальной медицины [47–50]. Мета-анализ Zhao S.S. et al., включивший 64 исследования, показал вариабельность диагностической задержки аксСпА в разных странах: средняя задержка была выше в странах с высоким уровнем дохода по сравнению со странами со средним уровнем дохода. Факторами, ассоциированными с более поздней диагностикой, являлись низкий уровень образования пациента, более молодой возраст дебюта и отсутствие внесуставных проявлений [51].

Ранняя диагностика СпА особенно актуальна у женщин. Крупные мета-анализы показали, что диагноз у женщин выставляется достоверно позже, чем у мужчин [52], как при СпА, так и при ПсА [53]. Средняя задержка диагностики СпА составила 8,8 года у женщин и 6,5 года у мужчин (p = 0,01) [54]. Это связано с атипичной болью в спине в дебюте, часто ошибочной интерпретацией симптомов как «фибромиалгия» [55] и менее выраженными рентгенологическими изменениями у женщин, включая преобладание нерентгенологических форм заболевания [56].

Поздняя диагностика существенно усугубляет клиническое течение и социально-экономическое бремя СпА [2,p. 1320]. Большой экономический ущерб, который включает в себя прямые (лекарства, амбулаторные посещения, госпитализации, помощь на дому, альтернативное лечение) и косвенные (утрата трудоспособности, снижение продуктивности на работе, инвалидность) затраты является нагрузкой для систем здравоохранения по всему миру. Ward et al. ещё до появления анти-ФНО терапии выявили группу пациентов с риском высоких затрат (более $50 000 за 5 лет), особенно среди тех, у кого были выраженными функциональные ограничения и болевой синдром [57]. С внедрением биологических препаратов (в частности, анти-ФНО) прямые расходы резко возросли во всём мире [58].

1.2 Клиническая гетерогенность и вариабельность дебюта спондилоартритов

Аксиальные проявления спондилоартритов

Клинические проявления СпА включают воспалительную боль в спине (ВБС), ограничение подвижности позвоночника, перемежающуюся боль в ягодицах, периферический артрит, энтезиты, дактилиты и симптомы поражения других органов и систем, например, передний увеит, псориаз, ВЗК. Эти проявления имеют выраженную вариабельность и не являются строго патогномоничными, что усложняет раннюю диагностику в дебюте заболевания.

Боль в спине является самой частой причиной обращения пациентов к врачу и, как известно, в 70% она обусловлена патологией мягких тканей позвоночника

[59]. Хроническая боль в спине (ХБС) больше 3 месяцев с началом до 45 лет рассматривается как ключевой критерий раннего выявления СпА. По данным Rudwaleit et al. вероятность аксСпА у пациентов с ХБС составляет около 5%, однако при наличии ВБС возрастает до 14-16% [60].

Воспалительная боль в спине – **это** состояние, характеризующееся воспалением КПС и нижнего отдела позвоночника, которое служит ценным скрининговым маркером [61,62]. Патофизиологической основой ВБС является воспалительная активация в структурах осевого скелета с дисбалансом костного ремоделирования, включающим костную резорбцию и патологическое костеобразование, что может приводить к анкилозированию [63]. Распространённость ВБС в общей взрослой популяции составляет 5–6% [64]. По данным литературы ВБС в 75-85% случаев - первый симптом акСпА и практически в 100% - одно из основных клинических проявлений развернутой стадии болезни [65]. ВБС регистрируется у 35,7% пациентов с ВЗК, а также у 32% пациентов с ПсА [66,67]. При РеА ВБС выявлялась у 49% пациентов, а рентгенологический сакроилиит – у 14–23% [68]. Согласно критериям ASAS (2009), ВБС определяется при наличии 4 и более из 5 признаков у пациентов с ХБС продолжительностью более 3 месяцев: дебют до 40 лет, постепенное развитие, уменьшение при движении, боль не проходит в покое и беспокоит ночью, уменьшается после пробуждения и двигательной активности [69]. Чувствительность критериев ВБС составляет 74,4–81,1% при специфичности 25,1–43,9%, что ограничивает их самостоятельную диагностическую ценность и требует сочетания с лабораторными, инструментальными и клиническими данными [62,p. 825]. ВБС обычно ассоциируется с утренней скованностью продолжительностью ≥40 минут, которая характеризуется ощущением тугоподвижности и ограничением подвижности позвоночника после пробуждения, уменьшающимися при физической активности [34,p. 2499].

Перемежающаяся боль в ягодицах – клинический симптом, при котором боль попеременно локализуется в правой и левой ягодичной области. Чередование боли связано с поочерёдным воспалением КПС и рассматривается как характерный признак **сакроилиита** при СпА [70]. Известно, что сакроилиит является одним из фундаментальных диагностических критериев для СпА, который выявляется у 80-95% пациентов с акс СпА [47,p. 535], у 10% пациентов с ВЗК [71], у 14-49% пациентов с хроническим РеА. У 25-70% с ПсА выявляется осевое поражение с картиной сакроилиита и/или спондилита [72]. Для выявления и интерпретации рентгенологических и МРТ признаков сакроилиита используются критерии, регламентированные экспертами ASAS (2009 г.) [14,p. 317]. Сакроилиит разделяют на двусторонний симметричный (АС, ВЗК-ассоцированный СпА, остеоартрит, ренальная остеодистрофия), двусторонний несимметричный (ПсА, РеА, остеоартрит, подагра, РА) и несимметричный (неактивный сакроилиит, ранний АС, ранний ПсА, инфекционный сакроилиит) [73,74].

Внеаксиальные (артрит, энтезит и дактилит) и внесуставные (увеит, псориаз и ВЗК) проявления одинаково часто встречаются при аксСпА и нраксСпА за исключением увеита, который несколько чаще регистрируется при аксСпА [75]. Согласно результатам международного поперечного исследования

ASAS-PerSpA 78% пациентов в течение заболевания имели как минимум одно периферическое мышечно-скелетное проявление (периферический артрит, поражение осевых суставов, тарзит, энтезит или дактилит): 66% при аксСпА и 99% при пСпА [76].

Периферический артрит (ПА) является одним из ведущих клинических проявлений СпА, частота которого колеблется в пределах 26–62%**,** что отражает гетерогенность клинических форм заболевания, различия в дизайне исследований и используемых классификационных критериев [47,p. 535]. Он наблюдается с одинаковой частотой в когортах аксСпА и нр-аксСпА (29,7% и 27,9% соответственно [75,p. 196], как правило, носит асимметричный характер, чаще имеет олиго- или моноартикулярное течение и преимущественно поражает суставы нижних конечностей, в первую очередь, коленные, голеностопные и тазобедренные [1,p. 6]. Поражение периферических суставов выявлено у 36% при аксСпА, у 95% - при пСпА и у 91% при ПсА, тазобедренного и плечевого суставов - у 26,7% при ПсА, 33,9% при аксСпА, 44,3% при пСпА [76,p. 1450]. Артрит при СпА обычно неэрозивный и считается вторичным по отношению к энтезиту [77].

Энтезит входит в классификационные критерии ASAS (2011) для пСпА [78], а специфичность энтезита ахиллова сухожилия составляет около 90% для СпА [47,p. 535]. Считается, что энтезит является патогенетически главным, первичным поражением при СпА [79] и ассоциируется с более высокой активностью заболевания, снижением качества жизни и неблагоприятным функциональным прогнозом [80]. Исходом энтезита может быть оссификация энтезиса с формированием энтезофитов [79,с. 32]. По результатам исследования *ASAS-PerSpA* энтезит регистрировался у 44% пациентов [76,p. 1450], в когорте *ASAS-COMOSPA* – у 37,8% пациентов с СпА [81]. Наиболее распространенными локализациями энтезита при аксСпА и пСпА являются остистые отростки поясничных и грудных позвонков и место прикрепления ахиллова сухожилия [82]. В другом исследовании сообщалось, что наиболее распространенными локализациями энтезита при аксСпА были ахиллово сухожилие, большой вертел и подошвенная фасция без упоминания поясничного энтезита. Энтезит встречался чаще у женщин, чем у мужчин [83].

Дактилит – теносиновит сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрит межфаланговых суставов пальцев [1,p. 6]. Специфичность дактилита при СпА составляет 96% [47,p. 535]. Он регистрируется у 15% пациентов пациентов [81,p. 211]. В когорте ESPeranza дактилит встречался у 9,5% пациентов с ранним СпА**,** и его наличие ассоциировалось с ПА, энтезитом и псориазом [84]. Наличие дактилита рассматривается как маркер более высокой активности и тяжёлого течения заболевания, что влияет на выбор терапевтической тактики, включая раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов [85].

Внесклетные проявления СпА

Наличие специфических внесуставных проявлений СпА (таблица 1) увеличивает вероятность диагноза СпА у пациентов с поражением ОДА [86], влияет на прогноз, качество жизни, трудоспособность и объём медицинских затрат

[87,88], а их характер и выраженность определяют выбор терапевтической стратегии [89].

Острый передний увеит (ОПУ) был выявлен у 33% пациентов СпА, при этом встречается с разной частотой в зависимости от подтипа СпА, а также в зависимости от наличия HLA-B27 и длительности болезни [90]. Общая распространенность увеита выше при аксСпА (23,0% против 15,9% при нр-аксСпА) [75,p. 196]. ОПУ чаще встречается у мужчин [91] и, как правило, развивается в возрасте 30–40 лет [90,p. 846]. Zeboulon N et al. показали более высокую распространённость увеита у HLA-B27-позитивных пациентов [92], однако эти данные не были подтверждены мета-анализом Stolwijk et al. [93]. ОПУ при СпА не всегда коррелирует с активностью аксиального процесса, может предшествовать суставным проявлениям и при наличии HLA-B27 чаще характеризуется односторонним рецидивирующим течением [94]. ОПУ обычно хорошо поддаётся локальной терапии, однако в ряде случаев может иметь тяжёлое, резистентное к лечению течение [47,p. 535]. HLA-B27-ассоциированный увеит обычно имеет более благоприятный прогноз [94,p. 177].

Таблица 1 - Внесуставные проявления спондилоартритов

Пораженная система	Патология
1	2
Кожа и слизистые оболочки	Псориаз кожи при ПсА[a]; изменения ногтей: ямочки, бороздчатость, гиперкератоз и онихолизис при ПсА[a]; язвы в полости рта (РеА, ВЗК – ассоцированный СпА); бленнорагическая кератодермия, циркулярный баланит (РеА, преимущественно при хламидийной этиологии) [b]; узловатая эритема, гангренозная пиодермия (ВЗК – ассоцированный СпА)[a].
Орган зрения	Рецидивирующий увеит (преимущественно передний), кератит, конъюнктивит
Желудочно-кишечный тракт	Язвенный колит, болезнь Крона (ВЗК – ассоцированный СпА) [b]; инфекционный или стерильный илеит/колит (РеА)[a]; микроскопический колит (АС)
Мочевыделительная система	Простатит, инфекционный/стерильный уретрит, цервицит, цистит, сальпингит, вульвовагинит (РеА)[a]
Респираторная система	Легочный фиброз (верхушечные поля легких) (АС)[b]
Сердечно-сосудистая система	Аортит, дилатация корня аорты, аортальная регургитация, нарушения проводимости, дисфункция миокарда, перикардит
Нервная система	Атлантоаксиальный подвывих; синдром конского хвоста; окостенение задней продольной связки при спинальном стенозе
Костная система	Остеопороз

Продолжение таблицы 1

1	2
Почки	IgA-нефропатия; вторичный амилоидоз; камни из оксалата кальция (болезнь Крона)
Примечание - a - Чаще ассоциируется; b – Реже ассоциируется Источник [86,p. 271]	

Доказано, что у пациентов со СпА с субклиническим воспалением кишечника со временем может развиться ВЗК. Когортные исследования и мета-анализы демонстрируют пожизненный риск ВЗК у пациентов со СпА от 4 до 7% [47,p. 535]. Популяционное когортное исследование с участием 4101 пациента с акс-СпА показало, что у 4% был ранее поставлен диагноз ВЗК, а частота диагностики ВЗК выросла до 7,5% к концу 20-летнего наблюдения [95].У 60-70% пациентов с различными формами СпА наблюдается хроническое воспаление кишечника, которое чаще выявляется только при эндоскопии [96,97].

Псориаз определяется примерно у 10-30% пациентов с СпА [98]. Наличие псориаза при СпА ассоциируется с более выраженными периферическими проявлениями, более высокими показателями активности по АС (BASDAI) и более частым применением терапии по сравнению с пациентами без псориаза [99].

Положительный семейный анамнез (наличие у родственников первой или второй степени родства одного или нескольких заболеваний из спектра СпА (акс-СпА, псориаз, РеА, передний увеит, ВЗК) выявляется у 15-49% с СпА [100], что подтверждает значимую роль генетических факторов [101]. По данным многоцентрового исследования ASAS-PerSpA, положительный семейный анамнез имеет наибольшую диагностическую значимость при аксСпА и ассоциирован с HLA-B27 в большинстве регионов, за исключением Ближнего Востока и Северной Африки, что связывают с меньшей распространённостью HLA-B27 и высокой долей HLA-B27-негативного СпА на этих территориях [102]. Однако HLA-B27 не является достаточным условием развития СпА [103], а вклад семейного анамнеза варьируется в зависимости от популяции [104,105].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются терапией первой линии при аксСпА благодаря выраженному влиянию на ключевые клинические симптомы, прежде всего боль в спине и утреннюю скованность, что подтверждено клиническими исследованиями [106].В классификационных критериях используется стандартное определение хорошего ответа на НПВП: существенное уменьшение или полное купирование боли в спине в течение 24–48 часов после приёма НПВП в полной терапевтической дозе. Такой эффект рассматривается как характерный признак воспалительной боли в спине и отражает высокую вероятность воспалительного генеза симптомов, ассоциированных с акс-СпА [13,p. 777].

Таким образом, ВБС обладает высокой чувствительностью как скрининговый симптом, однако низкая специфичность и её встречаемость при разных формах СпА и других хронических воспалительных заболеваниях ограничивают её

самостоятельную диагностическую ценность. У части пациентов первыми проявлениями являются периферический артрит, энтезит или дактилит. Внесуставные проявления могут предшествовать поражению позвоночника или развиваться независимо от него. Такая вариабельность клинического дебюта затрудняет раннее распознавание заболевания и приводит к маршрутизации пациентов к врачам разных специальностей. Гетерогенность фенотипов, отсутствие патогномоничных симптомов и перекрытие с другими заболеваниями ОДА формируют высокий риск как гиподиагностики, так и гипердиагностики на ранних стадиях.

1.3 Современные подходы к диагностике спондилоартритов

1.3.1 Диагностические и классификационные критерии спондилоартритов

Во второй половине XX века накопление знаний об этиологии, патогенезе и клиническом полиморфизме СпА привело к необходимости создания формализованных диагностических критериев, которые могли бы обеспечить единообразие идентификации заболевания в популяционных исследованиях и клинической практике. Диагностические критерии используются в следующих целях: 1) создание однородной популяция пациентов, что позволяет проводить сопоставления между группами пациентов, проходящих лечение в различных центрах или с различными видами лечения, и 2) улучшение ранней диагностики болезни. Не исключено, что обе цели не могут быть достигнуты с помощью одного набора критериев [107].

Римские критерии АС (1963) основывались на клинических признаках и рентгенологически подтверждённом сакроилиите. Их чувствительность на ранних стадиях была низкой [108]. Нью-йоркские критерии (1966) повысили специфичность диагностики за счёт ужесточения рентгенологических требований [109], но ещё больше снизили чувствительность, что делало их непригодными для раннего выявления заболевания [110].

В 1970–1980-е годы расширение представлений о спектре СпА и выявление ассоциации с HLA-B27 привели к разработке критериев Европейской группы по изучению СпА, которые впервые включили ВБС, периферические проявления и ассоциированные заболевания [70,p. 1218]. Тем не менее, зависимость от данных рентгенографии ограничивала их диагностическую ценность на ранних этапах. Критерии Amor (1990) предложили балльную систему с учётом клинических признаков, генетического компонента (HLA-B27, семейного анамнеза) и ответа на НПВП. Несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности, они не учитывали результаты МРТ и были сложны для рутинного применения [111].

Революционный шаг был сделан внедрением МРТ как метода визуализации активного воспаления КПС и позвоночника, а также включением иммуногенетического маркёра HLA-B27 в алгоритмы, что было реализовано в классификационных критериях ASAS для аксиального СпА (2009) и для периферического СпА (2011) [14,p. 317].

Критерии ASAS 2009 г. позволили впервые классифицировать нерентгенографический аксСпА за счёт включения МРТ КПС для выявления сакроилиита и иммуногенетического маркёра HLA-B27 [35,p. 128], что привело к улучшению диагностики: после внедрения критериев ASAS доля пациентов с аксСпА, направленных к ревматологу, выросла с 3% до 21% [112]. Они применимы у пациентов с ХБС продолжительностью более 3 месяцев с дебютом до 45 лет даже при отсутствии рентгенологических изменений, что расширило возможности ранней классификации аксСпА [13]. Введение ASAS-критериев способствовало признанию нр-аксСпА и стало основанием для одобрения терапии ингибиторами ФНО-α [113].

Периферический спондилоартрит остаётся менее изученной формой СпА [114]. Критерии ASAS (2011) продемонстрировали чувствительность 77,8% и специфичность 82% [78,p. 25]. В исследовании ASAS-PerSpA пСпА составил 31,5% всех случаев СпА и характеризовался высокой частотой периферического артрита (86%), синовита (76%), энтезита (57%) [114,p. 101].

1.3.2 Лабораторная диагностика спондилоартритов

HLA-B27 – аллель антигена гистосовместимости (MHC I), сильно ассоциированного с СпА, который вносит вклад примерно в 30% наследуемости АС. Однако наличие позитивного аллеля HLA-B27 не является обязательным фактором для развития СпА [115]. HLA-B27 обнаруживается у 90% пациентов с АС, 70% пациентов с РеА, 40-82,5% пациентов с острым передним увеитом, 60-70% больных с псориатическим спондилитом, 25% больных с ПсА преимущественно с периферическими проявлениями, а также у 70% пациентов с ВЗК-ассоциированным спондилитом [116,117]. Около 60-90% пациентов с аксиальным СпА во всем мире являются носителями HLA B27 [16,p. 19]. Распространенность носительства HLA-B27 в европеоидной популяции доходит до 8**%**, а в странах Ближнего Востока варьирует от 0,3% до 6,8% в зависимости от страны [118].

С-реактивный белок - наряду с повышенной СОЭ ключевой биомаркер активности воспаления при акс-СпА. Повышенный уровень СРБ обладает умеренной чувствительностью (50%) и высокой специфичностью (80%) [119,120] и включён в критерии ASAS [13,p. 777]. Мета-анализы показывают, что исходные уровни СРБ и СОЭ предсказывают рентгенологическое прогрессирование поражения позвоночника, а пациенты с повышенным СРБ лучше отвечают на терапию ингибиторами ФНО-α и ИЛ-17 [121].

1.3.3 Инструментальные методы исследования спондилоартритов

Рентгенография считается полезным методом скрининга на сакроилиит. В 1966 г. были разработаны Нью-Йоркские критерии диагностики СпА, там же впервые описаны градация рентгенологических изменений при сакроилиите [109,p. 456]. Рентгенологическим требованием для верификации диагноза СпА является двусторонний сакроилиит 2–4 степени или односторонний 3–4 степени [109,p. 456]. Основными рентгенологическими признаками сакроилиита явля-

ются эрозии костей, изменения суставной щели, субхондральный склероз и анкилоз [122], однако явные рентгенологические изменения становятся заметны только через 5 лет активности заболевания [123]. Для дифференциальной диагностики приоритет должен отдаваться МРТ, поскольку, согласно исследованиям, до 40% случаев сакроилиита неправильно диагностируются с помощью рентгенографии [124]. Таким образом, она малоинформативна для раннего выявления заболевания [73,p. 271].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) всё чаще используется у пациентов с СпА для диагностики и мониторинга активности заболевания (переход от острого к хроническому) [125]. В 2009 году группа ASAS согласовала и утвердила чёткие МРТ-критерии активного сакроилиита при СпА, главным из которых является отёк костного мозга (остеит) [126]. МРТ-признаки сакроилиита можно разделить на изменения, характерные для острого (активного), хронического и обострения на фоне хронической стадии [73,p. 271].

Активные воспалительные поражения КПС с явно выраженным отеком костного мозга/остеитом, указывающим на сакроилиит, связанный со СпА, включают в себя следующие. Активные воспалительные изменения, выявляемые на STIR и T1 с контрастированием гадолинием:
– отёк костного мозга (остеит), капсулит, синовит и энтезит; хронические воспалительные изменения, как правило, определяемые на T1-взвешенных изображениях, – склероз, эрозии, жировая инфильтрация костного мозга и формирование костных мостиков или анкилоза [126,p. 1520]. При остром или хроническом сакроилиите может наблюдаться субхондральный отёк костного мозга на фоне субхондрального отложения жира и других признаков хронического сакроилиита [73,p. 271].

1.4 Проблемы диагностики спондилоартритов

1.4.1 Причины задержки постановки диагноза

Поздняя диагностика СпА носит системный характер и ассоциируется с более высокой активностью заболевания, ухудшением качества жизни и функционального статуса, прогрессированием структурных изменений, снижением эффективности терапии, повышенным риском утраты трудоспособности и ростом прямых и косвенных затрат на здравоохранение [127]. По данным мета-анализа 2021 г. средняя задержка диагностики аксиального СпА составляет 6,7 г. (95% ДИ 6,2-7,2) [51,p. 1620]. Существует несколько причин поздней диагностики СпА.

Структурно-методологические причины

Длительное время диагностика СпА основывалась на рентгенологических критериях. Однако формирование достоверного рентгенологического сакроилиита запаздывает [12,p. 1939]: изменения на рентгенограммах выявляются через 5 лет от начала заболевания в 36% случаев, а позже 10 лет – в 59%. Средний срок

появления рентгенологического сакроилиита составляет 9±6 лет, поражения позвоночника - 11±6 лет [128]. Это объективно ограничивает раннюю верификацию заболевания.

Введение критериев ASAS (2009, 2011) сократило сроки диагностики, однако задержка сохраняется в пределах 2–6 лет [12,p. 1939]. Ограничениями данных критериев являются узкий возрастной диапазон (моложе 45 лет для аксСпА), недостаточная детализация периферических форм и неприменимость при выраженном смешанном фенотипе. Около 5–7% пациентов, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям, не классифицируются по ASAS как имеющие аксСпА [116,p. 1545].

Ограниченная доступность МРТ и вариабельность её интерпретации являются одной из причин, по которым внедрение критериев ASAS не привело к немедленному существенному сокращению сроков диагностики [12,p. 1939]. Хотя МРТ позволяет выявлять активное воспаление КПС (отёк костного мозга/остеит) до появления рентгенологических изменений [126,p. 1520], ограниченный доступ и различия в трактовке результатов (качество изображений, критерии «типичности» воспаления) затрудняют её широкое применение в практике [122,p. 170]. Имеет значение и отсутствие патогномоничных лабораторных маркёров [120,p. 139].

Клинические причины поздней диагностики спондилоартритов

Клинический полиморфизм и слабая выраженность симптомов в дебюте затрудняют распознавание заболевания [129]. Ранние проявления аксСпА нередко имитируют механическую боль в спине и протекают без типичных внеаксиальных признаков, что приводит к их недооценке на уровне первичного звена и задержке направления к ревматологу [12,p. 1939]. В то же время, у части пациентов в дебюте преобладают внеаксиальные проявления (псориаз, ВЗК, увеит) при минимальной или отсутствующей аксиальной симптоматике, что также может затруднять своевременное выявление аксСпА [91,p. 83]. Суставной синдром варьирует от транзиторных асимметричных моно- или олигоартритов нижних конечностей до нестойких полиартритов мелких суставов; аксиальные и внесуставные симптомы могут присоединяться позднее или носить интермиттирующий характер [130]. Периферические формы, включая ПсА, характеризуются гетерогенностью, при этом СРБ и СОЭ остаются нормальными у значительной части пациентов [131].

Дополнительные трудности создаёт сходство с другими заболеваниями, включая инфекционные процессы. В эндемичных по бруцеллёзу регионах полиморфизм костно-суставных проявлений ХБР (одно- или двусторонний сакроилиит, периферический артрит, энтезиты, дактилит и редкие внесуставные проявления) может имитировать ранний СпА у лиц до 45 лет, затрудняя дифференциальную диагностику и задерживая адекватное лечение [30,p. 1873].

Организационные и поведенческие причины

Задержка направления к ревматологу пациентов с СпА отражает недостаточную осведомлённость врачей первичного звена. В российских исследованиях

62% пациентов с АС длительно наблюдались с диагнозом «остеохондроз» позвоночника [132]. По данным опроса только 5% врачей первичного звена были полностью осведомлены о симптомах ВБС и других критериях диагностики СпА [133]. Это приводит к задержкам диагностики, обусловленным несвоевременной или отсутствующей маршрутизацией пациента к специалисту-ревматологу [12,p. 1939]. По данным зарубежных исследований, заболевание диагностируется ревматологом лишь у 37% пациентов; остальные выявляются в других звеньях системы здравоохранения [134]. Медианное время от дебюта симптомов до направления к ревматологу составляет 4,87 года (1,42–10,23) и еще больше у женщин [135].

Поздняя обращаемость пациентов также способствует диагностической задержке. Недооценка симптомов, низкая информированность и поведенческие факторы [136], включая недостаточное доверие к официальной медицине, приводят к отсрочке обращения за специализированной помощью [129,с. 474].

Таким образом, поздняя диагностика СпА обусловлена сочетанием ограничений существующих критериев, клинической гетерогенности заболевания и организационных факторов здравоохранения. В эндемичных по инфекциям регионах дополнительным осложняющим фактором выступает клинико-инструментальное сходство СпА с ХБР, что требует разработки более точных дифференциально-диагностических подходов.

1.4.2 Ограничения ASAS критериев в ранней диагностике спондилоартритов

Несмотря на внедрение обновлённых классификационных критериев, ранняя диагностика СпА на их основе остаётся затруднённой по ряду объективных причин [112,p. 639]. Во-первых, критерии ASAS разрабатывались преимущественно как классификационные и валидировались на когортах пациентов с развернутой картиной заболевания, что снижает их чувствительность в дебюте болезни [128,p. 1109]. Во-вторых, как указывалось выше, клинические проявления на ранних этапах заболевания отличаются неспецифичностью и вариабельностью, включая ХБС, транзиторные периферические артриты и стертые внеаксиальные проявления, что затрудняет их интерпретацию [14,p. 317]. В-третьих, гетерогенность фенотипов СпА и различия между его подтипами приводят к тому, что единые критерии не в полной мере отражают индивидуальные особенности течения болезни. Наконец, в эндемичных по инфекциям регионах наличие заболеваний, схожих по клинико-инструментальным данным (в частности, хронического бруцеллёза) снижает специфичность критериев и увеличивает риск диагностических ошибок [30,p. 1873].

Полиморфизм клинических проявлений СпА снижает точность критериев ASAS, поскольку признаки учитываются без взвешивания их различной прогностической значимости. Так, у пациента с ВБС, HLA-B27 и повышенным уровнем СРБ положительное отношение правдоподобия (LR+) составляет 70, тогда как у пациента с HLA-B27, сакроилиитом на МРТ и острым увеитом LR+ достигает

1314 [60,p. 1000]. Использование критериев ASAS вне исследовательского контекста ограничено, поскольку они не учитывают взаимосвязь и различную прогностическую значимость отдельных признаков. Считается, что их модификация с взвешиванием параметров может повысить специфичность и дифференциальную точность [134,p. 625]. Поэтому клинической практике диагноз должен базироваться на комплексной оценке анамнеза, клинических проявлений, лабораторных данных и визуализации с учётом экспертного суждения [1,p. 6].

Эффективность критериев ASAS определяется распространённостью HLA-B27, интерпретацией МРТ и клиническим контекстом, что может приводить к гипердиагностике при высокой частоте HLA-B27 и неспецифических МРТ-изменениях либо к гиподиагностике при полиморфном дебюте и недостаточной оценке внеаксиальных проявлений [14,p. 317].

1.4.2.1 МРТ в ранней диагностике аксиального спондилоартрита: диагностические возможности и ограничения специфичности

Согласно действующему определению ASAS, минимальные признаки отёка костного мозга (остеит) в субхондральных отделах подвздошной кости и крестца могут интерпретироваться как сакроилиит [137]. Однако данный феномен не является патогномоничным, поскольку аналогичные МРТ-признаки выявляются при механической перегрузке, дегенеративных изменениях, беременности, интенсивной физической активности, а также при инфекционных поражениях ОДА, включая бруцеллёз и туберкулёз [138]. Показано, что включение данных МРТ изменяло экспертное заключение в 21% случаев, что указывает на зависимость классификации от интерпретации визуализации и на риск ложноположительных решений в популяциях с низкой распространённостью аксСпА [139]. Кроме того, исследование показало, что только около 60% пациентов с нр-аксСпА прогрессируют до аксСпА в течение 10-летнего периода [140]. Дополнительным ограничением является вариабельность трактовки МРТ-находок между специалистами. Изолированное выявление отёка костного мозга без клинической корреляции не обладает достаточной диагностической ценностью [122,p. 170].

1.4.2.2 Ограничения лабораторной диагностики спондилоартритов

Не существует «золотого» специфического серологического маркёра СпА, менее 5% HLA-B27-положительных лиц в общей популяции заболевают АС [141]. Наличие аллеля HLA-B27 не является обязательным для развития СпА, хотя тесно связано с развитием заболевания [142] и обнаруживается у 90% пациентов с АС [117,с. 169]. Положительный HLA-B27 увеличивает вероятность СпА, однако при высокой распространённости в популяции его специфичность снижается. В регионах с высокой частотой HLA-B27 применение критериев ASAS сопровождается ростом выявляемости СпА среди пациентов с ХБС [143]. В Казахстане распространённость носительства HLA-B27 составляет около 7,5% [144], тогда как в странах Ближнего Востока варьирует от 0,3% (Оман) до 6,8% (Турция) [118,p. 280], что влияет на риск гипердиагностики.

С-реактивный белок входит в перечень признаков СпА в критериях ASAS. Повышение уровня СРБ коррелирует с активностью заболевания и риском рентгенологического прогрессирования [120,p. 139]. Несмотря на относительно высокую специфичность (80%) [119,p. 1168], чувствительность этих показателей низкая: повышение СРБ отмечается у 50–60% пациентов с рентгенологически подтверждённым аксСпА и у 30–40% пациентов с нр-аксСпА [98,p. 717]. Вместе с тем, у значительной доли пациентов с аксиальным СпА уровень СРБ остаётся в пределах нормы, особенно на ранних стадиях заболевания [131,p. 12]. Это ограничивает чувствительность показателя и делает невозможным исключение диагноза при нормальных значениях.

Таким образом, ни HLA-B27, ни СРБ не обладают достаточной специфичностью и универсальностью для самостоятельной диагностики СпА. Их интерпретация требует интеграции с клиническими проявлениями, данными визуализации и эпидемиологическим контекстом, особенно в популяциях с высокой частотой носительства HLA-B27 и инфекционной эндемичностью.

1.4.3 Ограничения применения критериев ASAS в эндемичных по бруцеллезу регионах

В эндемичных по бруцеллёзу регионах специфичность критериев ASAS снижается вследствие фенотипического и инструментального перекрытия ХБР и СпА [145].

Клиническое перекрытие диагностически значимых признаков

ХБР сопровождается сакроилиитом и спондилитом; в ряде исследований признаки сакроилиита выявлялись у 80% пациентов ХБР с поражением ОДА [146], а поражение позвоночника и боль в спине отмечались примерно у половины пациентов [147,148]. Периферический артрит при бруцеллёзе встречается у 14–26% пациентов [149,150] и может протекать как асимметричный олигоартрит крупных суставов [151]. Дополнительно описаны энтезопатии, тендовагиниты, бурситы и периоститы, что формирует картину, сходную с периферическим вариантом СпА [152]. Внесуставные признаки также перекрываются. Частота увеита при ХБР сопоставима со СпА, однако фенотип различается: при СпА типичен острый передний увеит, тогда как при ХБР чаще описываются задний увеит, хориоретинит и панувеит [153]. Без фенотипической детализации поражение глаз может быть ошибочно интерпретировано как критерий СпА. Таким образом, ключевые клинические элементы алгоритма ASAS могут быть ошибочно реализованы и при инфекционном процессе.

Лабораторно-инструментальное перекрытие

Критерии ASAS допускают классификацию СпА при наличии отёка костного мозга в КПС. Однако инфекционный сакроилиит при бруцеллёзе сопровождается аналогичными МРТ признаками (остеит, субхондральные изменения и др.), что затрудняет разграничение аутоиммунного и инфекционного воспаления [29,p. 241]. Хотя HLA-B27 является ключевым компонентом клинической ветви ASAS, его роль при бруцеллёзе не подтверждена; единичные исследования де-

монстрируют возможную ассоциацию с поражением ОДА [154], однако устойчивой связи не установлено. Позитивность HLA-B27 при сочетании с ХБР может имитировать дебют СпА, особенно при поражении позвоночника и КПС, асимметричном олигоартрите и отрицательном РФ. В Казахстане распространённость HLA-B27 достигает 7,5% [144,p. 136], что дополнительно снижает его специфичность и увеличивает риск гипердиагностики СпА.

Таким образом, критерии ASAS разрабатывались без учёта эндемичных инфекционных заболеваний, что в регионах с высокой распространённостью бруцеллёза приводит к снижению их специфичности и увеличению риска гипердиагностики СпА. Их применение требует обязательного учёта эпидемиологического анамнеза, серологической верификации инфекции и оценки клинической динамики на фоне антибактериальной терапии.

1.5 Актуальность и клинико-эпидемиологическое значение хронического бруцеллёза

Бруцеллез – одна из зоонозных инфекций, возбудителем которой является грамотрицательная внутриклеточная бактерия из рода *Brucella spp.,* которая может длительно персистировать в лимфатических узлах, костном мозге и селезенке хозяина [17,p. 108]. Инфекция характеризуется гранулематозным воспалением и полиорганным поражением; клинический спектр варьируется от острого лихорадочного состояния до хронических форм с поражением ОДА, нервной системы и психоневрологическими нарушениями [155]. Летальность при заболевании остаётся низкой (<1%), однако хроническое течение сопровождается высокой частотой функциональных нарушений и инвалидизации [156].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в 170 странах мира регистрируется более 500 тысяч новых случаев бруцеллёза [22,p. 91]. Согласно новым исследованиям, глобальная ежегодная заболеваемость составила 1,6–2,1 млн. новых случаев [23,p. 1789], при этом реальная заболеваемость в эндемичных регионах может превышать официальную статистику в 10–25 раз вследствие низкого уровня диагностики и недоучёта хронических форм [24,с. 36]. Согласно данным глобальной карты распространения бруцеллёзной инфекции, в странах Восточной Европы заболеваемость составляет 21–64 случая на 1 млн населения (до 148 – в Северной Македонии), тогда как в странах Центральной Азии показатели значительно выше: 116 на 1 млн в Казахстане, 211 – в Таджикистане и 362 – в Кыргызстане [157].

Республика Казахстан входит в число стран с устойчиво высоким уровнем заболеваемости [22,p. 91] и остается в числе наиболее неблагополучных территорией в Содружестве Независимых Государств (СНГ) [152,с. 354] как по уровню заболеваемости населения, так и по распространённости инфекции среди сельскохозяйственных животных [158]. Согласно монографии проф. К.Б. Курмановой, заболеваемость населения бруцеллезом в Республике Казахстан превышает в 6-8 раз средний уровень заболеваемости стран, входящих в СНГ [152,с. 354]. В стране заболеваемость в разные годы варьировалась от 23,9 до 2,8 на 100

000 населения при выраженной региональной неоднородности и сохранении очагов с показателями более 100 случаев на 100 000 населения. Например, в 2013 г. эндемичных районах Южного Казахстана заболеваемость достигала 135,7 случаев на 100 000 населения [26,p. 3]. При этом сохраняется прямая связь между эпизоотической ситуацией среди мелкого рогатого скота и заболеваемостью человека [159].

Согласно официальным данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан, число впервые зарегистрированных случаев бруцеллёза в стране в 2015–2024 гг. колебалось от 1334 случаев (2015 г.) до 448 случаев (2021 г.), с последующим ростом до 693 случаев в 2023 году и 564 случаев в 2024 году. За 10 месяцев 2025 года было зарегистрировано 542 новых случая [160]. В 93,6% случаях больные бруцеллезом выявлены в благополучных хозяйствах или населенных пунктах [161]. Это подтверждает тот факт, что официальные показатели не полностью отражают реальную эпидемиологическую ситуацию, поскольку заболеваемость бруцеллёзом у людей не всегда согласуется с данными ветеринарной статистики, а хронические формы заболевания часто остаются неучтёнными [152,с. 354]. Недоучёт связан со снижением обращаемости сельского населения, ограниченным охватом профилактических обследований работников животноводства и несовершенством лабораторной диагностики хронического бруцеллёза. В Казахстане основным источником инфицирования остаётся мелкий рогатый скот, тогда как роль крупного рогатого скота постепенно снижается; лишь в западных регионах их вклад в заражение людей сопоставим (43% и 50% соответственно) [162].

Заражение бруцеллёзом происходит при контакте с инфицированными животными или продуктами животноводства [163]. Профессиями с высоким риском заболевания являются животноводство и ветеринария [164]. В эндемичных странах основным путём передачи считается употребление непастеризованных молочных продуктов, тогда как в Казахстане преобладает контактный путь (79–86%), но постепенно начинает возрастать роль алиментарного пути, при котором заражаются лица, не имеющие отношения к животноводству и переработке продуктов животноводства [162,с. 122]. Отличительная особенность современного бруцеллеза – рост заболеваемости среди непрофессиональных групп населения. В эндемичных странах бруцеллез чаще встречается в возрастной группе 15–35 лет [147,p. 1-6].

Экономическое бремя заболевания включает прямые расходы системы здравоохранения, утрату трудоспособности и затраты на ветеринарно-санитарные мероприятия [165,166]. В исследовании, где случаи бруцеллёза сопоставлялись с контрольной группой по возрасту, полу и медицинскому учреждению, расходы на медицинскую помощь оказались выше на 57 долларов США до установления диагноза ($p<0,05$) и на 947 долларов США через год после постановки диагноза ($p<0,001$), что было связано с увеличением числа лабораторных исследований, диагностических процедур и более частыми обращениями в отделения неотложной помощи [156,p. 404]. Дополнительная экономическая нагрузка фор-

мируется за счёт противоэпизоотических мероприятий. В Казахстане на компенсацию уничтоженного инфицированного скота было направлено около 21 млн долларов США, а на лабораторное тестирование животных – 24 млн долларов США животных [159,p. 487].

ХБР характеризуется стёртым клиническим течением и отсутствием патогномоничных симптомов. Чувствительность стандартных микробиологических, серологических и молекулярных методов при хроническом течении ограничена, что затрудняет этиологическую верификацию [167,168]. Задержка диагностики более 30 дней увеличивает риск формирования очаговых форм инфекции; пациенты с поражениями ОДА нередко имеют симптомы в течение 6 и более месяцев до установления диагноза [169–171]. Поражение ОДА при ХБР включает ХБС, сакроилиит, периферический артрит и энтезитоподобные боли, что имитирует СпА и ревматоидный артрит [28,p. 368]. Диагностика ХБР затруднена скудностью проявлений интоксикационного синдрома и преобладанием очаговой симптоматики. Неспецифичность клинических проявлений приводит к частым диагностическим ошибкам, из-за чего бруцеллёз называют «болезнью ошибок» [172]. По данным С.А. Амиреева, первоначальные диагнозы были неверными у 33% пациентов с острым бруцеллёзом: у 12% диагностирована пневмония, у 7% – острая респираторная инфекция, часть больных получала лечение по поводу вирусного гепатита или острой ревматической лихорадки [162,с. 122].

Следует отметить, что ни центры по контролю и профилактике заболеваний, ни ВОЗ не предлагают единого, чёткого определения ХБР [173,174]. В ряде работ хроническим считают течение бруцеллеза более 52 недель [175] при титре агглютинации ≥1:160, при этом возможны ложноотрицательные результаты серологических тестов (микроагглютинационная реакция) [172,p. 12]. В мультицентровом исследовании серопозитивность составила 1,8% среди здорового населения и 6% в группе профессионального риска, тогда как клиническая диагностика регистрирует менее 10% случаев заболевания [176,177].

Таким образом, бруцеллёз остаётся значимой зоонозной инфекцией с высокой заболеваемостью в эндемичных регионах. В Казахстане это связано с неблагополучной эпизоотической ситуацией, доминированием мелкого рогатого скота и разнообразием путей передачи. Высокая распространённость бруцеллёза в эндемичных регионах, полиморфизм клинических проявлений и частое поражение ОДА формируют значительные диагностические трудности. ХБР может имитировать ранние формы СпА, что увеличивает риск диагностических ошибок и требует разработки обоснованных дифференциально-диагностических подходов для разграничения этих заболеваний.

1.5.1 Классификация и клинические проявления хронического бруцеллёза

Хроническое течение бруцеллёза описано ещё в 1930-х годах Эвансом, а позднее изучалось Дэвисом [178]. Spink et al. (1951) показали, что большинство пациентов выздоравливают в течение года после антибиотикотерапии, однако у части больных симптомы сохраняются [179,180]. Когда речь идет о хронических

формах бруцеллеза, на первый план выступают очаговые проявления (поражение отдельных органов, например, артрит, спондилит), в последующем – дегенеративно-дистрофические изменения (после артрита – артроз, остеохондроз) [152,с. 354]. По результатам крупного исследования, у 90% пациентов хроническим бруцеллезом имелись очаговые поражения [181]. Формирование очаговых и системных поражений определялось ответной воспалительной реакцией на циркулирующий возбудитель, местной воспалительной реакцией, аллергической перестройкой организма на эндотоксин с возможными аутоиммунными реакциями [152,с. 354].

Предложено несколько классификаций бруцеллёзной инфекции [182].Наиболее используемой и клинически адекватной классификацией бруцеллеза является классификация Н.Д. Беклемишева (1957). Автор выделял формы бруцеллёза по характеру течения и фазности процесса**:** латентный бруцеллез (первично- и вторично-); острый бруцеллез; подострый бруцеллез; первично- и вторично-хронический бруцеллез (де-, суб- и компенсация); остаточные явления после перенесенного бруцеллеза [183]. По длительности заболевания различают острый бруцеллёз (до 3 месяцев), подострый (до 6 месяцев), вторично-хронический (более 6 месяцев от дебюта заболевания) и первично-хронический, когда начало болезни установить не удаётся [152,с. 354]. Рецидивирующее течение наблюдается в 5–15% случаев; рецидивы чаще возникают в течение первых 6 месяцев после лечения и обычно протекают легче первичного эпизода [184].

Согласно классификации Н.Д. Беклемишева (1957), дополненной К.Б. Курмановой и А.К. Дуйсеновой (2002), ХБР подразделяется на первично-хронический и вторично-хронический (переход острого или подострого бруцеллёза в хроническую форму) [152,с. 354]. Выделяется также суперинфекция и эндогенная реинфекция, для которых характерно более тяжелое течение. В эндемичных регионах, по оценкам, до 40% случаев острого/подострого бруцеллёза могут переходить во вторично-хроническую форму [185]. Первично-хронический бруцеллез (ПХБ) характеризуется тем, что при хронически протекающем заболевании в анамнезе нет указаний на перенесенную острую фазу болезни. В эндемичной зоне число пациентов с ПХБ превалирует, отсутствие фазы острого заболевания еще в большей степени затрудняет его диагностику [152,с. 354].

Для эпидемиологического надзора за особо опасными инфекциями используются стандартные определения случая (СОС), разработанные CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США), включающие клинические, лабораторные и эпидемиологические критерии. Эти определения применяются для регистрации и сопоставления данных между территориями, однако они предназначены для эпидемиологического учета и не используются для принятия клинических решений при ведении пациента [174,p. 6]. Согласно стандартному определению случая бруцеллёза, выделяют три категории: подозрительный, вероятный и подтверждённый случай. Согласно дефиниции Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2025) подозрительный случай устанавливается при наличии характерной клинической картины, включающей волнообразную лихо-

радку и не менее двух симптомов инфекционного процесса, регламентированных СОС [174,p. 6]. Вероятный случай определяется при наличии клинических проявлений в сочетании либо с подтверждающими лабораторными данными, либо с положительным эпидемиологическим анамнезом (контакт с животными, употребление непастеризованных продуктов и др.). В клинической практике именно вероятный и подтверждённый случаи служат основанием для постановки диагноза ХБР и назначения терапии. Подтверждённый случай устанавливается при наличии клинических симптомов, эпидемиологического анамнеза и лабораторных доказательств инфекции. К последним относятся положительная реакция Хаддлсона, агглютинационная реакция Райта с титром ≥1:160, положительные результаты ИФА, ПЦР, а также реакции Кумбса, РСК и выявление клеток, связывающих антиген бруцеллезной специфичности [174,p. 6].

Отсутствие валидированных диагностических критериев ХБР ограничивает практическую применимость существующих классификаций, особенно при дифференциальной диагностике с хроническими иммуновоспалительными заболеваниями ОДА.

Клинические проявления хронического бруцеллёза

Хронический бруцеллёз представляет собой длительно протекающее инфекционно-аллергическое заболевание, характеризующееся выраженным полиморфизмом клинических проявлений и склонностью к рецидивирующему течению [152,с. 354]. Клиническая картина формируется за счёт сочетания инфекционных симптомов и очаговых поражений различных органов и систем, среди которых ведущая роль принадлежит ОДА, нервной и репродуктивной системам [21,p. 95].

Хроническое течение бруцеллёза патоморфологически характеризуется образованием инфекционно-аллергических гранулём, развитием очаговых экссудативно-пролиферативных процессов в период обострений болезни и последующими рубцовыми и склеротическими изменениями в органах и тканях. В патологический процесс при хроническом бруцеллёзе могут вовлекаться любые органы и в любых сочетаниях [152,с. 354], приводя к артриту, орхиту, гепатиту, энцефаломиелиту, эндокардиту [186,187].

Место для ввода текста.Признаки инфекции при ХБР включают рецидивирующую лихорадку, озноб, снижение аппетита, потливость, слабость, утомляемость, потерю массы тела, артралгию, миалгию, лимфаденопатию и гепатоспленомегалию [188]. Для заболевания характерна волнообразная лихорадка, сопровождающаяся ознобом, потливостью и мышечно-скелетной болью. Ночные поты могут быть настолько выраженными, что требуют смены одежды и постельного белья [189]. По результатам мета-анализа 68 исследований, включавшего 12 842 пациента, наиболее частыми симптомами бруцеллёзной инфекции являлись лихорадка (87%), утомляемость (63%), артралгии (62%) и миалгии (56%) [190].

Руднев Г.П. (1966 г.), исходя из полиморфизма клинической картины, предложил клиническую классификацию ХБР, предоставленную в таблице 2.

Таблица 2 - Клинические формы хронического бруцеллеза по Н.П.Рудневу

Клинические формы	Проявления
Висцеральная форма:	
Сердечно-сосудистая	миокардит, эндокардит
Гепатолиенальная	гепатит, редко абсцессы печени и селезенки
Легочная	фарингит, бронхит, пневмонии
Костно-суставная система, в том числе с поражением мягких тканей - Поражение суставов: - Поражение костей; - Поражение мягкого скелета; - Комбинированная.	артриты, бурситы, тендовагиниты, периоститы, перихондриты, целлюлиты, фиброзиты, редко эпидуральный абсцесс
Нервная форма (нейробруцеллез): - Поражение периферической нервной системы; - Поражение центральной нервной системы; - Психобруцеллёз.	невриты, полиневриты, радикулиты, редко миелиты, энцефалит и менингит, неврит слухового нерва
Урогенитальная	орхиты, эпидидимиты, сальпингит, оофорит эндометрит, спонтанные аборты, бесплодие
Комбинированная форма	сочетанные проявления со стороны различных органов и систем
Хронический микст-бруцеллёз	бруцеллёз и малярия, бруцеллёз и туберкулёз, бруцеллёз и сифилис.
Редкие формы	
- Поражение глаз	ириты, хориоретиниты, кератиты, атрофия зрительного нерва
- Поражение молочных желез	мастит
Примечание – Источник [191]	

Неврологические проявления

Для ХБР характерно поражение центральной, периферической и вегетативной нервной системы, объединяемое термином нейробруцеллёз [192]. При этом поражения могут быть как органические, так и функциональные, диффузные и локализованные, в разных сочетаниях в виде синдромов от непродолжительных и мигрирующих невралгий до тяжелых менингоэнцефаломиелитов, угрожающих жизни больного или приводящих к инвалидности [152,с. 354]. Причем, их симптоматика не имеет отличительных особенностей и может симулировать самые разнообразные заболевания нервной системы [152,с. 354]. Частота нейробруцеллеза варьируется от 5 до 41%, однако в большинстве исследований не превышает 10% [193]. Нейробруцеллёз условно подразделяют на три формы: острый менингит/менингоэнцефалит, хроническое центральное поражение (менингоэнцефалит, миелит, мозжечковые нарушения) и хроническую периферическую форму с преимущественным поражением корешков и развитием полирадикулоневропатии [194]. По данным современных исследований, поражение спинного мозга отмечается у 66,7% пациентов, черепно-мозговых нервов – у 61,9%, деми-

елинизирующие изменения – у 28,6%, менингит – у 28,6%. Среди поражения черепно-мозговых нервов наиболее часто поражается преддверно-улитковый нерв (69,2%), реже зрительный и глазодвигательный нервы (по 15,4%) [194,p. 485]. Снижение слуха выявляется у половины пациентов [195].

Поражение периферической нервной системы выявляется примерно у 7% пациентов с нейробруцеллёзом и проявляется невритами, плекситами, радикулитами и компрессионно-ишемическими нейропатиями [196]. Полирадикулоневропатия может протекать остро или хронически и иногда клинически напоминает синдром Гийен–Барре [193,p. 567].

Согласно Международной классификации болезней Десятого пересмотра, нейроциркулярная астения (код по МКБ-10 F48.0) определяется как функциональное расстройство вегетативной нервной системы, регулирующей деятельность внутренних органов и сосудистого тонуса. Клинически проявляется головной болью, кардиалгией, лабильностью пульса и артериального давления, нарушением ортостатических реакций, изменением вегетативных рефлексов (в том числе рефлекса Ашнера), а также расстройствами кожной вегетативной регуляции (изменение дермографизма, акроцианоз, гипергидроз или сухость кожи). Характерны тремор конечностей, нарушения трофики кожи и её придатков, а также функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, включая синдром раздражённого кишечника и другие. В комплексе с неврастенией развивается ипохондрическое расстройство, проявляющееся постоянным беспокойством о своем здоровье [152,с. 354]. Нейробруцеллёз может сопровождаться проявлениями аффективного расстройства (депрессия, тревожность, эмоциальная лабильность, нарушения памяти, бессонница, возбуждение, психоз, изменения личности, эйфория), которые обычно регрессируют на фоне антибактериальной терапии и редко требуют назначения антипсихотиков [197,198]. Описаны также случаи острого психоза как дебюта бруцеллеза [199].

Диагностика нейробруцеллеза основывается на наличии неврологической симптоматики, системных проявлений инфекции (лихорадка, озноб, потливость, похудение и другие) и воспалительных изменений ликвора (лимфоцитарный плеоцитоз и повышение белка в ликворе), положительных бактериологических или серологических тестов. Имеют значение клиническое улучшение на фоне антибактериальной терапии и исключение альтернативных диагнозов [197,p. 506]. Хотя культуральное исследование считается «золотым стандартом», его чувствительность остаётся низкой [194,p. 485]: положительный посев крови выявляется у 28% пациентов, ликвора - у 14% [200].

Поражения глаз (окулярный бруцеллез)

Окулярные проявления бруцеллёза выявляются у 14,5–26% пациентов и наиболее часто представлены увеитом (передним, средним или задним), который составляет около 52% всех офтальмологических поражений [201,202]. Часто выявлялся гранулематозный задний увеит (40%) и панувеит (17%) [153,p. 1338]. Однако в одном когортном исследовании наиболее часто наблюдались передний увеит (41%) и хориоидит (32%), реже - панувеит, отёк диска зрительного нерва и кровоизлияния в сетчатку (по 9%) [203]. Большинство офтальмологических

проявлений регистрировалось при ХБР (59%), тогда как передний увеит чаще отмечался в острой стадии заболевания [203,p. 598]. Кроме увеита при ХБР также встречаются невропатия зрительного нерва (59,6%), конъюктивит (17,6%), эписклерит (2,1%), дакриоаденит (1,4%), эндофтальмит и кератит [204–207].

Поражения сердечно-сосудистой системы

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) при бруцеллёзе встречается относительно редко, однако может проявляться эндокардитом, миокардитом, перикардитом, эндартериитом, а также тромбозами и васкулитами [208,209]. Частота кардиальных осложнений обычно не превышает 2%, но в эндемичных регионах может достигать 7–10% [208,p. 9473]. Наиболее тяжёлым проявлением является бруцеллёзный эндокардит, который ассоциирован более чем с 80% летальных исходов заболевания [210]. Описаны также случаи бруцеллёзного аортита и эндартериита, преимущественно поражающих аорту и крупные артерии и нередко протекающих без выраженных признаков системной инфекции, таких как лихорадка и лейкоцитоз [211]. Развитие этих осложнений связывают с длительной внутриклеточной персистенцией *Brucella* в макрофагах, обеспечивающей хроническое малосимптомное течение инфекции [212].

Поражение репродуктивной системы

Поражение репродуктивной системы является одним из частых очаговых проявлений ХБР [213]. Наиболее характерны орхит и орхоэпидидимит [214], выявляемые у 2–20% пациентов, чаще с односторонним поражением и преимущественно доброкачественным течением [215]. Казахстанские ученые наблюдали развитие орхитов и орхоэпидидимитов у 7% больных с ХБР. Поражение обычно было односторонним, чаще с доброкачественным течением [152,с. 354]. При отсутствии своевременной терапии возможны осложнения, включая абсцесс яичка, атрофию и бесплодие [216]. У женщин описаны аднекситы (36,6%), самопроизвольные выкидыши (19,8%), вторичное бесплодие (15,6%) и нарушения менструального цикла (11,7%) [152,с. 354]. Инфекция во время беременности ассоциирована с повышенным риском неблагоприятных исходов, включая преждевременные роды и самопроизвольные аборты (14–43%) [217].

1.6 Поражение опорно-двигательного аппарата при хроническом бруцеллёзе

Патология ОДА является наиболее частым осложнением бруцеллеза и была описана у 10-85% пациентов с ХБР [146,p. 470]. По некоторым литературным данным частота вовлечения ОДА составила 20–85% случаев [163,p. 2921], а по другим - 58,8-79,5% [218], хотя были источники, где описывались более низкие показатели - от 9,3% до 22,8% [219–222]. В одном из последних мета-анализов частота поражения ОДА при ХБР составила 27–36% [217,p. 15].

1.6.1 Патогенетические механизмы и варианты поражения опорно-двигательного аппарата при хроническом бруцеллёзе

Поражение ОДА при бруцеллёзе связано со способностью *Brucella spp.* к длительной внутриклеточной персистенции в макрофагах, моноцитах и дендритных клетках, участвующих в регуляции костно-суставного гомеостаза и воспаления [223]. Хроническая инфекция сопровождается нарушением адаптивного иммунного ответа, характеризующимся снижением Th1-опосредованной продукции интерферона-гамма и расширением популяции регуляторных Т-клеток с повышенной секрецией ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β, что препятствует элиминации возбудителя [224]. На фоне данной иммунной дисрегуляции формируется длительное низкоинтенсивное воспаление, способствующее развитию артрита, сакроилиита и спондилита без выраженной гнойной деструкции [223,p. 1260]. Дополнительную роль играет нарушение антигенной презентации и неполноценная активация Т-клеточного ответа, что поддерживает хроническое воспаление в костной и синовиальной тканях. В отличие от острых септических артритов, поражение ОДА при бруцеллёзе носит преимущественно иммуновоспалительный характер и может клинически имитировать СпА, что подтверждено клиническими и патоморфологическими наблюдениями [225].

Таким образом, вовлечение ОДА при бруцеллёзе является следствием сочетания бактериальной персистенции и индуцированной ею иммунной дисрегуляции, а не прямого цитопатического действия возбудителя. Современные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о многофакторном характере поражения ОДА при бруцеллёзе, включающем прямое воздействие возбудителя на клетки костной ткани, активацию цитокин-опосредованных механизмов костной резорбции и поддержание хронического воспаления. В связи с этим представляется целесообразным рассмотреть ключевые патогенетические механизмы поражения ОДА при бруцеллёзе [226,227].

Внутриклеточная персистенция Brucella spp. и уклонение от иммунного ответа

Brucella относится к внутриклеточным патогенам, способным длительно выживать внутри клеток фагоцитарной системы. После проникновения в организм бактерии проходят последовательные этапы адгезии, фагоцитоза, внутриклеточной репликации и распространения [228]. Ключевым механизмом их персистенции является формирование специализированной внутриклеточной компартмент-структуры - *Brucella-containing vacuole (BCV*). Внутриклеточный цикл *Brucella* включает последовательные стадии: эндосомоподобную вакуоль (eBCV), репликативную вакуоль, ассоциированную с эндоплазматическим ретикулумом (rBCV), аутофагоподобную вакуоль (aBCV). На стадии rBCV происходит активная внутриклеточная репликация бактерий. Формирование этой структуры обеспечивается системой секреции IV типа (VirB T4SS), которая перенаправляет внутриклеточный транспорт вакуоли и предотвращает её слияние с лизосомами. В результате *Brucella* избегает разрушения и формирует внутриклеточные резервуары инфекции [229].

Дополнительным механизмом иммунного уклонения является подавление врождённого иммунного ответа. Модифицированный липополисахарид *Brucella* снижает эффективность распознавания патогена Толл-подобными рецепторами.

Кроме того, белки, содержащие TIR-домены, взаимодействуют с адаптерными белками (MyD88 и TIRAP) и блокируют передачу сигнала от Толл-подобных рецепторов. Это приводит к подавлению активации транскрипционного фактора NF-κB и снижению продукции провоспалительных цитокинов и оксида азота (NO) - ключевых факторов антибактериальной защиты. В результате формируется состояние относительной иммунологической «невидимости» возбудителя, что способствует длительной внутриклеточной персистенции и хронизации инфекции [230].

Цитокин-опосредованные механизмы костной резорбции

Одним из центральных механизмов поражения ОДА при бруцеллёзе является активация цитокин-опосредованных процессов костной резорбции. Инфицированные макрофаги и активированные Т-лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины - ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-23. Под их влиянием происходит дифференцировка Th17-клеток и усиленная продукция ИЛ-17 [227,p. 887].

ИЛ-17 играет ключевую роль в активации остеокластогенеза, стимулируя экспрессию лиганда активации остеокластов (RANKL) в Т-клетках, остеобластах и остеоцитах. Активация оси ИЛ-17 - RANKL приводит к дифференцировке остеокластов и усилению резорбции костной ткани [231,232].

Экспериментальные исследования показали, что блокировка сигнального пути ИЛ-17 значительно снижает выраженность *Brucella*-индуцированного остеокластогенеза, что подтверждает ключевую роль данного механизма в формировании костных поражений при бруцеллёзе [227,p. 887].

Артритогенный потенциал Brucella spp.

Предполагается, что *Brucella spp.* способна индуцировать иммуновоспалительные артриты по механизму, сходному с реактивными артритами. Как и классические триггерные патогены (*Salmonella, Yersinia, Shigella), Brucella* может формировать «артритогенные» пептиды, представляемые антиген-презентирующими клетками Т-лимфоцитам в синовиальной оболочке [233]. Ряд исследований показал возможную ассоциацию поражения ОДА при бруцеллёзе с антигенами главного комплекса гистосовместимости, включая HLA-B27, HLA-A2 и HLA-B39 [234–237]. Однако большинство работ не выявило статистически значимой связи между HLA-B27 и развитием остеоартикулярных проявлений [154,p. 243]. В то же время, отдельные иммуногенетические исследования показали более высокую частоту аллеля HLA-B*39 у пациентов с артритом и сакроилиитом при бруцеллёзе, что позволяет рассматривать его как возможный маркёр генетической предрасположенности к поражению ОДА [238].

Патогенетические варианты поражения опорно-двигательного аппарата при хроническом бруцеллёзе

Многообразие клинических вариантов суставного синдрома при бруцеллёзе отражает гетерогенность патогенетических механизмов его формирования. В этой связи представляется обоснованным патогенетический подход, предложенный И.Л. Касаткиной и Н.Д. Беклемишевым, которые объединили все костно-

суставные поражения в 4 группы: 1) артралгии нервно-вегетативного происхождения; 2) инфекционно-аллергические артриты, бурситы, пери- и параартриты; 3) метастатические (собственно микробные) поражения костей и суставов; 4) системные поражения аутоиммунного генеза [191,с. 230].

Наиболее частым проявлением суставного синдрома при остром и хроническом бруцеллёзе являются артралгии (42,2–86%), которые могут носить постоянный или рецидивирующий характер и нередко сопровождаются миалгиями и невралгиями (полиартронейромиалгии). Согласно И.Л. Касаткиной и Н.Д. Беклемишеву, в основе артралгий лежат нарушения вегетососудистой регуляции, что подтверждается уменьшением боли под влиянием тепла, движения и сосудорасширяющих средств [191,с. 230]. По данным мета-анализа, наиболее распространёнными проявлениями поражения ОДА являются артралгии, миалгии и периферический артрит (65%, 56% и 26% соответственно) [155,p. 1929].

Истинные артриты при бруцеллёзе встречаются относительно редко (26–30%), преимущественно в остром периоде, тогда как при хроническом течении они отличаются большей стойкостью [239]. Бруцеллез может поражать периферические суставы по септическому (при наличии возбудителя в синовиальной жидкости) и реактивному (отсутствие возбудителя) механизмам [240,241].

Инфекционно-аллергические артриты характеризуются болью, отёком, локальной гипертермией и серозным стерильным выпотом при отсутствии рентгенологических изменений. Воспаление обычно имеет острое начало и кратковременный обратимый характер. В ряде случаев суставной синдром обусловлен поражением периартикулярных тканей (сухожилий, энтезисов, сумок) [191,с. 230].

Инфекционно-метастатический артрит протекает тяжелее и чаще проявляется моноартритом крупных суставов [237,с. 166]. По данным И.Л. Касаткиной и Н.Д. Беклемишева, частота аутоиммунных поражений суставов при бруцеллёзе увеличивается с 1,45% до 11,8%, что связывают с длительной внутриклеточной персистенцией *Brucella spp.* и изменением иммунной реактивности [191,с. 230]. Позднее эта концепция была дополнена гипотезой неспецифической поликлональной активации В-лимфоцитов при хронической инфекции, сопровождающейся появлением транзиторных аутоантител (ревматоидного фактора, АЦЦП, антинуклеарных антител), уровни которых снижаются или исчезают после адекватной антибактериальной терапии [242–244].

Таким образом, поражение ОДА при бруцеллёзе обусловлено сочетанием персистенции *Brucella spp.* и иммунной дисрегуляции, приводящей к хроническому воспалению. Ключевую роль играет Th17/ИЛ-17-зависимый цитокиновый каскад, частично совпадающий с патогенетическими механизмами СпА. Выявление аутоантител при бруцеллёзе, как правило, отражает инфекционно-индуцированную поликлональную активацию В-клеток и имеет транзиторный характер, что ограничивает их диагностическое и патогенетическое значение.

1.6.2 Спектр поражения опорно-двигательного аппарата при хроническом бруцеллезе

Спектр поражений опорно-двигательного аппарата при хроническом бруцеллёзе включает артрит, бурсит, теносиновит, тендовагинит, периостит, перихондрит, сакроилиит, спондилит, остеохондрит, остеомиелит и спондилодисцит. В редких случаях бруцеллезный спондилит осложняется развитием эпидурального абсцесса [191,с. 230].

Боль в спине является одним из наиболее частых проявлений поражения позвоночника при бруцеллёзе и отмечается примерно у половины пациентов [148,p. 719]. Наблюдается следующая частота различных поражений позвоночника при бруцеллёзе: спондилит – 10,2%, спондилоартроз – 12,2%, спондилодисцит – 5,8%, спондилёз – 8,6%, остеохондроз – 37,6% [152,с. 354]. Болевой синдром при ХБР чаще носит механический или смешанный характер. Механическая боль в спине связана с нагрузкой или дегенеративными изменениями позвоночника, усиливается при движении и уменьшается в покое, без признаков системного воспаления [245]. Смешанная боль обусловлена сочетанием воспалительных поражений (спондилит, спондилодисцит) и вторичных дегенеративных изменений позвоночника, таких как спондилёз [19,p. 54]. Боль также может быть связана с сакроилиитом и проявляться в пояснично-крестцовой и ягодичной областях с иррадиацией по ходу седалищного нерва, что нередко имитирует радикулопатию или грыжу межпозвонкового диска и приводит к диагностическим задержкам [152,с. 354].

Сакроилиит является одним из наиболее характерных проявлений поражения ОДА при бруцеллёзе. В отдельных клинических наблюдениях признаки воспаления КПС выявлялись у 75% пациентов [188,p. 761], а по данным других исследований – почти у 80% больных [146,p. 470]. Сакроилиит при бруцеллёзе может быть одно- или двусторонним и проявляется выраженной болью в крестцовой области, усиливающейся при движении [146,p. 470]. У 24% пациентов с ХБР выявлялся бессимптомный сакроилиит, протекавший без боли в спине [246]. По другим данным, сакроилиит при бруцеллезе регистрируется у 0–72% больных с поражением ОДА, при этом в 80% случаев он является односторонним [247]. Важной особенностью бруцеллёзного сакроилиита является его потенциальная обратимость: на фоне адекватной антибактериальной терапии воспалительные изменения могут регрессировать без формирования стойких структурных повреждений [188,p. 761].

Спондилит занимает значительное место в клинической структуре ХБР [248–250]. При бруцеллезной инфекции позвоночник поражается в виде спондилита или остеомиелита позвоночника с частотой 2–54%, при этом чаще страдают мужчины старше 40 лет [251]. Описаны две формы бруцеллёзного спондилита (БС): локализованная и диффузная. При локализованном поражении остеомиелит ограничивается передней областью замыкательной пластинки в области дисковебрального соединения, тогда как при диффузном поражении поражаются вся замыкательная пластинка или всё тело позвонка [19,p. 54]. Воспалительный процесс чаще локализуется в поясничном отделе позвоночника. По данным исследования Jiang et al., бруцеллезный спондилит найден у 111 (13,1%) из 850 больных, при этом поражение поясничного отдела позвоночника наблюдалось у

105 пациентов, шейного отдела – у 9, грудного – у 6 пациента [147,p. 1-6]. Согласно Bozgeyik et al. [148,p. 719], наиболее часто поражаемыми участками были поясничные (60%), крестцовые (19%) и шейные (12%) позвонки [148,p. 719]. Бруцеллезный спондилит является опасным осложнением бруцеллеза из-за его ассоциации с эпидуральным, паравертебральным и поясничным абсцессом и потенциальной компрессией нерва, что связано с гематогенным распространением инфекции в костную ткань (метастатический очаг) [152,с. 354]. При КТ выявляются характерные поражения, включая разрушение костной ткани (53,0%), стеноз межпозвоночного пространства (38,5%), грыжу диска (22,0%), дегенеративные изменения (4,5%) и остеомиелит (1,0%) [252].

Одним из вариантов поражения позвоночника при бруцеллезе может быть развитие остеохондрита или поражение межпозвонковых дисков с последующей деструкцией субхондрального отдела кости, быстрым развитием выраженных остеофитов с обызвествлением продольных связок на уровне пораженного диска [237,с. 166].

Бруцеллёзный остеомиелит – это инфекция кости, вызванная бактериями *Brucella spp.***,** которая может имитировать другие инфекционные, дегенеративные и онкологические процессы костей [253]. Наиболее часто поражаются позвонки (особенно поясничный отдел), реже - длинные трубчатые кости, кости таза и КПС [254]. Клиническая картина обычно неспецифична и включает локальную боль, умеренную болезненность при нагрузке и ограничение функции без выраженной интоксикации и лихорадки [253,p. 30]. Если обычно остеомиелит представляет собой изолированное воспалительное поражение костной ткани, то при бруцеллёзном остеомиелите процесс может локализоваться одновременно в различных участках скелета: не только в позвоночнике, но и в других костях, включая длинные трубчатые и лобковую кость [255].

Спондилодисцит – воспалительное заболевание позвоночных структур с вовлечением межпозвонковых дисков и прилегающих к ним тел позвонков и суставов. Спондилодисцит – термин, объединяющий остеомиелит позвоночника, спондилит и дисцит, он является основным проявлением гематогенного остеомиелита у пациентов старше 50 лет [256]. По данным литературы, 6–85% поражений ОДА при бруцеллёзе связаны с спондилодисцитом. Наиболее часто поражается поясничный отдел позвоночника (60–69%), реже грудной (19%) и шейный (6–12%) [257,258]. Основной клинический симптом - боль в спине, однако диагностика нередко затруднена из-за неспецифичности симптомов и их позднего появления. Гранулематозный спондилодисцит может быть вызван *Mycobacterium tuberculosis, Brucella spp.,* а также грибковой инфекцией, особенно у иммунокомпрометированных пациентов [259].Среди нетуберкулёзных случаев наиболее частым возбудителем является *Staphylococcus aureus*, на долю которого приходится около половины случаев [256,p. 11]. Этиологическая диагностика спондилодисцита основывается на микробиологическом или гистопатологическом исследовании ткани, обычно полученной при пункционной биопсии [19,p. 54].

Периферический артрит является частым проявлением бруцеллёзной инфекции и наблюдается у 14–26% пациентов [150,p. 589]. В клинической картине чаще наблюдаются моноартриты (около 60%), реже - полиартриты (40%) [260]. В патологический процесс преимущественно вовлекаются крупные суставы - коленные, тазобедренные и голеностопные [261]. По данным клинических исследований, поражение суставов при ХБР чаще имеет характер моно- или олигоартрита, однако в 17% случаев описываются множественные артриты [241,p. 48]. В ряде наблюдений отмечается также поражение мелких суставов кистей и стоп - 44,3% при первично-хроническом бруцеллезе и в 41,2% при вторично-хроническом бруцеллезе [262].

Важной особенностью бруцеллёзного артрита является потенциальная обратимость при своевременной адекватной антибиотикотерапии [152,с. 354]. Кроме того, для ХБР характерно развитие вторичного остеоартрита с сужением суставной щели и отёком мягких тканей, вероятно, вследствие необратимой утраты хрящевой ткани [146,p. 470].

При бруцеллёзе воспалительный процесс часто затрагивает и периартикулярные структуры – суставную капсулу, сухожилия, связки и синовиальные сумки, а также надкостницу и прилежащие костные ткани [263]. При этом помимо истинного артрита, может развиваться периартикулярное воспаление (пери- и параартрит), включая лигаментит, периостит, остит, тендовагинит и бурсит, которое наблюдается как в сочетании с артритом, так и в изолированной форме [264].Чаще поражаются механически нагружаемые суставы и околосуставные структуры; воспаление сопровождается болью и ограничением движений и может клинически напоминать истинный артрит [191,с. 230]. Бруцеллёзный бурсит наблюдается у 1–7 % пациентов с ХРБ и чаще локализуется в области локтевого сустава, вызывая умеренное ограничение движений [265]. Субакромиальный бурсит может привести к стойкой контрактуре плечевого сустава. Часто наблюдаются мелкие бурситы межфаланговых суставов пальцев, в области коленных, голеностопных суставов, реже – бурсит подлопаточной сумки [263,p. 18].

1.7 Диагностика хронического бруцеллеза

1.7.1 Лабораторная и инструментальная диагностика хронического бруцеллеза

Ввиду неспецифичности клинических проявлений ХБР лабораторные методы играют ключевую роль в верификации диагноза и включают бактериологические, серологические и молекулярные исследования [266]. Для диагностики применяются три основные группы методов: выявление возбудителя и его антигенов, определение специфических антител и выявление сенсибилизации организма к бруцеллёзным антигенам [237,с. 166]. Основными методами серологической диагностики бруцеллёза у людей являются: реакция агглютинации – объёмная (Райта) и пластинчатая (Хаддлсона), реакция связывания комплемента

(РСК) или длительного связывания комплемента (РДСК), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноферментный анализ (ИФА), антиглобулиновая проба Кумбса [152,с. 354].

Культуральное исследование остаётся этиологическим методом подтверждения инфекции, однако его диагностическая ценность ограничена в связи с низкой чувствительностью при ХБР (5–20%) [168,p. 120]. Посев костного мозга считается более чувствительным методом и превосходит гемокультуру на 15–20%, однако его применение ограничено инвазивностью процедуры, длительным временем культивирования и необходимостью использования лабораторий повышенной биобезопасности [167,p. 73]. По данным исследований, чувствительность гемокультуры при ХБР снижается на 30–70% [267].

В связи с ограниченной эффективностью культуральных методов основой лабораторной диагностики остаются **серологические тесты** [179,p. 2084]. Наиболее широко используются стандартный агглютинационный тест (САТ=реакция Райта) и микроагглютинационный тест (МАТ), обладающие высокой специфичностью (до 99%) при остром заболевании [268]. Однако при ХБР титры антител могут быть низкими или отрицательными, что снижает диагностическую чувствительность данных методов. Быстрый скрининговый тест с бенгальским розовым обладает высокой чувствительностью, но при хроническом течении заболевания нередко даёт ложно-отрицательные результаты [269]. **Иммуноферментный анализ (ИФА)** позволяет оценивать уровень специфических иммуноглобулинов, однако при хронизации инфекции титры антител снижаются: IgG выявляются у 91,7% пациентов, IgM – у 55%, IgA – у 75,6%, при этом их уровни в 5–10 раз ниже по сравнению с острыми формами заболевания [152,с. 354]. Несмотря на высокую чувствительность коммерческих наборов ИФА (>90%), специфичность метода остаётся вариабельной из-за перекрёстных иммунологических реакций и отсутствия унифицированных диагностических порогов [270].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) рассматривается как перспективный метод выявления *Brucella spp*., однако её диагностическая эффективность зависит от стадии заболевания и уровня бактериемии [168,p. 120]. При хроническом течении чувствительность ПЦР снижается, особенно после предшествующей антибактериальной терапии, которая может уменьшать выявляемость ДНК возбудителя с 85% до 31% [271]. По результатам сравнительных исследований, диагностическая чувствительность различных лабораторных методов значительно варьируется: посев крови – 48,0%, посев ткани – 65,4%, САТ – 91,3%, Роз-Бенгал тест – 95,9% [252,p. 163]. Таким образом, ни один из лабораторных методов не обладает достаточной диагностической точностью при ХБР, что требует комплексного использования серологических, культуральных и молекулярных методов исследования.

Инструментальная диагностика поражения опорно-двигательного аппарата при бруцеллёзе

Методы лучевой визуализации играют ключевую роль в выявлении очаговых форм бруцеллёза, особенно при поражении позвоночника и КПС. Бруцеллёзный сакроилиит чаще характеризуется односторонним поражением крестцово-подвздошного сустава с выраженным отёком костного мозга и возможным скоплением жидкости или формированием мягкотканных абсцессов в периартикулярных тканях [272]. Рентгенографические признаки включают размытость субхондральной костной линии, изменение ширины суставной щели и неровность суставных поверхностей, тогда как в хронической стадии выявляются эрозии, субхондральный склероз и возможный анкилоз массы [273]. Однако рентгенография обладает ограниченной чувствительностью на ранних стадиях заболевания, и по данным исследований до 40% случаев сакроилиита могут быть ошибочно интерпретированы при использовании только рентгенологических методов [124,p. 2403]. МРТ позволяет выявлять ранние воспалительные изменения, включая отёк костного мозга и синовит, однако данные признаки остаются неспецифичными и могут наблюдаться при других воспалительных заболеваниях КПС [29,p. 241]. По данным исследований, МРТ-признаки бруцеллёзного сакроилиита включают размытость краёв сустава (66,7%), сужение суставной щели (54,2%), расширение суставного пространства (25%), эрозии (20,8%) и склероз (12,5%) [20,p. 22]. Это демонстрирует низкую диагностическую ценность методов визуализации сакроилиита и периферического артрита, что затрудняет верификацию диагноза на раннем этапе.

Бруцеллезный спондилит/спондилодисцит

При раннем бруцеллезном спондилите на рентгенограммах выявляются множественные очаги поражения тел позвонков и замыкательных пластинок с умеренно выраженной костной деструкцией, тогда как на поздних стадиях формируются склероз, гиперплазия костной ткани и остеофиты [274]. Характерным рентгенологическим признаком бруцеллезного спондилита является симптом Педро-Понса - деструкция передне-верхнего угла позвонка, сопровождающаяся остеосклерозом и формированием остеофитов [275].

Компьютерная томография (КТ) позволяет выявлять ранние остеолитические изменения замыкательных пластинок и тел позвонков, множественные мелкие очаги костной деструкции, а на поздних стадиях – пролиферативный склероз, костные мостики и гиперплазию остеофитов [274,p. 2647].

МРТ является наиболее чувствительным методом диагностики бруцеллёзного спондилодисцита. На Т1-взвешенных изображениях очаги воспаления характеризуются гипоинтенсивным сигналом, тогда как на Т2-взвешенных изображениях определяется гиперинтенсивность, отражающая воспалительный отёк костного мозга и межпозвонкового диска [276]. МРТ также позволяет выявлять паравертебральные и эпидуральные абсцессы, вовлечение мягких тканей и уменьшение высоты межпозвонкового пространства. В крупном мультицентровом исследовании (615 пациентов) наиболее типичными МРТ-признаками спондилодисцита были поражение замыкательных пластинок, сужение дискового пространства, воспалительные изменения диска, абсцессы подвздошно-пояснич-

ной мышцы, а также паравертебральные и эпидуральные абсцессы [277]. В отличие от туберкулёзного поражения позвоночника бруцеллёзный спондилодисцит характеризуется умеренной деструкцией костной ткани, сохранённой формой позвонков, отсутствием секвестров и менее выраженными паравертебральными абсцессами [278].

Таким образом, методы лучевой визуализации, прежде всего МРТ и КТ, имеют решающее значение для раннего выявления поражения позвоночника и КПС при бруцеллёзе, однако их диагностическая специфичность остаётся ограниченной и требует комплексной интерпретации в сочетании с клиническими и лабораторными данными. В целом, ограниченная диагностическая специфичность лабораторных и инструментальных методов создаёт значительные трудности дифференциальной диагностики бруцеллёзного поражения ОДА и иммуновоспалительных заболеваний скелета.

1.7.2 Трудности диагностики хронического бруцеллёза

ХБР остаётся одной из наиболее сложных форм бруцеллёзной инфекции в диагностическом отношении. Это связано со стёртым клиническим течением, полиморфизмом симптомов и ограниченной информативностью существующих лабораторных и инструментальных методов исследования. В отличие от острой формы заболевания, при ХБР нередко преобладают очаговые поражения различных органов и систем при минимальной выраженности общеинфекционных симптомов, что существенно затрудняет раннюю клиническую диагностику заболевания [261,p. 775].

Одной из ключевых причин диагностических трудностей является неспецифичность клинических проявлений. ХБР может проявляться артралгиями, миалгиями, субфебрильной температурой, ознобом, слабостью, утомляемостью. При этом системные признаки инфекции часто выражены слабо, тогда как в клинической картине нередко преобладают очаговые поражения ОДА, нервной или репродуктивной системы [279]. Полиморфизм симптоматики приводит к тому, что пациенты длительное время наблюдаются у специалистов различного профиля, включая ревматологов, неврологов и ортопедов, что приводит к диагностическим задержкам [280]. Особое значение имеет поражение ОДА. Боль в спине, сакроилиит, периферический артрит и ограничение подвижности позвоночника без учёта эпидемиологического анамнеза и специфических серологических тестов, могут имитировать СпА или дегенеративные заболевания позвоночника [281]. В ряде случаев развивается ревматоидоподобный полиартрит мелких суставов, иногда сопровождающийся положительным ревматоидным фактором, что приводит к ошибочной диагностике ревматоидного артрита [27,p. 721]. При этом назначение иммуносупрессивной терапии пациентам с нераспознанным бруцеллёзом может способствовать генерализации инфекции и развитию осложнений [31,p. 351].

Диагностика ХБР затруднена из-за ограниченной ценности лабораторных методов. Снижение чувствительности культурального метода при ХБР обусловлено низкой бактериемией и внутриклеточной персистенцией *Brucella spp*.

[167,p. 73]. Серологические тесты могут давать как ложно-положительные результаты вследствие перекрёстных реакций, так и ложно-отрицательные из-за особенностей иммунного ответа и длительной персистенции антигенов бруцелл (с образованием циркулирующих и фиксированных иммунных комплексов), что снижает их диагностическую ценность [179,p. 2089]. Несмотря на высокую чувствительность ПЦР, её диагностическая информативность при хроническом течении инфекции остаётся вариабельной [168,p. 120]. Кроме того, предшествующая или неадекватная антибиотикотерапия существенно снижает выявляемость ДНК *Brucella* [271,p. 786]. Выявление антител к *Brucella* методом ИФА характеризуется низкой специфичностью, поскольку антитела могут сохраняться многие годы после перенесённой инфекции (резидуальный бруцеллез с сохранением жизнеспособных бруцелл в гранулемах) и не отражают активный процесс [282].

Определённые ограничения имеют и методы лучевой визуализации. Несмотря на высокую чувствительность МРТ при выявлении воспалительных изменений позвоночника и КПС, такие признаки как отёк костного мозга, синовит или эрозии, остаются неспецифичными и могут наблюдаться при различных других воспалительных и дегенеративных заболеваниях ОДА [154,p. 243].

В настоящее время единые общепринятые валидированные диагностические критерии ХБР заболевания не разработаны, что ограничивает практическое применение существующих классификаций и усложняет своевременную диагностику ХБР [173,p. 16].

Таким образом, ХБР характеризуется значительными трудностями диагностики, обусловленными полиморфизмом клинических проявлений, ограниченной специфичностью диагностических методов и отсутствием унифицированных диагностических критериев. Это определяет необходимость разработки более надёжных критериев дифференциальной диагностики заболевания.

1.8 Дифференциальная диагностика спондилоартрита и хронического бруцеллёза

1.8.1 Патогенетические предпосылки сходства клинических проявлений

Сходство клинических проявлений СпА и ХБР обусловлено поражением одних и тех же анатомических структур ОДА и частичным перекрытием иммунных механизмов воспаления [283].

Мы проанализировали возможные причины схожести клинических проявлении СпА и ХБР на уровне патогенеза (рисунок 1). Представленная блок-схема отражает иммунопатогенетические точки соприкосновения между двумя разными нозологиями – серонегативным спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом с поражением ОДА - через призму оси Т-хелперы 17 (Th17) / ИЛ-17.

Роль Т-хелперов 17 и ИЛ-17 в формировании клинической мимикрии



ОДА – опорно-двигательный аппарат, ИЛ-17- интерлейкин 17, ИЛ-23 – интерлейкин 23, ИФН-γ – интерферон гамма, ERAP1 – Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1, эндоплазматическая аминопептидаза 1 (фермент эндоплазматического ретикулума, участвующий в обработке антигенов для HLA-I), ИЛ23R – рецептор интерлейкина-23 (ключевой регулятор оси ИЛ-23/Th17), Treg – регуляторные Т-клетки (Т-лимфоциты с иммуносупрессивной функцией), PD-1 – programmed death-1, рецептор программируемой клеточной гибели-1 (ингибиторный иммунный контрольный рецептор), CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte–associated protein 4, цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок-4 (белок, который снижает активацию Т-лимфоцитов, предотвращая избыточное воспаление, аутоиммунные реакции и повреждение тканей)

Рисунок 1 - Общие иммунопатогенетические механизмы серонегативного спондилоартрита и хронического бруцеллёза

В последние годы показано, что одним из ключевых механизмов воспаления при СпА является активация Т-хелперов 17 (Th17) и повышенная продукция интерлейкина-17 (ИЛ-17), поддерживающих хронический воспалительный процесс [284,285]. При СпА центральную роль играет ось ИЛ-23/Th17: активация Th17-клеток приводит к продукции ИЛ-17, рекрутированию нейтрофилов и формированию структурных изменений костной ткани, включая развитие энтезитов, образование синдесмофитов и прогрессирование сакроилиита [286]. Эффективность ингибиторов ИЛ-17 при лечении АС подтверждает значение этого цитокинового пути в патогенезе заболевания [287].

Иммунный ответ при бруцеллёзе первоначально формируется преимущественно по типу Th1-ответа с активацией макрофагов и продукцией интерферона-γ, необходимого для контроля внутриклеточной инфекции. Однако при длительной персистенции *Brucella spp.* эффективность Th1-ответа снижается, и происходит относительное усиление Th17-опосредованного воспаления. В результате повышается продукция ИЛ-17 и других провоспалительных цитокинов, поддерживающих хронический воспалительный процесс, но не обеспечивающих полной элиминации возбудителя [288–290].

Экспериментальные данные также свидетельствуют о возможной связи между хронической *Brucella*-инфекцией и развитием спондилоартритоподобного воспаления. В модели SKG-мышей, генетически предрасположенных к развитию артрита вследствие мутации ZAP-70, инфекция *Brucella melitensis* приводила к развитию воспалительного поражения суставов и позвоночника с формированием костной деструкции и патологического новообразования костной ткани. Показано, что развитие воспаления в данной модели связано именно с активацией оси ИЛ-23/Th17 и персистенцией возбудителя в тканях [291].

Общим звеном воспалительного процесса при СпА и ХБР является активация оси ИЛ-23/Th17 и повышенная продукция ИЛ-17. При СпА данный механизм связан преимущественно с генетической предрасположенностью и дисрегуляцией врождённого иммунитета, тогда как при ХБР Th17-ответ развивается вторично вследствие персистенции *Brucella spp.* и недостаточной эффективности Th1-опосредованного иммунного ответа [289,p. 199]. Это объясняет, почему у части пациентов с ХРБ может наблюдаться клиническая мимикрия сакроилиита, артрита и спондилита**,** фенотипов, характерных для СпА [291,p. 542].

1.8.2 Клинические сходства и различия серонегативного спондилоартрита и хронического бруцеллёза

Сходство клинической картины СпА и ХБР связано прежде всего с поражением позвоночника и периферических суставов. При СпА спондилит характеризуется воспалением позвоночника с распространением процесса «снаружи → внутрь»: от энтезисов и субхондральной кости к телу позвонка, приводящий к формированию синдесмофитов и анкилоза. При этом воспалительный процесс при СпА может охватывать весь позвоночный столб [292,293]. При ХБР поражение позвоночника распространяется «изнутри → наружу»: от тела позвонка к

межпозвонковому диску и окружающим структурам, с возможным формированием абсцессов, а также может осложнится спондилодисцитом [294]. Кроме того, при ХБР чаще поражается поясничный отдел позвоночника [148,p. 719]. ВБС считается ключевым симптомом аксСпА [69,p. 784]. Однако сходные жалобы могут наблюдаться и у пациентов с бруцеллёзным поражением позвоночника, но есть особенности данного симптома. У части пациентов боль в спине оценивалась как «механическая» или «смешанная», связанная с одновременным наличием активного воспаления в позвоночнике (спондилит, остеохондрит) и вторичных поствоспалительных дегенеративных изменений (спондилоартроз, остеохондроз, спондилез) [245,p. 363]. Утренняя скованность при ВБС продолжается 40 мин. и более [34,p. 2499], а при ХБР составляет 5–30 минут, что нередко сопровождается механической болью в спине [184,p. 199].

Сакроилиит при СпА чаще симметричный, характеризуется перемежающей болью в ягодичной области [22,p. 91], тогда как сакроилиит при ХБР чаще односторонний, клинически проявляющийся острой болью в крестцовой области, имитируя картину неврита седалищного нерва или грыжи межпозвонкового диска. При эффективной антибактериальной терапии воспаление регрессирует, и признаки сакроилиита могут исчезать при повторных исследованиях [191,с. 230].

При СпА **периферический артрит** обычно проявляется асимметричным моно- или олигоартритом с преимущественным поражением суставов нижних конечностей [76,p. 1450]. Он, как правило, неэрозивный и рассматривается как вторичный по отношению к энтезиту [77,p. 731]. Особенностью бруцеллезного артрита является то, что *Brucella* может поражать любой сустав, чаще наиболее нагруженный сустав; нередко артрит объективно не удается верифицировать, и он выявляется при УЗИ или МРТ [295]. Помимо истинного артрита может наблюдаться периартикулярное воспаление (бурсит, тендинит, тендовагинит), причем как совместно с артритом, так и изолированно [264,p. 98]. Характерны также неэррозивный артрит, обратимый на фоне антибактериальной терапии, а также нередкое формирование при хроническом течении вторичного остеоартрита [296]. При ХБР артрит может проявляться моно- или асимметричным олигоартритом крупных суставов либо полиартритом мелких суставов, что более характерно [295,с. 1-10]. Часто поражаются коленные, тазобедренные, плечевые и локтевые суставы [296,p. 11].

Поражения глаз. Частота поражения глаз при СпА (≈33%) и ХБР (14,5–26%) сопоставима, однако различается по характеру [202,p. 201]. При СпА характерен острый передний увеит, чаще у HLA-B27-позитивных пациентов, с односторонним рецидивирующим течением, не всегда связанным с активностью заболевания [94,p. 177]. При бруцеллёзе передний увеит чаще наблюдается при остром варианте, тогда как при ХБР отмечается более широкий спектр поражений, включая задний увеит, панувеит, отёк диска зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку и другие глазные патологии [203,p. 598].

Патология половой системы. Патология половой системы также может представлять точку соприкосновения в дифференциальной диагностике. При

РеА урогенитальные проявления включают уретрит, цервицит, сальпингит, эпидидимит, орхит и простатит [297]. При ХБР у мужчин наиболее частыми осложнениями являются орхит и эпидидимит [214,p. 300], а у женщин могут наблюдаться аднексит, сальпингит, самопроизвольные выкидыши, вторичное бесплодие и нарушения менструального цикла [152,с. 354].

Возрастной и гендерный фактор. При СпА дебют заболевания в большинстве случаев (≈92%) происходит до 45 лет болезн [41,p. 1468]. Для АС характерно преобладание мужчин (≈3:1), тогда как при нр-аксСпА соотношение мужчин и женщин близко к 1:1. РеА чаще возникает у лиц 18–40 лет (пик 20–29 лет), а ПсА встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой, обычно в возрасте 30–50 лет [298–301]. При ХБР заболевание может возникать в любом возрасте и в целом не имеет чёткой гендерной предрасположенности. По данным литературы чаще болеют лица 13–44 лет, при этом доля мужчин составляет около 56%, хотя отдельные исследования демонстрируют противоречивые данные о преобладании мужчин или женщин [302–305].

Семейный анамнез. При СпА характерен положительный семейный анамнез, включённый в критерии ASAS и связанный с наличием у родственников АС, псориаза, увеита, РеА или ВЗК. Риск развития аксСпА выше у потомков HLA-B27-позитивных родителей, однако носительство HLA-B27 не является абсолютным предиктором заболевания [103,p. 2302]. При ХБР семейный анамнез не имеет диагностического значения и отражает лишь общие эпидемиологические факторы риска (проживание в эндемичном регионе, контакт с животными, употребление непастеризованных молочных продуктов). Например, в одном исследовании 71,1% семей были вовлечены в животноводство, а 15,6% случаев были связаны с заболеванием у членов семьи [306].

1.8.3 Лабораторная и инструментальная диагностика в дифференциальной диагностике: возможности и ограничения

При СпА носительство HLA-B27 выявляется у 60–90% пациентов и является одним из ключевых генетических факторов заболевания [16,p. 19]. При СпА характерно более устойчивое повышение СРБ и СОЭ, которое коррелирует с клинической активностью заболевания и ассоциировано с прогрессированием рентгенологических изменений позвоночника; выраженные изменения лейкоцитарной формулы обычно отсутствуют [307]. Роль HLA-B27 при бруцеллёзе остаётся неясной. В исследовании Hodinka et al. (1978) HLA-B27 выявлялся у 44% пациентов с БС, однако у значительного числа носителей антигена спондилит не развивался [234,p. 499]. Другие исследования не подтвердили связи HLA-B27 с артритом или спондилитом при бруцеллёзе; частота HLA-B27 у пациентов (14,1–33%) не отличалась от контрольных групп [236,p. 526]. При ХБР воспалительные маркеры хуже отражают активность заболевания; их повышение чаще связано с осложнёнными формами (спондилит, поражение ОДА), при этом возможны лейкоцитоз (например, при орхите) или лейкопения (при нейробруцеллёзе), а СРБ демонстрирует наибольшую диагностическую значимость при бруцеллезном спондилите [252,p. 163].

МРТ эффективно выявляет отек костного мозга и синовит при активном сакроилиите, однако эти изменения неспецифичны для бруцеллезного сакроилиита и аналогичные изменения в КПС выявляются в ранних стадиях СпА [29,p. 241]. По литературным данным, МРТ-характеристики бруцеллезного сакроилиита включали размытость краев КПС (66,67%), расширение (25%), сужение (54,17%), эрозию (20,83%) и склероз КПС (12,5%) [20,p. 22]. Это демонстрирует низкую диагностическую ценность методов визуализации сакроилиита и периферического артрита, что затрудняет верификацию диагноза на раннем этапе.

1.8.4 Исследования, посвящённые проблеме дифференциальной диагностики спондилоартрита в эндемичной зоне по бруцеллезу

Исследования, посвящённые дифференциальной диагностике СпА и ХБР, ограничены и представлены в основном отдельными клиническими наблюдениями или небольшими сериями пациентов.

По данным Wang Y. et al. (2013), современное распространение бруцеллёза выходит за пределы традиционных эндемичных территорий, вследствие чего заболевание всё чаще выявляется в регионах, где ранее встречалось редко. Неспецифичность клинических проявлений и низкая настороженность врачей приводят к поздней верификации заболевания и его хронизации, что подчёркивает необходимость дифференциальной диагностики бруцеллёза с заболеваниями ОДА [145,p. 750]. Проблема диагностических ошибок подтверждается клиническими наблюдениями. Так, в одном исследовании бруцеллёз с сакроилиитом и увеитом был расценён как АС на основании клинической картины и данных МРТ, а окончательный диагноз установлен только после серологических исследований. Это показывает, что сочетание ВБС, сакроилиита и внесуставных проявлений может имитировать СпА и требует исключения инфекционной этиологии, особенно в эндемичных регионах [202,p. 201]. Описаны случаи, когда бруцеллёз ошибочно интерпретировался как обострение уже диагностированного СпА. Усиление боли в спине, утренняя скованность и повышение лабораторных маркеров воспаления расценивались как активность СпА, тогда как истинной причиной являлась бруцеллёзная инфекция, подтверждённая серологически и бактериологически, с регрессом симптомов после антибактериальной терапии [31,p. 351].

Более системный анализ проблемы представлен в исследованиях из Китая. В работе Ye C. et al. (2016), включавшей 18 пациентов, показано, что клинические проявления бруцеллёза могут имитировать аксСпА, включая ХБС и признаки сакроилиита по данным МРТ [28,p. 368]. В исследовании Wang Y. et al. (2019), включавшем 100 пациентов, часть больных с ХБР соответствовала классификационным критериям ASAS для аксСпА за счёт ВБС, МРТ-признаков сакроилиита и повышения острофазовых показателей. Более чем у половины пациентов отмечалась боль в спине длительностью более трёх месяцев, около 20% были моложе 45 лет [30,p. 1873]. Интересно, что в первом исследовании у одного пациента из трех обследованных был положительный анализ на антиген HLA-B27 [28,p. 368], тогда как во второй группе ни у одного пациента не был найден

данный антиген [30,p. 1873]. Также были описаны случаи ошибочной диагностики СпА при ХБР, что привело к назначению антиревматических базисных и генно-инженерных препаратов, противопоказанных при ХБР [31,p. 351].

Несмотря на важность полученных результатов, большинство опубликованных исследований имеют ряд существенных ограничений. Во-первых, они включают небольшие выборки пациентов и нередко носят описательный характер. Во-вторых, в некоторых работах анализировались пациенты с различными формами бруцеллёза, включая острые формы заболевания, что затрудняет интерпретацию данных применительно к хроническому течению инфекции. В-третьих, в большинстве работ основное внимание уделялось симптомам поражения ОДА, тогда как сравнительный анализ клинических и лабораторных признаков СпА и ХБР не проводился. Наконец, в ряде работ анализировались пациенты, у которых бруцеллёз выявлялся уже после назначения иммуносупрессивной терапии по поводу предполагаемого СпА, что могло влиять на клиническую картину заболевания.

В целом, ХБР способен клинически и инструментально имитировать СпА, тогда как классификационные критерии СпА не учитывают инфекционный контекст заболевания. Отсутствие комплексных исследований, посвященных системной оценке дифференциально-диагностических признаков раннего СпА и ХБР, обосновывает необходимость разработки надёжных критериев их дифференциальной диагностики.

Таким образом, несмотря на наличие классификационных критериев ASAS (2009,2011гг) и современных диагностических подходов, спондилоартрит в целом остаётся заболеванием с выраженной диагностической задержкой, что обусловлено полиморфизмом клинических проявлений, размытостью и слабой выраженностью ранних симптомов, а также отсутствием патогномоничных лабораторных маркёров. Симптомы поражения ОДА (спондилит, периферический артрит, сакроилиит и др.) и МРТ-признаки не обладают достаточной специфичностью, особенно на ранних стадиях заболевания. Это создаёт предпосылки как для гиподиагностики, так и для гипердиагностики спондилоартрита. В условиях эндемичности по бруцеллёзу диагностическая ситуация осложняется наличием хронической инфекции, способной имитировать спондилоартрит за счёт поражения тех же анатомических структур и сходства клинических проявлений. Дополнительную сложность представляет недостаточная оценка эпидемиологического анамнеза и системных признаков инфекции. Критерии ASAS (2009,2011гг), несмотря на их валидность, не учитывают инфекционные заболевания и не предназначены для клинической диагностики, что ограничивает их применение в условиях широкого дифференциального ряда. В сочетании с неспецифичностью лабораторных и инструментальных показателей это повышает риск диагностических ошибок. Выбор терапии напрямую зависит от установленного диагноза. Лечение спондилоартрита основано на противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии, тогда как при бруцеллёзе требуется антибактериальное лечение. Назначение терапии, противоположной по механизму действия, может приводить к прогрессированию инфекционного процесса и ухудшению прогноза. В

этой связи повышение осведомлённости врачей о клинических особенностях и диагностических ограничениях указанных состояний, а также разработка дифференциально-диагностических критериев и алгоритмов, направленных на облегчение пути к правильному диагнозу, являются необходимыми условиями для улучшения качества диагностики и ведения пациентов.

Отсутствие валидированных дифференциально-диагностических критериев и недостаток системных сравнительных исследований клинико-лабораторных характеристик СпА и ХБР формируют значимый научный и практический пробел. В этой связи разработка дифференциально-диагностических критериев спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу является обоснованной и необходимой для повышения точности ранней диагностики, снижения частоты диагностических ошибок и оптимизации тактики ведения пациентов.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования и общая характеристика выборки

Дизайн исследования

Исследование выполнено в виде–поперечного (кросс-секционное) сравнительного аналитического исследования пациентов с СпА и ХБР с поражением ОДА. Исследование основано на ретроспективном анализе медицинской документации и проспективном наблюдении пациентов (таблица 3). На основании этого исследования была разработана модель дифференциальной диагностики, которая прошла валидацию на дополнительной группе пациентов с СпА и ХБР с поражением ОДА. Ретроспективный сбор данных был методологически обоснован тем, что ключевые ранние клинические признаки дебюта СпА фиксировались в медицинской документации в соответствии со стандартизированными протоколами обследования пациентов ревматологического профиля.

Основная группа пациентов со СпА формировалась на основании архивной медицинской документации пациентов с установленным и верифицированным диагнозом СпА, находящихся под динамическим наблюдением в Городском ревматологическом центре (ГРЦ) г. Алматы. Данные 37 человек (24,7%) с СпА были получены проспективно в момент первого обращении к ревматологу.

Группа пациентов с ХБР с поражением ОДА формировалась последовательно по мере обращения пациентов в ГРЦ по направлению врача общего профиля по месту жительства г. Алматы в период с мая 2020 г. по май 2022 г. с последующим сбором и уточнением клинических и лабораторных показателей в период наблюдения (рисунок 3).

Для внешней валидации разработанной дифференциально-диагностической шкалы была дополнительно проспективно сформирована независимая когорта пациентов, включавшая 30 пациентов со спондилоартритом и 32 пациента с хроническим бруцеллёзом с поражением ОДА.

Подробная информация о пациентах была получена из казахстанской базы данных электронных медицинских карт DAMUMED https://alm.dmed.kz/Authentication/Home.

Таблица 3 – Организация и программа исследования

Задачи исследования	Материалы исследования	Методы исследования	Объем исследования
1	2	3	4
1.Провести ретроспективный и проспективный анализ клинических, лабораторных и инструментальных	Архивная медицинская документация пациентов ГРЦ г. Алматы: амбулаторные карты (форма 025/у), истории болезни стационарных пациентов (форма 003/у), заключение ревматолога и	Клинический метод; ретроспективный и перспективный анализ медицинской	Ретроспективно - 113 пациентов со СпА, наблюдавшихся в ГРЦ г. Алматы (2018 сентябрь – 2020 май);

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
характеристик пациентов со СпА, а также проспективный анализ пациентов с ХБР с поражением ОДА	инфекциониста, электронные записи в медицинской информационной системе DAMUMED, данные лабораторных и инструментальных обследований. Диагнозы кодированы по МКБ-10 (М45, М02.3, М07, М13.9, А23).	документации; анализ лабораторных и инструментальных показателей; проспективное наблюдение пациентов, статистическая обработка данных.	проспективно – 37 пациентов с мая 2020 по май 2022 г 189 пациентов с ХБР с поражением ОДА, наблюдение в период май 2020г. по май 2022 г.
2.Анализ применимости существующих диагностических и классификационных критериев СпА и ХБР.	Международные и отечественные гайдлайны по СпА и стандартное определение случая бруцеллёза CDC (2025); Анализ применимости критериев ASAS (2009,2011г) для пациентов с ХБР, а также стандартного определение случая бруцеллёза для пациентов с СпА	Информационно-аналитический метод; сравнительный анализ научных источников; оценка перекрёстной применимости диагностических критериев.	Литературные источники за последние 10 лет; 150 пациентов с СпА и 189 пациентов с ХБР с поражением ОДА
3. Провести сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных признаков у пациентов со СпА и ХБР (однофакторный анализ)	Клинико-лабораторные и инструментальные данные пациентов обеих исследуемых групп, полученные в ходе ретроспективного и проспективного этапов исследования.	Сравнительный клинический анализ; однофакторный статистический анализ; оценка диагностической значимости признаков	Общая выборка 339 пациентов (150 - СпА; 189 – ХБР с поражением ОДА)
4. Разработать и апробировать диагностическую модель дифференциальной диагностики СпА и ХБР.	Клинические, лабораторные и инструментальные данные 339 пациентов (150 СпА, 189 ХБР, в том числе 52 пациентов с ХБР, соответствующих критериям ASAS).	Многофакторный анализ; логистическая регрессия; ROC-анализ; разработка диагностической шкалы и определение пороговых значений диагностического индекса.	1 этап: СпА (150 и ХБР (189) 2 этап: (150 - СпА; 52 - ХБР ASAS+) Валидация на пациентах с подтвержденными диагнозами (30-СпА, 32-ХБР)

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
5. Оценить уровень осведомленности медицинских работников о трудностях дифференциальной диагностики СпА и ХБР.	Результаты анкетирования медицинских работников, участвующих в диагностике заболеваний ОДА. Анкетирование проводилось с использованием авторской анкеты в электронной форме.	Социологический метод; анкетирование; статистический анализ результатов опроса.	128 врачей (первично в 2021 г) 135 врачей повторно после внедрение алгоритма и шкалы дифференциальной диагностики
Примечание - СпА – спондилоартрит, ХБР – хронический бруцеллез, ОДА - опорно-двигательный аппарат, ГРЦ – городской ревматологический центр, КПС - крестцово-подвздошные суставы			

2.2 Общая характеристика исследуемой выборки

Обоснование объёма выборки

Объём выборки определялся числом доступных пациентов, соответствующих критериям включения в указанный период наблюдения (май 2020 г – май 2022 г.). В исследование были включены 150 пациентов с СпА и 189 пациентов с ХБР с поражением ОДА. Размер выборки обеспечивал достаточную статистическую мощность для выявления клинически значимых различий между группами при уровне значимости 0,05.

Критерии включения для основной группы исследования:

1. Пациенты с подтвержденным диагнозом аксиального и периферического СпА согласно критериям ASAS (2009, 2011) и отрицательными результатами анализа на Brucella spp. Чтобы исключить пациентов с ревматоидным артритом и кожным псориазом у пациентов с периферическим СпА с полиартритом мелких суставов конечностей, для псориатического артрита помимо критериев CASPAR, включение в исследование требовало наличия как минимум одного дополнительного признака: асимметричного артрита, дактилита или рентгенологических изменений кистей/стоп, таких как околосуставная остеопролиферация, деформация «карандаш в чашке» или поражение дистальных межфаланговых суставов.

2. Пациенты обратившиеся в ГРЦ г. Алматы с симптомами поражения опорно-двигательного аппарата», у которых заподозрили диагноз ХБР и в дальнейшем диагноз был подтверждён инфекционистами диагнозом «хронический бруцеллёз, имеющие симптомы поражения опорно-двигательного аппарата», обратившиеся в ГРЦ г. Алматы в период с мая 2020 по май 2022 года и дополнительно консультированные двумя инфекционистами с верификацией диагноза хронического бруцеллёза (рисунок 3). В качестве поражения ОДА рассматривались боль, гиперемия, гипертермия, отек и функциональные ограничения со стороны периферических суставов, перемежающаяся боль в ягодицах, боль в спине, а также рентгенологические/МРТ признаки воспаления в крестцово-подвздошных суставах или позвоночнике.

Критерий включения для валидационной группы пациентов:

1. Пациенты с подтверждённым диагнозом «серонегативный спондилоартрит», обратившиеся в ГРЦ г. Алматы в апреле–мае 2026 года. Диагноз СпА устанавливался двумя ревматологами на основании клинико-инструментальных данных и классификационных критериев ASAS. У всех пациентов результаты лабораторного обследования на бруцеллёз были отрицательными.

2. Пациенты с подтверждённым диагнозом «Хронический бруцеллёз с поражением опорно-двигательного аппарата», включённые в исследование в апреле–мае 2026 года после обращения в ГРЦ г. Алматы. Диагноз хронического бруцеллёза был верифицирован врачом-инфекционистом на основании клинической картины, эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных методов диагностики.

Для валидации разработанной дифференциально-диагностической шкалы и онлайн калькулятора врачам-ревматологам было предложено апробировать этот диагностический инструмент на всех пациентах, которые обратились с жалобами в рамках синдрома воспалительной боли в спине и суставным синдромом.

В исследование включались участники в возрасте от 16 лет и старше, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Во все три группы не включались пациенты, имевшие другие причины боли в спине, такие как протрузии и грыжи межпозвонковых дисков, компрессионные переломы тел позвонков, стеноз позвоночного канала, травмы, метастазы опухолей, повреждения спинного мозга, заболевания мягких тканей или перенапряжение мышц спины. Также исключались другие воспалительные и заболевания периферических суставов, КПС и позвоночника, включая туберкулез.

2. В исследование не включались пациенты с подтвержденным СпА, имевшие положительный результат теста на бруцеллезную инфекцию. При формировании ретроспективной когорты в исследование включались только пациенты, в архивной медицинской документации которых имелись отрицательные результаты серологических исследований на бруцеллез (реакция Райта, реакция Хеддельсона и/или другие серологические методы).

Верификация и подтверждение диагноза

Формирование группы пациентов с диагнозом «серонегативный спондилоартрит»

Аксиальный спондилоартрит (аксСпА) определялся с использованием классификационных критериев ASAS 2009 года [13,p. 777], а периферический спондилоартрит (пСпА) - с использованием критериев ASAS 2011 года [78,p. 25]. Для диагностики псориатического артрита (ПсА) дополнительно использованы классификационные критерии CASPAR 2006 года [308]. Диагноз реактивного артрита (РеА) устанавливался в соответствии с критериями, предложенными Американской коллегией ревматологов (ACR) (1999) [309]. Воспалительная боль в спине (ВБС) определялась на основании рекомендаций экспертов ASAS [65,p. 569].

Пациенты с диагнозом «серонегативный спондилоартрит» были включены в исследование ретроспективно и проспективно. Ретроспективную группу составили 75% пациентов (n=113), данные которых были получены при анализе архивной медицинской документации. Проспективно обследованы 25% пациентов (n=37), обратившихся в Городской ревматологический центр г. Алматы. Всем пациентам проводилось клиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, а также объективный осмотр с последующей верификацией диагноза лабораторными и инструментальными методами исследования, включая серологические тесты на выявления бруцеллезной инфекции. Окончательная верификация диагноза СпА проводилась медицинской комиссией, включавшей консультанта (профессора) и двух независимых ревматологов.

Формирование группы пациентов с диагнозом хронический бруцеллез с поражением опорно-двигательного аппарата

Группа пациентов с ХБР формировалась последовательно при обращении пациентов к ревматологу по поводу воспалительных проявлений со стороны ОДА (рисунок 2). После анализа жалоб, сбора анамнеза, уточнения эпидемиологического анамнеза и объективного осмотра при наличии подозрения на ХБР назначались серологические тесты (реакция агглютинации Райта, реакция Хаддлсона, ИФА на антитела к *Brucella spp.* IgG и IgM). При отрицательных результатах стандартных серологических тестов и сохранении клинического подозрения дополнительно проводился тест выявления клеток, связывающих антиген бруцеллёзной специфичности (КСА). При наличии положительных результатов лабораторного обследования пациент направлялся к инфекционисту для верификации диагноза хронического бруцеллёза и назначения специфической терапии. Пациенты с ХБР с поражением ОДА включались в проспективное наблюдение в рамках данного исследования.



ХБР – хронический бруцеллез; ОДА – опорно-двигательный аппарат; КСА - клетки, связывающие антиген бруцеллёзной специфичности; ИФА – иммуноферментный анализ
*Тест КСА выполнялся при отрицательных результатах серологических и ИФА-исследований у пациентов с клинико-эпидемиологическими признаками вероятного бруцеллёза

Рисунок 2 - Алгоритм маршрутизации пациента с подозрением на хронический бруцеллёз в условиях эндемичного региона

ХБР определялся при длительности бруцеллеза более 6 мес. с момента дебюта клинических проявлений при наличии очаговых форм поражения и лабораторного подтверждения инфекции *Brucella spp*. Первично-хронический бруцеллёз диагностировался в случаях, когда заболевание с момента дебюта имело хроническое течение, при этом в анамнезе отсутствовали указания на ранее перенесённую острую или подострую фазу инфекции. Вторично-хронический бруцеллёз определялся при формировании хронического течения заболевания вследствие трансформации острой или подострой формы бруцеллёза [147, p. 1-6]. Диагноз «хронический бруцеллез» подтверждался двумя независимыми инфекционистами, в ряде случаев – консультантом инфекционистом (профессором).

Диагноз бруцеллёза формировался на основании стандартного определения случая (CDC, 2010) при наличии совокупности клинических, эпидемиологических и лабораторных критериев [310]. Клинические проявления включали острое

или постепенное начало заболевания с лихорадкой в сочетании с другими инфекционными симптомами (ночная потливость, слабость, утомляемость, анорексия, потеря массы тела, головная боль, миалгия, артралгия), а также очаговыми поражениями (артрит/спондилит, менингит, эндокардит, орхит/эпидидимит, гепато- и спленомегалия). Учитывался соответствующий эпидемиологический анамнез: анализировались данные о наличии факторов риска инфицирования *Brucella spp*., включая профессиональный контакт с сельскохозяйственными животными, употребление непастеризованных молочных продуктов, а также проживание в эндемичном по бруцеллёзу регионе. Дополнительно учитывались сведения о возможных путях инфицирования, таких как непосредственный контакт с животными или их биологическими материалами, участие в уходе за сельскохозяйственными животными, а также употребление продуктов животного происхождения без достаточной термической обработки.

Лабораторное подтверждение основывалось на выявлении специфических антител к Brucella spp. (ИФА IgG/IgA), положительных серологических реакциях (реакция агглютинации Райта ≥1:100–1:200, реакция Хаддлсона), а также на результатах бактериологического исследования (выделение культуры) или молекулярно-генетических методов (ПЦР) при наличии таковых [310,p. 3]. Диагноз подтверждался двумя независимыми инфекционистами, при необходимости - консультантом (профессором). В дальнейшем осуществлялось совместное динамическое наблюдение ревматологом и инфекционистом.

Дополнительным методом подтверждения корректности диагноза ХБР был ответ на проведенное лечение (диагноз *ex juvantibus*) –положительная клиническая динамика в ответ на лечение фторхинолоновыми антибиотиками (ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин), при СпА оценивался положительный эффект от НПВП.

Формирование группы пациентов с хроническим бруцеллезом, соответствующих критериям ASAS

После комплексного анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных пациентов с ХБР нами была проведена оценка применимости классификационных критериев ASAS (2009, 2011) у пациентов с ХРБ с поражением ОДА. Для корректной интерпретации полученных результатов необходимо учитывать условия применения классификационных критериев ASAS. Согласно критериям ASAS (2009) для аксиального СпА, пациент должен иметь хроническую боль в спине продолжительностью ≥3 месяцев с дебютом до 45 лет. При этом диагноз может быть классифицирован при наличии одного из двух вариантов: сакроилиит, подтверждённый инструментальными методами (рентгенография или МРТ), в сочетании как минимум с одним признаком СпА; или наличие HLA-B27 в сочетании как минимум с двумя признаками СпА Перечень признаков СпА (ВБС, периферический артрит, энтезит, увеит, псориаз, ВЗК, хороший ответ на НПВП и др.) регламентирован в критериях ASAS (2009) [13,p. 777]. Критерии ASAS (2011) для периферического СпА применяются у пациентов без ВБС и включают наличие периферического артрита и/или энтезита и/или дактилита в сочетании с дополнительными признаками СпА [78,p. 25].

Среди пациентов с хроническим бруцеллёзом проводилась оценка соответствия классификационным критериям ASAS (2009, 2011). По результатам оценки пациенты были стратифицированы на три группы: соответствовавшие критериям ASAS, частично соответствовавшие критериям ASAS и не соответствовавшие критериям ASAS. К группе частично соответствовавших относили пациентов, имевших отдельные признаки спондилоартрита, предусмотренные критериями ASAS, однако не удовлетворявших обязательным условиям их применения.

Формирование группы пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом с поражением опорно-двигательного аппарата для внешней валидации диагностической шкалы

Валидация шкалы выполнялась на отдельной выборке пациентов, не включённых в исходную когорту, использованную для построения диагностической модели.

Валидационное исследование проводилось на базе городского ревматологического центра (апрель-май 2026г.). В исследование были включены 62 пациента, проходивших обследование и лечение в указанном учреждении. Пациенты были распределены на две группы:

- 30 пациентов со спондилоартритом (СпА), диагноз которых устанавливался на основании классификационных критериев ASAS (2009, 2011), а также клинико-лабораторных и инструментальных данных;
- 32 пациента с хроническим бруцеллёзом (ХБР) с поражением ОДА, диагноз которых подтверждался на основании клинической картины заболевания, эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных методов диагностики (серологические реакции, ИФА, ПЦР).

В исследование включались пациенты с окончательно установленным диагнозом, который использовался в качестве референтного стандарта при оценке диагностической точности разработанной шкалы.

2.3 Источники данных

Источниками клинических данных являлись медицинская документация пациентов, включая архивные медицинские записи пациентов, электронная база медицинских данных «DAMUMED» (на основании кодов МКБ-10: М45, М02.3, М07., М13.9, А23.), а также консультативные заключения врачей-ревматологов и врачей-инфекционистов, оформленные по результатам очного осмотра пациентов.

Поскольку целью исследования являлся сравнительный анализ клинических проявлений в дебюте заболеваний, проводился ретроспективный анализ первичной медицинской документации, отражающей клиническую картину на ранних этапах болезни. Дополнительно использовались данные электронной медицинской информационной системы «DAMUMED», что позволило уточнить и верифицировать анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные показатели. Для уточнения клинических данных у части пациентов дополнительно проводился опрос с использованием телефонного интервью. Уточнялись

анамнез заболевания, наличие и характер симптомов, особенности болевого синдрома, а также эффективность ранее проводимой терапии и другие клинико-анамнестические показатели.

2.4 Клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования

Пациенты обеих основных групп были исследованы по единому протоколу. Проводились анализ демографических и анамнестических данных, эпидемиологического анамнеза, жалоб, объективный осмотр. Также анализировались все клинические симптомы в дебюте болезни. Этническая принадлежность указывалась пациентом самостоятельно.

Клинические методы исследования

Клинические методы исследования включали сбор жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза и объективный клинический осмотр пациентов.

При сборе жалоб оценивали: симптомы поражения опорно-двигательного аппарата (артрит, сакроилиит, спондилит, энтезит, дактилит, тендинит, бурсит, утренняя скованность (время, продолжительность), боль в спине (характер боли), перемежающая боль ягодичной области и другие); внесуставные проявления СпА (увеит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника, аортит); симптомы инфекционного синдрома (волнообразная лихорадка, потливость, озноб, миалгия, оссалгия, артралгия, снижение массы тела, лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия); симптомы поражения вегетативной нервной системы (гипергидроз рук и стоп, выраженный кожный дермографизм, кардиалгия, нестабильность артериального давления и пульса, синдром раздраженного кишечника); симптомы поражения центральной нервной системы (головная боль, эмоциональная лабильность, тревожность, депрессивные проявления, нарушение сна, снижение памяти); симптомы поражения периферической нервной системы (корешковый синдром, нарушения чувствительности, парезы, нейропатическая боль, тремор и другие симптомы); симптомы поражения репродуктивной системы (орхит, эпидидимит, эректильная дисфункция у мужчин; аднексит, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, вторичное бесплодие у женщин и другие).

Объективный клинический осмотр пациентов включал оценку общего состояния, осмотр и пальпацию опорно-двигательного аппарата, и внутренние органы. При обследовании костно-суставной системы оценивали наличие признаков воспалительного поражения позвоночника, суставов и периартикулярных структур (болезненность, припухлость, локальная гипертермия, гиперемия, ограничение объема движений), болезненность в проекции крестцово-подвздошных суставов - перемежающей ягодичной боли, а также болезненность и ограничение подвижности различных отделов позвоночника. Проводилась пальпация периферических лимфатических узлов, печени и селезенки. При подозрении на гепа-

томегалию или спленомегалию пациенты направлялись на ультразвуковое исследование органов брюшной полости для подтверждения выявленных изменений.

Лабораторные тесты

Все пациенты были обследованы по единому диагностическому протоколу, включавшему клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Лабораторные исследования включали общий анализ крови с определением СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ) и ревматоидного фактора (РФ). Кроме того, пациентам обеих групп проведено определение антигена HLA-B27 с использованием методики ИФА; IgG и IgA антител к *Brucella spp* методом ИФА (Brucella-antibodies-ELISA-BEST RU № 2015/2716, Россия); серологические тесты: реакция агглютинации Райта (титр ≥1:100) и пластинчатая реакция агглютинации Хаддлсона с использованием антигена *Brucella diagnosticum* (жидкость; регистрационный номер №009986, Казахстан). У всех пациентов диагноз «бруцеллез» был подтвержден как минимум результатом одного теста – реакция Райта, реакция Хаддлсона и/или иммуноферментный анализ. У пациентов с отрицательными серологическими и ИФА-тестами в настоящем исследовании дополнительно использовался метод определения клеток, связывающие антиген (КСА) бруцеллезной специфичности. У 38 пациентов с подозрением с ХБР для верификации диагноза было проведен данный тест и был положительным у 19 (50%) пациентов. В исследовании применялся диагностический набор, зарегистрированный в Республике Казахстан (регистрационное удостоверение медицинского изделия in vitro № 026248) [311].

Инструментальные исследования

У всех пациентов, включённых в исследование, были проанализированы рентгенограммы и результаты МРТ КПС, рентгенограммы пораженных суставов, а пациентам с болью в спине дополнительно проводили МРТ позвоночника. При оценке результатов рентгенографии КПС для выявления сакроилиита использовали градации, описанные в модифицированных Нью-Йоркских критериях [137,p. 1958]. КПС и позвоночник сканировали на МРТ-системе 1,5 Т (Philips Achieva, Нидерланды) с использованием 16-канальной фазированной антенной решетки для туловища (Spine 15ch Matrix Coil), охватывающей грудной и поясничный отделы позвоночника и КПС (SNC anterior surface coil, SNC posterior coil).

Протокол визуализации состоял из двух анатомических сканов высокого разрешения (спин-эхо, SE и STIR), Т1- и Т2-взвешенных режимов. Анатомические и диффузионно-взвешенные МР-сканы выполнялись в полукоронарной проекции для КПС и в сагиттальной проекции для позвоночника. Все результаты рентгенографии и МРТ оценивались двумя независимыми радиологами, незнакомыми с клиническими и лабораторными данными пациентов. Активный (острый) сакроилиит определялся на основании международных критериев при наличии отека костного мозга (остеит), капсулита и энтезита на МРТ в режиме с подавлением жировой ткани (STIR) и синовита на Т1-взвешенной постгадолиниевой МРТ [137,p. 1958].

Наличие только синовита, капсулита или энтезита без сопутствующего отека/остеита субхондрального костного мозга считалось совместимым с сакроилиитом, но недостаточным для постановки диагноза активного сакроилиита. За признаки хронического воспаления в КПС принимались склероз, эрозии, отложения жира, а также анкилоз в режиме Т1 [126,p. 1520]. Кроме того, пациентам с ХБР с подозрением на спондилодисцит проводилась МРТ позвоночника для оценки изменений сигнала от позвонков, паравертебрального поражения мягких тканей и формирования абсцессов [276,p. 928]. Рентгенологические признаки бруцеллезного спондилита в отличие от туберкулеза позвоночника затрагивают межпозвоночные диски, при этом дисковые пространства как правило сужены [312].

Всем пациентам с картиной спондилодисцита на МРТ в целях исключения туберкулеза были проведены обзорная рентгенография легких и специфические тесты (микроскопическое исследование посева мокроты, квантифероновый тест).

2.5 Социологическое исследование (анкетирование медицинских работников)

В исследовании использовалась авторская анкета, разработанная для оценки уровня знаний врачей и выявления трудностей дифференциальной диагностики СпА и ХБР. При разработке опросника учитывались принципы построения медицинских анкет, применяемых в международных исследованиях по оценке клинических знаний и диагностического мышления в ревматологии и инфекционных заболеваниях [313]. Структура вопросов формировалась на основании современных клинических рекомендаций и диагностических критериев, включая критерии ASAS для аксиального СпА и данные литературы по клиническим проявлениям и диагностике бруцеллёза.

Анкета (Приложение Ж) состояла из 20 вопросов, сгруппированных в несколько тематических блоков:

1. социально-демографические характеристики респондентов (город, специальность, стаж работы);
2. клинический опыт врача (частота консультирования пациентов с соответствующими заболеваниями);
3. знания о клинических проявлениях серонегативных спондилоартритов и хронического бруцеллёза;
4. вопросы лабораторной диагностики и интерпретации результатов исследований;
5. клинические сценарии, направленные на оценку дифференциально-диагностического мышления;
6. оценка трудностей диагностики в реальной клинической практике.

Большинство вопросов имели формат множественного выбора, что позволяло одновременно оценивать уровень знаний и клиническое мышление респондентов. Среднее время заполнения анкеты составляло около 7-10 минут.

Перед началом основного исследования была проведена пилотная апробация анкеты на группе из 10 врачей с целью оценки понятности формулировок и логики структуры опросника. По результатам пилотного этапа были внесены незначительные редакционные изменения.

Анкетирование проводилось в онлайн-формате с использованием платформы Google Forms в два этапа. Перед началом опроса участникам предоставлялась информация о целях исследования и условиях участия. Все респонденты подтверждали информированное согласие на участие в исследовании. Опрос проводился анонимно и на добровольной основе. Ответы автоматически сохранялись в системе и после завершения сбора данных были выгружены в формат Microsoft Excel, где проводилась первичная проверка данных, кодирование переменных и формирование базы для статистического анализа.

В первичном этапе анкетировании приняли участие 128 врачей различных специальностей (ревматологи, инфекционисты, терапевты, врачи общего профиля и другие), участвующих в диагностике и лечении пациентов с заболеваниями ревматологического и инфекционного профиля. Первичное анкетирования проводилось в 2021 году. Повторное анкетирование врачей проводилось в августе 2026 года после внедрение алгоритма ранней диагностики СпА в эндемичной зоне по бруцеллезу и разработки дифференциально-диагностической шкалы с формированием онлайн калькулятора.

Ссылка на анкету распространялась через профессиональные медицинские сообщества и специализированные чаты врачей, в том числе среди членов профессионального сообщества ревматологов Республики Казахстан. Формирование выборки осуществлялось по принципу доступной добровольной выборки (convenience sampling), широко используемый в исследованиях знаний, установок и практики медицинских работников (Knowledge, Attitudes and Practices-KAP studies), особенно при использовании онлайн-форматов анкетирования [313,p. 40]. Численность выборки определялась с учётом доступности целевой профессиональной аудитории, предполагаемого уровня отклика при проведении онлайн-анкетирования (30%), а также необходимости получения достаточного объёма данных для статистического анализа. С учётом ожидаемого уровня отклика было разослано около 300 приглашений к участию, в результате чего получено 128 заполненных анкет врачей на первом этапе и 135 анкет во втором этапе исследования. Сформированная выборка обеспечивала возможность проведения описательного статистического анализа, включая расчёт частот, долей и средних значений, а также сравнительного анализа между группами респондентов с использованием статистических критериев для категориальных переменных, в том числе χ^2-критерия (Groves et al., 2009; Charan & Biswas, 2013) [314,315].

2.6 Методы статистической обработки данных

В предварительном анализе структуры данных были оценены типы и распределение исследуемых переменных. Большинство анализируемых признаков имели категориальный бинарный характер и отражали наличие или отсутствие клинических, лабораторных и эпидемиологических характеристик пациентов.

Данные переменные представлены в виде абсолютных значений и долей (n, %). Количественные показатели включали возраст пациентов, возраст дебюта заболевания и длительность заболевания. По результатам проверки нормальности распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка было установлено, что возраст пациентов и возраст дебюта заболевания имели распределение, близкое к нормальному, в связи с чем они представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD). Показатели длительности заболевания характеризовались ненормальным распределением, поэтому они описывались с использованием медианы и межквартильного размаха (Me [IQR]).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26.0 (IBM Corp., США). Анализ выполнялся поэтапно с целью выявления клинико-лабораторных признаков, имеющих дифференциально-диагностическое значение между СпА и ХБР, а также разработки диагностической балльной шкалы.

Этап 1. Подготовка базы данных

На первом этапе была сформирована единая электронная база данных, включающая ранние клинические, лабораторные и инструментальные показатели пациентов со СпА и ХБР с поражением ОДА.

Этап 2. Описательная статистика

На втором этапе проводилась описательная характеристика исследуемых групп. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD) при нормальном распределении или медианы и межквартильного размаха (Me [IQR]) при ненормальном распределении. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей.

Этап 3. Проверка распределения данных

Поскольку целью исследования являлось сравнение количественных показателей между группами пациентов со СпА и ХБР с поражением ОДА, на предварительном этапе была проведена оценка характера распределения данных. Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. Показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD) и сравнивались между группами с использованием двустороннего t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При отклонении распределения от нормального использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Статистика U определялась на основе ранговых сумм.

Во всех случаях использовались двусторонние статистические тесты. Критический уровень статистической значимости принимался равным $p < 0{,}05$. Значения p интерпретировались как вероятность получения наблюдаемого различия или более выраженного при условии нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами.

Этап 4. Однофакторный анализ

Однофакторный анализ проводился в две последовательные аналитические стадии. *На первой стадии* выполнялся однофакторный сравнительный анализ

между когортой пациентов со спондилоартритом (n = 150) и всей когортой пациентов с хроническим бруцеллёзом (n = 189). Целью данного этапа являлось выявление клинико-лабораторных признаков, статистически различающихся между заболеваниями в целом, и предварительный отбор показателей для формирования дифференциально-диагностической таблицы. *На второй стадии*, с целью моделирования клинически наиболее сложной диагностической ситуации, проводился однофакторный анализ между пациентами со СпА (150) и подгруппой пациентов с ХБР (52), соответствующих классификационным критериям ASAS (2009, 2011). Данный этап был направлен на выявление признаков, сохраняющих дифференциально-диагностическую значимость в условиях фенотипического перекрытия заболеваний.

Анализ данных проводился по принципу доступных наблюдений. Переменные с уровнем пропущенных значений более 10% не включались в многофакторную логистическую модель. Доля пропущенных значений по ключевым переменным была оценена предварительно. В зависимости от степени и механизма пропусков была использована стратегия complete-case analysis. Переменные с уровнем статистической значимости $p < 0,1$ рассматривались как потенциальные предикторы и включались в многофакторный анализ.

Этап 5. Многофакторный логистический анализ

Для выявления независимых предикторов, позволяющих дифференцировать СпА и ХБР, была проведена многофакторная логистическая регрессия. С целью идентификации независимых предикторов, позволяющих дифференцировать СпА и ХБР-ASAS+, применялось многофакторное логистическое регрессионное моделирование. Зависимой переменной являлся диагноз (1 - СпА, 0 - ХБР-ASAS+). Оценка параметров осуществлялась методом максимального правдоподобия.

Формировалась начальная (полная) модель, включающая все отобранные предикторы. Далее применялся итеративный алгоритм редукции с последовательным исключением статистически незначимых переменных. После каждого этапа оценивалось изменение коэффициентов оставшихся факторов с целью выявления возможного конфаундинга. Конфаундинг считался клинически значимым при изменении коэффициентов регрессии ключевых предикторов более чем на 10-15% по сравнению с их значениями в полной модели; в таких случаях переменная сохранялась в модели независимо от её собственной статистической значимости. Дополнительно проводилась оценка мультиколлинеарности между независимыми переменными с использованием анализа корреляционной матрицы и анализа стандартных ошибок коэффициентов регрессии. При выявлении признаков выраженной коллинеарности рассматривалась возможность исключения одной из взаимосвязанных переменных из модели [316].

Для выявления независимых факторов, ассоциированных с диагнозом, использовалась бинарная логистическая регрессия. В модель включались переменные, статистически значимые в однофакторном анализе, а также клинически значимые показатели. Построение модели осуществлялось методом пошагового обратного исключения (Backward LR). Качество модели оценивали по значениям -

2 Log Likelihood, коэффициентам Cox & Snell R^2 и Nagelkerke R^2, а также с использованием теста Хосмера-Лемешоу [316,p. 89].

Результаты логистической регрессии представлены в виде коэффициента регрессии (β), стандартной ошибки (SE), отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (95% ДИ) и уровня статистической значимости (p).

Этап 6. Разработка диагностической шкалы

На основании результатов многофакторного логистического регрессионного анализа была разработана дифференциально-диагностическая шкала для разграничения СпА и ХБР. В модель включались переменные, продемонстрировавшие статистическую значимость при однофакторном анализе, а также клинически значимые признаки, описанные в литературе. В итоговый анализ включались признаки, сохранявшие статистическую значимость хотя бы в одной из моделей (общая модель СпА/ХБР и модель СпА/ХБР-ASAS+) и не демонстрировавшие противоречивого направления эффекта. Независимые предикторы, выявленные в модели, использовались для формирования балльной системы. Коэффициенты регрессии (β) трансформировались в баллы пропорционально их величине с последующим округлением. Диагностическая точность шкалы оценивалась с использованием ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности.

Этап 7. Расчёт диагностического индекса

Для каждого пациента рассчитывался суммарный диагностический индекс (Diagnostic Score) как сумма баллов всех предикторов, включённых в модель.

Этап 8. ROC-анализ

Для оценки диагностической эффективности/точности разработанной шкалы проводился ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic), целью которой являлась оценка способности диагностической шкалы различать два заболевания. Определялись следующие показатели: площадь под ROC-кривой (AUC), чувствительность и специфичность [317].

Этап 9. Определение порогового значения

Оптимальное пороговое значение диагностического индекса (cut-off) определялось на основании индекса Юдена (Youden index). Целью данного этапа является определить пороговое значение баллов, при котором пациента классифицируют как имеющего СпА или ХБР. Его выбирают так, чтобы чувствительность и специфичность были максимально сбалансированы.

Этап 10. Внешняя валидация модели

Объём валидационной выборки определялся исходя из методических рекомендаций по проведению диагностических исследований и апробации прогностических моделей [317,p. 581]. Согласно этому документу, формирование двух сопоставимых групп по 30 пациентов обеспечивает достаточную статистическую мощность для расчёта данных показателей и является распространённой практикой при клинической валидации диагностических шкал [317,p. 581].

У каждого пациента проводилась оценка клинических признаков, включённых в разработанную диагностическую шкалу. Сбор данных осуществлялся на основании результатов клинического осмотра пациента, анализа медицинской

документации, лабораторных исследований и инструментальных методов диагностики.

Каждый признак шкалы оценивался по бинарному принципу:

- 1 - признак присутствует;
- 0 - признак отсутствует.

Для каждого пациента рассчитывался суммарный диагностический индекс (Diagnostic Score) как сумма баллов всех признаков, включённых в разработанную шкалу.

Оценка диагностической эффективности шкалы проводилась на основании матрицы классификации (confusion matrix) с расчётом основных показателей диагностической точности: чувствительности (Sensitivity), специфичности (Specificity) и индекса Юдена. Дополнительно проводился ROC-анализ, позволяющий оценить дискриминационную способность разработанной диагностической модели. В ходе анализа рассчитывалась площадь под ROC-кривой (Area Under the Curve, AUC).

Оптимальное пороговое значение диагностического индекса определялось на основании максимального значения индекса Юдена, что обеспечивало наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью диагностической шкалы.

Статистический анализ результатов анкетирования

Статистический анализ проводили с использованием IBM SPSS Statistics 26.0 и Microsoft Excel. Анализ выполняли в два этапа: сначала оценивали характеристики первичной и повторной выборок и их сопоставимость, затем сравнивали показатели знаний врачей на двух этапах анкетирования.

Статистическая обработка результатов анкетирования проводилась с использованием описательной статистики. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Для оценки связи между качественными переменными использовали критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ между уровнем знаний и стажем работы проводился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Для выявления факторов, ассоциированных с высоким уровнем знаний врачей, применяли бинарную логистическую регрессию. Для количественной оценки уровня знаний был сформирован интегральный индекс, основанный на суммарном количестве правильных ответов. Выбор индекса позволял оценить не отдельный фактологический ответ, а совокупность знаний, непосредственно связанных с дифференциальной диагностикой СпА и ХБР. В индекс включили четыре ключевых вопроса анкеты: №10, отражавший решение клинического диагностического случая; №11 - возможность одновременного наличия СпА и ХБР у одного пациента; №15 - оценку диагностических возможностей ИФА при хроническом бруцеллёзе; №17 - эпидемиологическую характеристику бруцеллёза.

Каждый правильный ответ оценивали в 1 балл, неправильный - в 0 баллов. Суммарное значение индекса составляло от 0 до 4 баллов. Для последующего статистического анализа индекс представляли как количественное значение и

как категориальный показатель с тремя уровнями знаний: 0-1 балл - низкий уровень, 2 балла - средний, 3-4 балла - высокий. Такое разделение использовали для оценки изменения структуры уровня знаний между первичным и повторным анкетированием.

Для количественного описания интегрального индекса рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение (M±SD), а также медиану и межквартильный интервал (Me, IQR). Категориальные показатели представляли в виде абсолютных значений (n) и относительных частот (%).

Для оценки сопоставимости первичной и повторной выборок сравнивали профессиональный состав врачей и распределение по стажу работы. Данные характеристики были выбраны, поскольку различия в профессиональной структуре и опыте работы могли учитываться при интерпретации показателей знаний на повторном этапе. Специальность анализировали как категориальный показатель, а стаж - как упорядоченную категорию. Для сравнения частот применяли критерий χ^2 Пирсона.

Основным анализом эффективности повторного анкетирования было сравнение распределения трёх уровней знаний между первичным и повторным этапами. Для этого использовали критерий χ^2 Пирсона, поскольку сравнивались частоты врачей в категориях «низкий», «средний» и «высокий уровень» в двух независимых выборках. Для характеристики силы связи между этапом анкетирования и уровнем знаний рассчитывали коэффициент V Крамера. V Крамера выбран для таблицы сопряжённости размером 2×3 и позволяет количественно оценить силу связи между двумя категориальными переменными независимо от объёма выборки.

Дополнительно анализировали правильность ответов на отдельные ключевые вопросы. Данный анализ проводили для определения, какие конкретные компоненты диагностических знаний изменялись между этапами, поскольку интегральный индекс не отражает содержание каждого отдельного навыка. Для вопросов №10, №13 и №15 сравнивали долю правильных ответов на первичном и повторном этапах. Различия между долями оценивали с помощью χ^2 Пирсона, абсолютное изменение представляли в процентных пунктах, а для количественной характеристики различий рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ.

Отдельно оценивали результаты по остальным вопросам анкеты №6-9, №11, №14, №16-20. Для каждого вопроса определяли число и долю врачей, давших полный правильный ответ согласно заранее установленному ключу анкеты. Данный анализ использовали для описания распределения правильных ответов по отдельным компонентам клинической, лабораторной и эпидемиологической диагностики.

Связь знаний со стажем работы оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Выбор данного метода обусловлен тем, что стаж был представлен упорядоченными категориями («до 3 лет», «3-5 лет», «5-10 лет», «более 10 лет»), а интегральный индекс имел ограниченный балльный диа-

пазон от 0 до 4. Анализ позволял определить наличие и направление статистической связи между продолжительностью профессионального стажа и уровнем интегрального индекса.

Для дополнительной оценки профессиональных различий врачей сравнивали по специальности. Основные профессиональные группы включали ревматологов, инфекционистов, терапевтов и врачей других специальностей. Два резидента не включали в межгрупповое сравнение из-за малого размера группы. Дополнительно врачей разделяли на ревматологов и неревматологов и сравнивали долю участников с высоким уровнем знаний.

Вопрос №12 анализировали отдельно, поскольку он отражал субъективную оценку врачами диагностических трудностей, а не объективный показатель правильности ответа. Для данного вопроса сравнивали распределение ответов между первичным и повторным этапами с использованием χ^2 Пирсона. Результат рассматривали отдельно от интегрального индекса и показателей правильности ответов.

Для всех статистических критериев уровень статистической значимости принимали равным $p<0,05$. Для основных сравнений приводили 95% доверительные интервалы и размеры эффекта. Поскольку выборки первичного и повторного анкетирования были независимыми, методы статистического анализа для связанных выборок не применяли.

Для оценки внутренней согласованности анкеты был рассчитан коэффициент надёжности Кронбаха (Cronbach’s alpha). Значение коэффициента составило $\alpha = 0,78$, что свидетельствует о хорошей внутренней согласованности вопросов и позволяет рассматривать анкету как надёжный инструмент для оценки знаний и клинического мышления врачей.

Контроль систематических ошибок

С учётом различий в способе формирования групп (СпА преимущественно ретроспективно, ХБР проспективно) при интерпретации результатов учитывалась возможность информационной систематической ошибки. Для минимизации данного влияния применялись единый протокол клинико-лабораторного обследования, стандартизированные диагностические критерии и независимая экспертная верификация диагнозов.

2.7 Этические аспекты

Исследование одобрено локальным комитетом по этике Казахского национального университета им. аль-Фараби (28.05.2020, №102 IRB-A091; дата продление одобрения 14.05.2026г до 20.05.2027г). Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие.

3 АНАЛИЗ ДАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ И ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ БРУЦЕЛЛЁЗОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

3.1 Характеристика клинических, лабораторных и инструментальных проявлений серонегативного спондилоартрита в дебюте заболевания

Демографическая и эпидемиологическая характеристика

В исследование включены 150 пациентов со СпА. Среди них преобладали мужчины (65,3%) (таблица 4). Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 37,2±11,2 года (минимальный возраст 16 лет; максимальный возраст 61 год). У большинства пациентов заболевание дебютировало в молодом возрасте: у 88,0% первые симптомы болезни появились в возрасте до 45 лет. Средний возраст дебюта заболевания составил 29±15,6 года. Более чем у двух третей пациентов (74,7%) возраст на момент обследования также не превышал 45 лет.

Средняя продолжительность периода от появления первых симптомов до установления правильного диагноза составила 47,2±63,8 месяцев. Инвалидность зарегистрирована у 33 (22,0%) пациентов.

Большинство пациентов проживали в городской местности. По этническому составу преобладали пациенты казахской национальности. Среди профессиональных групп наиболее часто встречались офисные работники и лица, занимающиеся физическим трудом (водитель, дворник, разнорабочий, строитель и т.д). Положительный эпидемиологический анамнез выявлен у 37,3% пациентов со СпА. При этом в большинстве случаев пациенты указывали на употребление непастеризованных молочных продуктов.

Таблица 4 - Демографическая и эпидемиологическая характеристики 150 пациентов со спондилоартритом

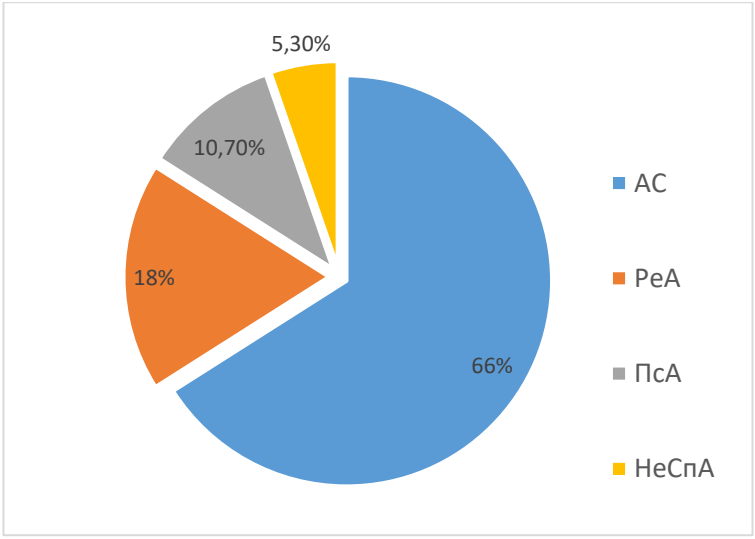
Признак	Количество пациентов n(%)
1	2
мужчины,	98 (65,3)
женщины	52 (34,7)
Возраст	
до 45 лет	112(74,7)
старше 45 лет	38(25,3)
Возраст пациента в дебюте болезни	
до 45 лет	132(88,0)
старше 45 лет	18(12,0)
Инвалидность	33(22,0)
Место проживания	
город	119(79,3)
село	31(20,7)
Национальный состав	
казахи	103(69,0)

Продолжение таблицы 4

1	2
Русские	33(22,0)
уйгуры	5(3,0)
другие	9(6,0)
Профессиональная характеристика	
чабаны	1 (0,7)
работники пищевой промышленности	2 (1,3)
офисные работники	70 (46,7)
домохозяйки	16 (10,7)
работники физического труда*	61 (40,7)
Эпидемиологическая характеристика	
Положительный эпидемиологический анамнез, в том числе:	56 (37,3)
-алиментарный путь, n (%)	50 (89,3)
-контактный путь, n (%)	6 (10,7)
Примечание - *Работники физического труда: водитель, дворник, разнорабочий, строитель и т.д.	

Клинические формы серонегативного спондилоартрита

В структуре клинических форм СпА преобладал пациенты с АС (рисунок 3).



АС – анкилозирующий спондилит, РеА – реактивный спондилит, ПсА – псориатический артрит, НеСпА – недифференцированный спондилоартрит

Рисунок 3 - Структура клинических форм серонегативного спондилоартрита

У трёх пациентов с АС зарегистрированы воспалительные заболевания кишечника, расцененные как внеаксиальные проявления АС.

Поражение опорно-двигательного аппарата

Поражение ОДА являлось ведущим клиническим проявлением СпА (таблица 5). В исследуемой группе преобладали суставные проявления в виде артралгий, преимущественно с вовлечением крупных суставов. Артрит носил неоднородный характер с доминированием олигоартикулярного варианта, реже встречались моно- и полиартрит. Наиболее часто воспалительный процесс локализовался в коленных, голеностопных и тазобедренных суставах. Артрит мелких суставов кистей регистрировался у каждого десятого пациента (11,3%) и наблюдался преимущественно при ПсА.

Энтезиты выявлены у каждого пятого (22%), а **дактилиты** у каждого десятого пациента (12,7%) с СпА, преимущественно при ПсА и недифференцированном СпА. Поражение периартикулярных структур в виде бурситов, тендинитов встречалось относительно редко - у 6,0% и 4,0% пациентов соответственно.

Вторичный остеоартрит, подтверждённый по данным рентгенографии суставов, выявлялся более чем у половины пациентов. Поражение преимущественно локализовалось в крупных суставах нижних конечностей (тазобедренных и коленных). В 5% случаев у пациентов с аксСпА отмечена необходимость эндопротезирования суставов.

Таблица 5 - Характеристика суставного синдрома у пациентов с спондилоартритом

Признаки	Количество пациентов
Артралгия, n (%)	119 (79,3)
Артралгия крупных суставов, n (%)	106(70,7)
Артралгия мелких суставов, n (%)	34(22,7)
Артрит, n (%), в том числе:	83(55,3)
Моноартрит, n (%)	31(37,3)
Олигоартрит, n (%)	36 (43,3)
Полиартрит, n (%)	16 (19,2)
Бурсит, n (%)	9(6,0)
Тендинит/Тендовагинит, n (%)	6(4,0)
Вторичный остеоартрит, n (%)	94(62,7)
Утренняя скованность, n (%)	121(80,7)

Поражение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений

В клинической картине доминировали признаки воспалительного поражения позвоночника, включая воспалительную боль в спине и утреннюю скованность (таблица 6). У подавляющего большинства пациентов (102 чел., 91,9%) боль в спине соответствовала критериям воспалительной боли в спине ASAS. Были характерны постепенное начало симптомов, усиление боли в покое, улучшение после физической активности и наличие утренней скованности.

Перемежающаяся боль в ягодицах (77,3%) также рассматривалась как характерный признак поражения крестцово-подвздошных суставов. Сакроилиит, подтверждённый по данным МРТ и/или рентгенографии, диагностирован у 109 пациентов; в большинстве случаев поражение носило двусторонний характер.

По данным МРТ выявлялись признаки активного воспаления (отёк костного мозга, субхондральный остеит, капсулит, энтезит), а также признаки хронических изменений (эрозии, субхондральный склероз, жировая дегенерация, анкилозирование суставов). Спондилит выявлен у 66% пациентов и характеризовался поражением энтезисов, тел позвонков и фасеточных суставов.

Таблица 6 – Ведущие симптомы и синдромы спектра серонегативных спондилоартритов в группе 150 пациентов

Характеристики/Признаки	Количество пациентов
Периферический артрит, n (%)	83 (55,3)
Боль в спине, n (%) В том числе:	111 (74,0)
- воспалительная боль в спине, n (%)	102 (91,9)
- механическая боль в спине, n (%)	9 (9,1)
Перемежающаяся боль в ягодицах, n (%)	116 (77,3)
Сакроилиит на МРТ, n (%)	109 (72,7)
- односторонний, n (%)	11 (10,1)
- двусторонний, n (%)	98 (89,9)
Спондилит на МРТ, n (%)	99(66,0)
Энтезит, n (%)	33 (22,0)
Дактилит, n (%)	19 (12,7)
Передний увеит, n (%)	13 (8,7)
Псориаз, n (%)	23 (15,3)
Воспалительные заболевания кишечника, n (%)	4 (2,9)
Семейный анамнез по СпА, n (%)	70 (46,7)
Ответ на прием НПВП, n (%)	149 (99,3)
Позитивность по HLA-B27, n (%)	96 (72,1)
Повышение С-реактивного белка, n (%)	82 (54,7)
Примечание - СпА – спондилоартрит, НПВП – нестероидные противоспалительные препараты	

Позитивность по HLA-B27 выявлена у 72% пациентов со СпА, что соответствовало современным представлениям о роли данного антигена в патогенезе заболевания (таблица 8). Дополнительный анализ внутри группы СпА показал, что наибольшая частота выявления HLA-B27 характерна для пациентов с АС, тогда как при других формах СпА данный антиген выявлялся реже, с минимальной частотой при ПсА: 84 из 99 (84.8%) при АС, 5 из 8 (62.5%) НеСпА, 6 из 14 (42.8%) РеА, 1 из 12 (8.3%) ПсА.

Внесуставные проявления

Внесуставные проявления заболевания выявлялись у значительной части пациентов и соответствовали классическому спектру СпА (таблица 6). Наиболее часто отмечались поражения кожи и органа зрения, а также воспалительные заболевания кишечника. Семейный анамнез по спондилоартритам выявлялся у существенной доли пациентов (46,7%), что отражает вклад наследственной предрасположенности в формирование заболевания.

Симптомы и признаки, не типичные для серонегативных спондилоартритов

У пациентов со СпА наряду с характерными симптомами и синдромами (таблица 6) наблюдались отдельные системные проявления, не входящие в спектр типичных проявлений СпА (таблица 7).

Таблица 7 – Симптомы и синдромы в группе 150 пациентов серонегативным спондилоартритом, которые не входят в спектр типичных проявлений этого заболевания

Симптомы и признаки	Количество пациентов
Синдром вегетативной дисфункции, n (%)	29(19,3)
- гипергидроз ладоней и стоп, n (%)	5(3,3)
- изменения кожного дермографизма, n (%)	6(4,0)
- общая потливость, n (%)	8(5,3)
- симптомы поражения ССС: кардиалгия, лабильность пульса и АД и др., n (%)	9(6,0)
- синдром раздраженного кишечника, n (%)	5(3,3)
- общая слабость/утомляемость, n (%)	23(15,3)
Признаки аффективного расстройства, n (%)	26(17,3)
- нарушение сна	17 (2,7)
- снижение памяти	9(6,0)
- эмоциональная лабильность/ раздражительность/ плаксивость	4(2,7)
- головная боль	26(17,3)
- тревожность/панические атаки	2(1,3)
- депрессия	1(0,7)
Признаки и симптомы инфекционного синдрома, n (%)	27(18,0)
- лихорадка	13(9,4)
- озноб	6(4,3)
- ночная потливость	8(5,3)
- лимфаденопатия	6(4,3)
- потеря веса	23(15,8)
- миалгия	4(2,7)
- боль в костях	4(2,7)
- гепатомегалия/спленомегалия	13 из 120 (10,8)*
Примечание - ССС- сердечно-сосудистая система; АД - артериальное давление *из 120 обследованных	

У 18% пациентов со СпА наблюдались отдельные признаки инфекционного синдрома, включая лихорадку, потливость, озноб, общую слабость и снижение массы тела. Миалгия, оссалгия и лимфаденопатия встречались значительно реже и не носили выраженного системного характера. У пациентов СпА с положительным эпидемиологическим анамнезом по бруцеллезу частота инфекционного синдрома составил 10%.

При пальпации органов брюшной полости у пациентов со СпА патологических изменений не выявлено. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости у 10% пациентов определялись гепатомегалия, спленомегалия или гепатоспленомегалия. Выявленные изменения носили характер случайных

находок и не сопровождались клиническими признаками поражения печени или селезёнки. Спленомегалия выявлена у 5 пациентов, у которых были диагностированы сопутствующие инфекции (йерсиниоз, цитомегаловирусная, уреаплазменная, трихомонадная, микоплазменная и хламидийная инфекции). Гепатоспленомегалия отмечена у 3 пациентов и была связана с В12-дефицитной анемией и жировой болезнью печени. Изолированная гепатомегалия выявлена у 5 пациентов с жировой болезнью печени и холестазом.

Признаки аффективного расстройства у пациентов со СпА наблюдались относительно редко (17,3%) и включали нарушения сна, головную боль, снижение памяти, эмоциональную лабильность, тревожность, а также один случай депрессии.

У каждого пятого пациента с СпА (19,3%) были выявлены отдельные признаки вегетативной дисфункции, проявлявшиеся гипергидрозом ладоней и стоп, изменением кожного дермографизма, общей потливостью, симптомами функционального поражения ССС в виде кардиалгии, лабильности артериального давления и пульса, а также признаками дисфункции ЖКТ по типу синдрома раздражённого кишечника.

У некоторых пациентов со СпА также выявлялись признаки поражения сердечно-сосудистой системы и мочеполовой системы. Миокардит с нарушением ритма сердца диагностирован у двоих пациентов: у одного пациента была зарегистрирована фибрилляция предсердий, у второго - желудочковая экстрасистолия. Кроме того, у 4 пациентов с АС при эхокардиографии выявлено уплотнение аортального клапана без формирования клапанного порока.

У 9 человек (6%) с реактивным артритом был зафиксирован уретрит, а также у одного пациента диагностирован орхит хламидийной этиологии.

Данные лабораторных исследований

Повышение уровня С-реактивного белка зарегистрировано у 85 (56,7%) пациентов. Ревматоидный фактор и АЦЦП в низких титрах выявлялись редко. Положительный ревматоидный фактор (РФ) определялся у 12 (8,0%) пациентов. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) были выявлены у 8 (6,0%) из 133 обследованных пациентов.

Ответ на терапию нестероидными противовоспалительными препаратами

Практически все пациенты со СпА (149 человек, 99,3%) отмечали положительный ответ на приём НПВП, что являлось одним из важных диагностических признаков заболевания. В то же время, положительный эффект от антибактериальной терапии фторхинолонами наблюдался у 19 (12,7%) пациентов с реактивным артритом, что было связано с инфекционно-ассоциированным характером заболевания.

Таким образом, клинический профиль пациентов со СпА характеризовался типичными проявлениями: преобладанием мужчин молодого возраста, ранним дебютом заболевания до 45 лет, высокой частотой ВБС, двустороннего сакроилиита, энтезитов, дактилитов, HLA-B27-позитивности и хорошего ответа на НПВП. Несмотря на преобладание типичных ревматологических проявлений, у

части пациентов со СпА наблюдались отдельные симптомы, характерные для хронического инфекционного процесса при отрицательных лабораторных тестах на бруцеллез. Наличие лихорадки, озноба, потливости, слабости, лимфаденопатии и других системных проявлений в эндемичных по бруцеллёзу регионах требует исключения ХБР даже у пациентов с клинической картиной, соответствующей СпА.

3.2 Общая характеристика пациентов с хроническим бруцеллёзом с поражением опорно-двигательного аппарата

Демографическая и эпидемиологическая характеристика

В исследование включены 189 пациентов с ХБР (таблица 8). Среди обследованных пациентов преобладали женщин. Большинство пациентов относились к возрастной группе старше 45 лет. Возраст дебюта заболевания старше 45 лет зарегистрирован у 45,5%. Средний возраст пациентов на момент обследования составил 51,6±13,4 года (минимальный возраст 17 лет, максимальный возраст 81 год). Длительность заболевания до момента включения в исследование в большинстве случаев превышала один год (20,3 ± 22,3 месяцев), что было связано с поздней диагностикой, волнообразным течением инфекции и неоднократным обращением пациентов к врачам различных специальностей. Инвалидность установлена у 12 (6,3%) пациентов.

Проведён сравнительный анализ демографических и эпидемиологических характеристик пациентов с ПХБ и ВХБ (таблица 9). В обеих группах преобладали женщины и пациенты старше 45 лет. Статистически значимых различий по возрасту, месту проживания, национальному составу и уровню инвалидности между группами не выявлено (p>0,05). Пациенты с ВХБ достоверно чаще имели профессиональный контакт с сельскохозяйственными животными: среди них было больше чабанов, а также чаще встречался контактный путь инфицирования. В то же время, алиментарный путь заражения преобладал у пациентов с ПХБ.

Таблица 8 - Демографическая и эпидемиологическая характеристика пациентов с хроническим бруцеллезом и сравнение первичного и вторичного вариантов заболевания

	Количество пациентов			
1	2	3	4	5
Признаки, n (%)	ХБР n=189	ПХБ n=157	ВХБ n=32	p**
Мужчины	73 (38,6)	56(35,7)	17(53,1)	0,06
Женщины	116 (61,4)	101(64,3)	15(46,9)	
Возраст, n (%)				
45 лет и младше	73(38,6)	60(38,2)	13(40,6)	0,7
старше 45 лет	116(61,4)	97(61,8)	19(59,4)	

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5
Возраст пациента в дебюте болезни, n (%)				
45 лет и меньше	103(54,5)	81 (51,6)	22 (68,8)	0,07
старше 45 лет	86(45,5)	76 (48,4)	10 (31,3)	
Инвалидность, n (%)	12(6,3)	8(5,1)	4(12,5)	0,11
Место проживания, n (%)				
город	126(66,7)	106(67,5)	20(62,5)	0,5
село	63(33,3)	51(32,5)	12(37,5)	
Национальный состав, n (%)				
Казахи	145(76,7)	119(75,8)	26(81,3)	0,5
Русские	23(12,2)	20(12,7)	3(9,4)	0,5
Уйгуры	12(6,3)	10(6,4)	2(6,3)	0,9
Другие	9(4,8)	8(5,1)	1(3,1)	0,6
Профессиональная характеристика, n (%)				
Ученые-биологи	3(1,6)	2(1,3)	1(3,1)	0,4
Чабаны	10(5,3)	6(3,8)	4(12,5)	0,04
Работники пищевой промышленности	6(3,2)	4(2,5)	2(6,3)	0,2
Офисные работники	56(29,6)	48(30,6)	8(25,0)	0,5
Домохозяйки	51(27,0)	43(27,4)	8(25,0)	0,7
Работники физического труда*	63 (33,3)	54(34,4)	9(28,1)	0,4
Эпидемиологическая характеристика, n (%)				
Положительный эпидемиологический анамнез	152 (80,4)	128(81,5)	24(75,0)	0,3
-алиментарный путь	139 (91,4)	121(94,5)	18(75,0)	0,01
-контактный путь	13 (8,6)	7(5,5)	6(25,0)	0,004
Примечание - *Работники физического труда: водитель, дворник, разнорабочий, строитель и т.д. ХБР – хронический бруцеллез; ПХБ - Первично-хронический бруцеллез; ВХБ - Вторично-хронический бруцеллез, р** - при сравнении групп ПХБ и ВХБ				

Большинство обследованных пациентов с ХБР проживали в городской местности, по этническому составу преобладали пациенты казахской национальности. Среди профессиональных групп с одинаковой частотой встречались работники физического труда, домохозяйки и офисные работники. Работники животноводства были представлены 10 чабанами. Самыми редкими профессиями была работники пищевой промышленности и ученые-биологи.

Положительный эпидемиологический анамнез выявлен у 152 (80,4%) пациентов с ХБР. Основным фактором риска являлся алиментарный путь инфицирования - употребление в пищу сырого молока и молочных продуктов из непастеризованного молока, а также мясных изделий без достаточной термической обработки. Контактный путь передачи инфекции регистрировался реже и был связан с уходом за сельскохозяйственными животными, разделкой туш и профессиональной деятельностью. У ряда пациентов отмечался семейный характер заболевания, что отражало общие пищевые и бытовые факторы инфицирования.

Клиническая характеристика

Клиническая картина ХБР характеризовалась полиморфизмом проявлений и вовлечением различных органов и систем. Наиболее частыми жалобами являлись хроническая боль в спине, артралгии, миалгии, слабость, повышенная утомляемость, потливость, эмоциональная лабильность и нарушения сна.

Артралгии являлись одним из частых клинических проявлений (91%) у пациентов с ХБР (таблица 9). В структуре суставного синдрома преобладали полиартралгии (67,5%), тогда как моно- и олигоартралгии (32,5%) встречались реже. Преимущественно характерным было сочетанное поражение крупных и мелких суставов, зарегистрированное у 159(84.1%) пациентов. В структуре суставного синдрома преобладало вовлечение коленных суставов (62,4%), хотя нередко встречалась и артралгия мелких суставов кистей (39,1%). Реже в патологический процесс вовлекались плечевые, тазобедренные, локтевые и голеностопные суставы.

Артрит являлся одним из наиболее частых проявлений поражения ОДА у пациентов с ХБР. В структуре суставного синдрома преобладал полиартрит с преимущественным вовлечением мелких суставов кистей, а моно- и олигоартриты встречались реже. Воспалительный процесс наиболее часто локализовался в мелких суставах кистей и коленных суставах, реже - в плечевых, локтевых и голеностопных суставах.

Таблица 9 - Характеристика суставного синдрома у пациентов с хроническим бруцеллёзом и сравнение в зависимости от клинической формы заболевания

Признаки, n (%)	ХБР n=189	ПХБ n=157	ВХБ n=32	p*
1	2	3	4	5
Артралгия, в том числе:	172(91.0)	140(81,4)	32(18,6)	0,052
Артралгия крупных суставов	56(32.5)	39(24,8)	17(53,1)	0.002
Артралгия крупных и мелких суставов	159(84.1)	128(81.5)	31(96,7)	0,03
Артралгия только мелких суставов	76(40.2)	59(37,6)	17(53,1)	0,1
Артрит, в том числе:	120(63,5)	103 (65.6)	17(53,1)	0,1
Моноартрит	25(20.8)	24(15,3)	1(3,1)	0,05
Олигоартрит	35(29.1)	29(18,5)	6(18,8)	0,9
Полиартрит	60 (50.0)	50(31,8)	10(31,3)	0,9
-Полиартрит только крупных суставов	6 (10.0)	4(8,0)	2(20,0)	0,2
-Полиартрит только мелких суставов	38 (63.3)	32(64,0)	6(60,0)	0,8
-Полиартрит одновременно крупных и мелких суставов	16 (26.7)	14(28,0)	2(20,0)	0,6
Бурсит	31(16.4)	29(18,5)	2(6,3)	0,08
Тндинит/Тендовагинит	23(12,2)	22(14)	1(3,1)	0,08
Перемежающая боль в ягодицах	8 (30.7)	45(28,7)	13(40,6)	0,1
Спондилит	19(10.0)	15(9,6)	4(12,5)	0,6
Спондилодисцит	7(3.7)	4(2,5)	3(9,4)	0,06

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5
Сакроилиит на МРТ - односторонний - двухсторонний	32 (34.4)** 20(62,5) 12(37,5)	27(17,2) 17(10,8) 10(6,4)	5(15,6) 3(9,4) 2(6,3)	0,8 0,8 0,9
Боль в спине - ВБС - МБС	104 (55.0) 22(21.2) 82 (78.8)	86(54,8) 17(10,8) 69(43,9)	18(56,3) 5(15,6) 13(40,6)	0,8 0,4 0,7
Утренняя скованность	93 (49.2)	77(49,0)	16(50,0)	0,9
Вторичный остеоартрит	152(80.4)	127(80,9)	25(78,1)	0,7
Примечание - ХБР – хронический бруцеллез; ПХБ - Первично-хронический бруцеллез; ВХБ - Вторично-хронический бруцеллез; ВБС – воспалительная боль в спине; МБС – механическая боль в спине р* - при сравнении групп ПХБ и ВХБ **из 93 обследованных				

Бурситы диагностированы у 16,4% пациентов, тендиниты и тендовагиниты - у 12,2%. Вторичный остеоартрит, подтвержденный рентгенографии пораженного сустава, зарегистрирован у большинства.

При сравнительном анализе поражения ОДА у пациентов с ПХБ и ВХБ (таблица 10) статистически значимых различий по большинству клинических проявлений не выявлено. В обеих группах преобладали артралгии, преимущественно с вовлечением крупных суставов, артриты, боль в спине, утренняя скованность и вторичный остеоартрит. Вместе с тем у пациентов с ВХБ достоверно чаще отмечалась артралгия с одновременным поражением крупных и мелких суставов (p=0,03). У пациентов с ПХБ чаще выявлялся моноартрит (p=0,05). Тенденция к более частому развитию спондилодисцита отмечалась у пациентов с ВХБ (9,4% против 2,5%), однако различия не достигли статистической значимости (p=0,06). Частота сакроилиита, воспалительной боли в спине, утренней скованности и вторичного остеоартрита между группами существенно не различалась.

Признаки, традиционно ассоциированные со СпА, также встречались у пациентов с ХБР. Энтезиты выявлены у 10%, дактилит - у 1,6%.

Поражение позвоночника и крестцово-подвздошных суставов у пациентов с хроническим бруцеллёзом с поражением опорно-двигательного аппарата

Боль в нижней части спины выявлена у 104 (55,0%) пациентов с ХБР (таблица 10). В большинстве случаев болевой синдром носил механический характер, а ВБС отмечалась значительно реже. Несмотря на то, что утренняя скованность зарегистрирована в половине случаев ХБР, она обычно носила кратковременный характер (до 30 минут) и быстро уменьшалась после начала двигательной активности.

Сакроилиит по данным МРТ и/или рентгенографии выявлен у 32 из 93 обследованных (34,4%). Для ХБР было более характерно одностороннее поражение КПС - 20 (21,5%) случаев, тогда как двусторонний сакроилиит зарегистрирован у 12 (12,9%) пациентов. Кроме того, у 10 чел. (6,7%) определялись МРТ-

признаки сакроилиита в сочетании с хронической болью в спине и положительным HLA-B27 статусом, что повышало вероятность гипердиагностики СпА в эндемичном регионе.

Поражение позвоночника в виде бруцеллёзного спондилита выявлено у 19 (10,0%) пациентов, преимущественно с вовлечением поясничного отдела позвоночника. У 7 (3,7%) человек диагностирован спондилодисцит. У 6 пациентов поражение локализовалось на уровнях L3-L4 и L5-S1, а в одном случае - на уровне C5-C6. У одного пациента был зарегистрирован остеомиелит поясничного отдела позвоночника. Корешковый синдром был выявлен у 71 (37,6%) пациента, он был связан преимущественно с поражением пояснично-крестцовых корешков L5-S1-S2.

Поражение нервной системы

Признаки поражения нервной системы выявлены у значительной части пациентов с ХБР (таблица 10). Поражение центральной нервной системы зарегистрировано у 10 (5,3%) пациентов. По данным МРТ головного мозга у данных пациентов выявлялись признаки микроангиопатии, васкулита сосудов головного мозга, а также внутричерепной гипертензии.

В рамках оценки функциональных нарушений центральной нервной системы (аффективные расстройства) были выявлены нарушения сна, головная боль, эмоциональная лабильность, тревожность/панические реакции, депрессивные проявления и снижение памяти. Аффективные расстройства зарегистрированы у 66 (34,9%) пациентов и включал нарушения сна, снижение памяти, эмоциональную лабильность, тревожность и панические атаки.

Поражение периферической нервной системы выявлено у 43 (22,7%) пациентов. Клинически наблюдались парестезии, онемение, слабость в конечностях, хронический болевой синдром и асимметричные сенсорные нарушения. Электронейромиография демонстрировала преимущественно аксональный тип поражения периферических нервов. У 9 пациентов зарегистрировано асимметричное поражение плечевого, локтевого и лучевого нервов. У троих выявлены вялые парезы конечностей. У двоих человек диагностирован менингомиелорадикулит с нарушением функций тазовых органов. Неврит преддверно-улиткового нерва с развитием тугоухости зарегистрирован у четырех, 4 пациентов и поражение тройничного нерва - еще у одного пациента.

Признаки поражения вегетативной нервной системы имели больше половины пациентов с ХБР (66,1%). Вегетативная дисфункция проявлялась общей потливостью, изменениями кожного дермографизма, симптомами функционального поражения ССС в виде кардиалгии, тахикардии, лабильности пульса и артериального давления, а также гипергидрозом ладоней и стоп. У части пациентов также выявлялись признаки дисфункции ЖКТ по типу синдрома раздражённого кишечника, что отражало вовлечение ВНС в патологический процесс при ХБР.

Таблица 10 - Общая характеристика признаков, характерные для хронического бруцеллеза с поражением опорно-двигательного аппарата

Признаки	Количество пациентов, n (%)
Поражение нервной системы	178(94,2)
Поражение центральной нервной системы	10 (5,3)
Поражение периферической нервной системы	43 (22,7)
Поражение вегетативной нервной системы, в том числе, n (%):	125(66,1)
Нейроциркуляторная дистония, n (%)	106(56,1)
- гипергидроз ладоней и подошв	18(11,5)
- изменения кожного дермографизма	74(39,2)
- общая потливость	95(50,3)
- функциональные симптомы со стороны ССС: кардиалгия, лабильность пульса и АД и др.	64(33,9)
- симптомы поражения ЖКТ (синдром раздраженного кишечника)	26(13,8)
- Общая слабость/утомляемость	122(64,5)
Аффективные расстройства, n (%)	66(34,9)
- нарушение сна	61 (20,5)
- снижение памяти	36(19,05)
- эмоциональная лабильность/раздражи- - тельность/ плаксивость	29(15,3)
- головная боль	66(34,9)
- тревожность/панические атаки	20(10,6)
- депрессивность	9(4,8)
Признаки и симптомы инфекции, n (%)	140(74,0)
- Лихорадка	60(31,7)
- Озноб	77(37,0)
- Ночная потливость	45(23,8)
- Лимфаденопатия	42(22,2)
- Потеря веса	45(23,8)
- Миалгия	70(37,0)
- Боль в костях	57(30,1)
- Гепатомегалия/спленомегалия	33(35,1)
Патология репродуктивной системы, n (%)	
- у мужчин (орхит, орхоэпидидимит)	6 (8,2)
- у женщин (аднексит, оофорит, дисменорея)	22(18,9)
- Акушерская патология у женщин	10(5,3)
Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, n (%)	6(3,1)
Эффект от лечения фторхинолонами	135(71,4)
Примечание - СпА – спондилоартрит; ХРБ – хронический бруцеллез; ССС- сердечно-сосудистая система; АД - артериальное давление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СРК – синдром раздраженного кишечника *из 94 случаев, подтверждённых ультразвуковым исследованием	

Признаки хронического **инфекционного процесса** выявлялись у большинства пациентов. Клиническая картина характеризовалась волнообразной лихорадкой, нередко сопровождавшейся ознобами и ночной потливостью. Ознобы наблюдались примерно у каждого третьего пациента, ночная потливость - у каждого четвёртого. Миалгии и оссалгии также входили в структуру клинических проявлений заболевания. По данным УЗИ увеличение печени и/или селезёнки отмечалось у каждого третьего пациента. Лимфаденопатия и снижение массы

тела регистрировались примерно у каждого пятого пациента. Лимфаденопатия чаще всего проявлялась увеличением шейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов. При пальпации лимфатические узлы были малоболезненными, не спаянными с окружающими тканями, мягкоэластичной или умеренно плотной консистенции. В большинстве случаев размеры лимфатических узлов были небольшими, однако у части пациентов достигали 2–4 см в диаметре.

Поражение репродуктивной системы

Патология репродуктивной системы выявлена у 38 (20,1%) пациентов с ХБР. У мужчин были диагностированы орхит и орхоэпидидимит. Среди 22 женщин отмечены нарушения менструального цикла (16 чел.), ранняя менопауза (3 чел.), аднексит (2 чел.), а также оофарит (1 чел.) и гидросальпинкс (1 чел.). Акушерская патология при ХБР выявлена у 10 женщин и была представлена виде замершей беременности у двоих женщин, самопроизвольного выкидыша в ранних сроках у семи, а также вторичного бесплодия (1 женщина).

Поражения органов зрения

Поражение органа зрения при ХБР встречалось относительно редко. В исследуемой группе у одного пациента был диагностирован хориоидит, сопровождавшийся прогрессирующим снижением зрения в течение недели. После проведения антибактериальной терапии отмечалось частичное восстановление зрительных функций. В отличие от группы СпА, случаев переднего увеита не выявлено.

Поражения сердечно-сосудистой системы

Органическое поражение сердечно-сосудистой системы отмечалось в единичных случаях у пациентов с ХБР. Миокардит с нарушением ритма сердца был диагностирован у двоих пациентов. Кроме того, у 3 пациентов зарегистрированы нарушения ритма по типу суправентрикулярной экстрасистолии, а у одного пациента выявлена фибрилляция предсердий.

Результаты лабораторных методов исследования

Лабораторные показатели при ХБР характеризовались вариабельностью и отсутствием высокой специфичности. Выявлялись изменения показателей общего анализа крови в виде анемии, лейкоцитоза, реже - лейкопении, а также тромбоцитопении и тромбоцитоза, что отражало хронический воспалительный характер заболевания (таблица 11). В половине случаев зарегистрировано повышение СОЭ, у трети пациентов - повышение уровня С-реактивного белка. У части пациентов определялись ревматоидный фактор или АЦЦП.

Таблица 11 – Частота отклонений лабораторных показателей у пациентов с хроническим бруцеллезом с поражением опорно-двигательного аппарата

Показатели	Количество пациентов, n (%)
Общий анализ крови	
Анемия	31(16,4)
лейкоцитоз лейкопения	24(12,7) 7(3,7)
тромбоцитоз тромбоцитопения	31(16,4) 21(11,1)
лимфоцитоз лимфопения	21(11,1) 10(5,3)
Ускорение СОЭ	100(52,9)
Положительный ревматоидный фактор	46 (24,3)
Повышение уровня С-реактивного белка	64(33,7)
Антиген HLA-B27	10 из 41 (24,3)*
АЦЦП	12 из 143(8,4)*
Анализы на бруцеллезную инфекцию	
Реакция агглютинации Райта	64 (35,7) из 179*
Пластинчатая реакция агглютинации Хаддлсона, n (%)	102 (57,3) из 178*
ИФА на определения IgG, n (%)	116 (72,5) из 160*
ИФА на определения IgA, n (%)	(32,4)
Примечание - ХБР – хронический бруцеллез, СОЭ – скорость оседание эритроцитов, АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. *от числа пациентов, у которых выполнен соответствующий метод исследования	

Позитивность по HLA-B27 выявлена у 24,3%, при этом среди пациентов с бруцеллёзным спондилитом антиген HLA-B27 был определен у 3 из 9 обследованных пациентов.

Ответ на антибактериальную терапию

Положительный ответ на антибактериальную монотерапию фторхинолонами отмечен у 135 (71,4%) пациентов с ХБР: уменьшались выраженность суставного синдрома, проявления инфекционной интоксикации, астеновегетативные нарушения и болевой синдром. Остальные 54 (28,6%) пациенты получали более одного курса двухкомпонентной антибактериальной терапии (доксициклин с рифампицином, а также доксициклин с ципрофлоксацином), сопровождавшейся положительным клиническим эффектом.

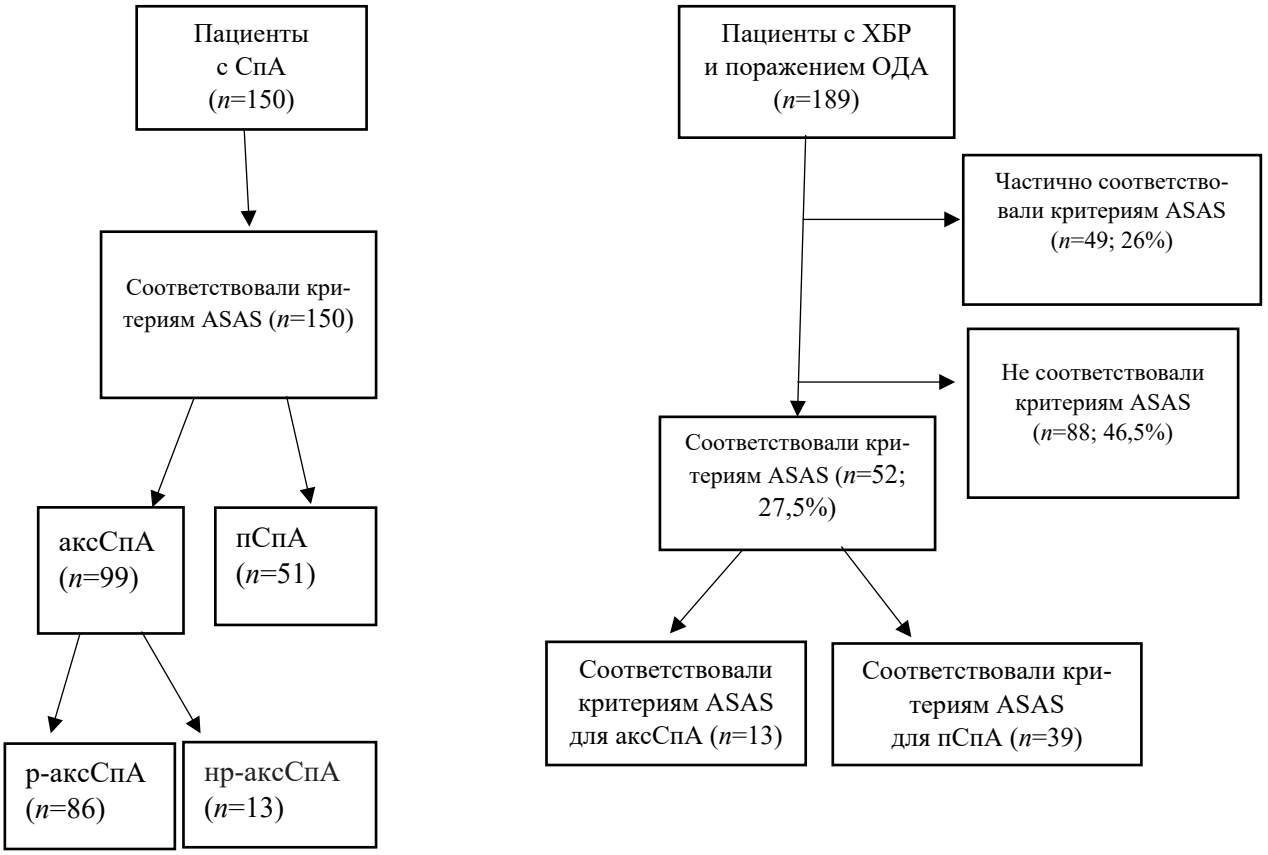
3.3 Перекрестный анализ применимости диагностических и классификационных критериев спондилоартрита и хронического бруцеллёза

Была проведена оценка соответствия пациентов с ХРБ критериям ASAS (2009,2011) [78,p. 25], и пациентов с установленным диагнозом СпА определению стандартного случая бруцеллёза [310,p. 6].

3.3.1 Оценка соответствия пациентов с хроническим бруцеллезем с поражением опорно-двигательного аппарата критериям ASAS

В зависимости от степени соответствия критериям ASAS [13,14] все пациенты с ХБР с поражением ОДА были распределены на три подгруппы:

- полностью соответствуют критериям ASAS - 52 пациента (27,5%);
- частично соответствуют критериям ASAS (наличие 2–3 признаков СпА без полного выполнения условий применения критерии ASAS) - 49 пациентов (26%);
- не соответствуют критериям ASAS (нет условия применения критериев, включая отсутствие обязательных критериев входа и наличие менее 2 признаков СпА)- 88 пациентов (46,5%) (рисунок 4).



СпА – спондилоартрит; ХБР – хронический бруцеллез; ОДА – опорно-двигательный аппарат; ASAS – Assessment of Spondyloarthritis International Society; аксСпА – аксиальный спондилоартрит; пСпА – периферический спондилоартрит; р-аксСпА – рентгенографически подтверждённый аксиальный спондилартрит; нр-аксСпА – нерентгенографический аксиальный спондилартрит

Рисунок 4 - Схема распределения пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом в соответствии с критериями ASAS

Полученные данные демонстрируют, что более четверти пациентов с ХБР соответствовали классификационным критериям СпА, что свидетельствует о вы-

раженном клинико-диагностическом перекрытии между данными заболеваниями.Среди 49 пациентов, частично соответствовавших критериям ASAS, у 14 (28,6%) был выявлен один признак СпА, у 24 (49,0%) – два признака, у 10 (20,4%) – три признака и у 1 пациента (2,0%) – четыре признака. Однако ни один из этих пациентов не соответствовал обязательным условиям применения классификационных критериев ASAS (2009, 2011). При этом установлено, что у 27 среди этих 49 пациентов регистрировались клинические проявления инфекционного процесса (лихорадка, потливость, озноб, лимфоаденопатия, миалгия, потеря веса).

Наибольшие диагностические трудности отмечались у пациентов с ХБР, соответствующих критериям ASAS для СпА (27,5%), формируя ASAS -позитивный фенотип ХБР. У данной группы пациентов выявлялись воспалительная боль в спине, сакроилиит, энтезиты и HLA-B27-позитивность, что затрудняло дифференциальную диагностику со СпА. При этом отсутствие учёта эпидемиологического анамнеза, инфекционного синдрома и системных проявлений повышало вероятность ошибочной интерпретации заболевания как СпА. Полученные данные показали, что отдельные компоненты критериев ASAS обладают недостаточной специфичностью в условиях эндемичности по бруцеллёзу и требуют комплексной клинико-эпидемиологической оценки пациента.

3.3.2 Оценка соответствия пациентов с серонегативным спондилоартритом стандартному определению случая бруцеллеза

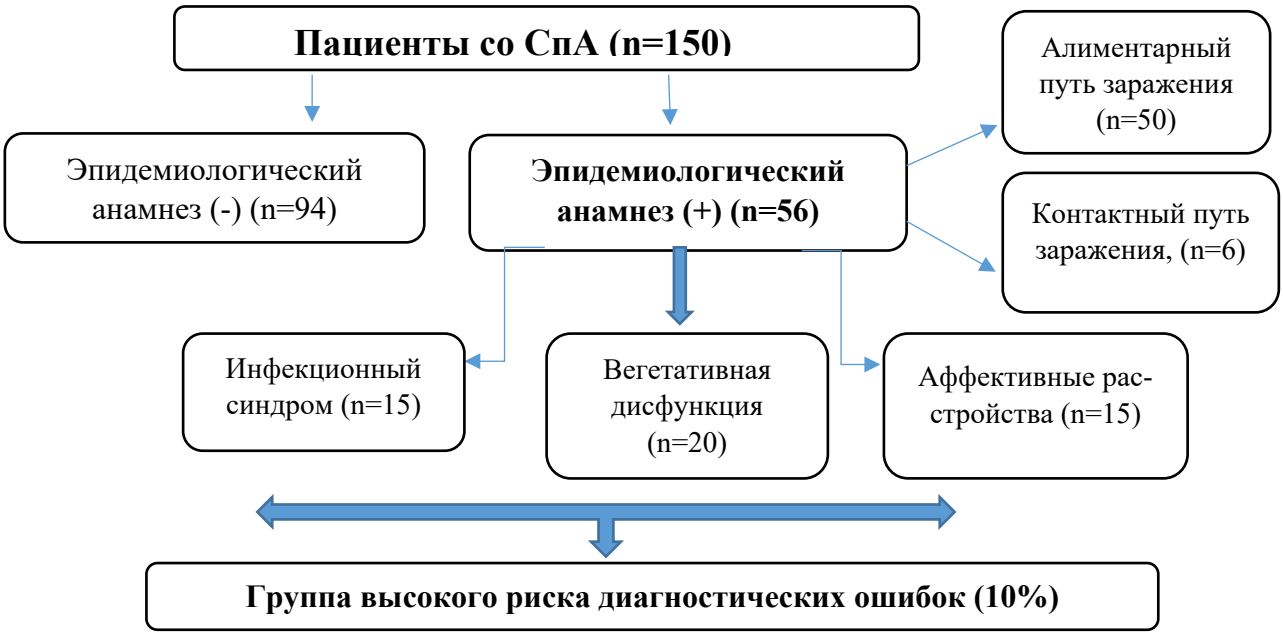
Среди 150 пациентов со СпА у 56 человек был выявлен положительный эпидемиологический анамнез (таблица 12). У 15 (10%) пациентов со СпА выявлялись отдельные признаки инфекционного синдрома, включая лихорадку, потливость, утомляемость, снижение массы тела и лимфаденопатию.

Таблица 12 - Частота признаков хронического бруцеллёза у 150 пациентов со спондилоартритом по критериям CDC (2025)

Показатель	n	%
Положительный эпидемиологический анамнез	56	37,3
Признаки инфекционного синдрома	15	10,0
Симптомы поражение вегетативной нервной системы	20	13,3
Аффективные расстройства	15	10,0

Симптомы поражения вегетативной нервной системы и признаки аффективного расстройства выявлены у каждого десятого (13,3% и 10%) пациентов и включали гипергидроз ладоней и стоп, выраженный кожный дермографизм, повышенную потливость (влажность кожных покровов), синдром раздраженного кишечника, а также кардиовегетативные проявления (кардиалгию, тахикардию, лабильность пульса и артериального давления). Аффективные расстройства проявлялся эмоциональной лабильностью, головной болью, тревожностью или паническими реакциями, депрессивными проявлениями, снижением памяти и нарушением сна (бессонницей).

Группа пациентов с установленным диагнозом СпА, имеющих положительный эпидемиологический анамнез, признаки инфекционного синдрома и поражения нервной системы (15 чел., 10%), представляет повышенный риск диагностических ошибок, прежде всего в виде гипердиагностики инфекционной патологии (рисунок 5).



СпА – серонегативный спондилоартрит, (-) – пациенты с отрицательным эпидемиологическим анамнезом; (+) – пациенты с положительным эпидемиологическим анамнезом

Рисунок 5 - Стратификация пациентов со спондилоартритом по эпидемиологическим и клиническим признакам с выделением группы высокого риска диагностических ошибок

Таким образом, В настоящем исследовании выявлено, что 52 (27,5%) пациентов с ХБР соответствуют критериям ASAS, что указывает на выраженное клинико-диагностическое перекрытие между данными заболеваниями. В то же время у 15 (10%) пациентов со СпА выявлены признаки, соответствующие стандартному определению случая бруцеллёза.

3.3.3 Оценка диагностической точности критериев ASAS и стандартного определения случая бруцеллёза при дифференциальной диагностике серонегативного спондилоартрита и хронического бруцеллёза

Для оценки диагностической эффективности критериев ASAS и стандартного определения случая бруцеллёза были рассчитаны показатели чувствительности (Se) и специфичности (Sp) на основе таблиц сопряжённости 2×2. Чувствительность рассчитывали по формуле:

$$Se = \frac{TP}{(TP + FN)}$$

(1)

Специфичность рассчитывали по формуле:

$$Sp = \frac{TN}{(TN + FP)}$$

(2)

Для критериев ASAS среди 189 пациентов с ХБР у 52 пациентов выявлено соответствие критериям ASAS, что расценивалось как ложноположительная классификация (FP = 52). У остальных 137 пациентов критерии ASAS отсутствовали (TN = 137). Все 150 пациентов со СпА соответствовали критериям ASAS (TP = 150), ложноотрицательных случаев не выявлено (FN = 0). Расчёт чувствительности критериев ASAS:

$$Se = \frac{150}{(150 + 0)} = 1.0\ (100\%)$$

(3)

Расчёт специфичности критериев ASAS:

$$Sp = \frac{137}{(137 + 52)} = \frac{137}{189} = 0.725\ (72.5\%)$$

(4)

При применении стандартного определения случая бруцеллёза из 150 пациентов со СпА у 15 человек выявлены признаки вероятного бруцеллёза, что расценивалось как ложноположительный результат (FP = 15). У 135 пациентов признаки бруцеллёза отсутствовали (TN = 135). Все 189 пациентов с ХБР соответствовали стандартному определению случая (TP = 189), ложноотрицательных случаев не выявлено (FN = 0). Расчёт чувствительности стандартного определения случая бруцеллёза:

$$Se = \frac{189}{(189 + 0)} = 1.0\ (100\%)$$

(5)

Расчёт специфичности стандартного определения случая бруцеллёза:

$$Sp = \frac{135}{(135 + 15)} = \frac{135}{150} = 0.90\ (90\%)$$

(6)

Таким образом, Результаты исследования показали, что ХБР может формировать ASAS-позитивный фенотип, что приводит к снижению специфичности критериев ASAS при дифференциальной диагностике СпА в эндемичных по бруцеллезу регионах.

Дополнительно следует учитывать, что наличие одного заболевания не исключает возможность сочетания с другим в разных вариантах: первичное заболевание бруцеллезом с последующим развитием серонегативного спондилоартрита (в том числе и когда инфекция выступает как триггер аутоиммунной патологии); первичное развитие серонегативного спондилоартрита и присоединение бруцеллезной инфекции, с искажением клинического течения на фоне иммуносупрессивной терапии и утяжеление течения заболевания у пациента. Все эти факторы ещё более усложняет дифференциальную диагностику и требует комплексного клинического подхода. В ходе отбора пациентов мы выявили 17 пациентов, у которых были диагностированы и СпА и ХБР. Согласно протоколу исследования они были исключены из настоящего исследования.

Таким образом, проведённый анализ показал, что, несмотря на наличие валидированных классификационных критериев для СпА, их диагностическая ценность ограничена, особенно в условиях широкого дифференциального ряда. В то же время, отсутствие стандартизированных диагностических критериев ХБР значительно усложняет его распознавание. Использование существующих критериев без учёта клинического и эпидемиологического контекста ограничивает их практическую ценность в условиях эндемичности по бруцеллёзу и требует разработки дополнительных дифференциально-диагностических подходов.

4 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СЕРОНЕГАТИВНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА И ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЁЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

4.1 Демографическая и эпидемиологическая характеристика групп пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом с поражением опорно-двигательного аппарата (сравнительный анализ)

Сравнительная демографическая и эпидемиологическая характеристика групп приведена в таблице 13. В группе ХБР преобладали женщины, в группе СпА - мужчины. По сравнению с женщинами у мужчин почти в три раза был выше шанс иметь СпА. Средний возраст пациентов СпА составил 37,2±11,2 г. (минимальный 16 лет, максимальный 61 год). Пациенты с ХБР были старше: их средний возраст был 51,6±13,4 года (p <0,001) (минимальный 17 лет, максимальный 81 год). Средний возраст пациентов в дебюте СпА составил 29±15,6 лет, а при ХБР 45,8±14,2 лет (p <0,001). При дебюте заболевания в возрасте моложе 45 лет шанс иметь СпА был выше в 6 раз. Время от первого признака болезни до постановки правильного диагноза СпА составляло 47,2±63,8 мес., тогда как диагноз ХБР устанавливался раньше – через 20,3 ± 22,3 мес. ХБР ассоциировался с проживанием в сельской местности (p=0,01), но не ассоциировался с определенной этнической группой. В группе СпА было больше городских жителей и пациентов русской национальности, чем в группе с ХБР (p=0.03).

Таблица 13 – Сравнительная демографическая и эпидемиологическая характеристики групп пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллезом с поражением опорно-двигательного аппарата

Признаки, n (%)	СпА n=150	ХБР n=189	p	Отношение шансов [95% ДИ]
1	2	3	4	5
Мужчины, n (%)	98 (65,3)	73 (38.6)	≤ 0,001	2.995 (1.917-4.677)
Женщины, n (%)	52 (34,7)	116 (61.4)		
Возраст, n (%)				
45 лет и младше	112(74.7)	73(38.6)	≤0.001	4.683 (2.926-7.495)
старше 45 лет	38(25.3)	116(61.4)		
Возраст пациента в дебюте болезни, n (%)				
до 45 лет	132(88.0)	103(54.5)	≤0.001	6.123 (3.464-10.823)
старше 45 лет	18(12.0)	86(45.5)		
Инвалидность, n (%)	33(22.0)	12(6.3)	≤0,001	4.16 [2.06–8.38]
Место проживания, n (%)				
город	119(79,3)	126(66.7)	0.01	1.919 (1.167-3.157)
село	31(20,7)	63(33.3)		

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5
Национальный состав, n (%)				
Казахи	103(69,0)	145(76.7)	0,09	
Русские	33(22,0)	23(12.2)	0,03	
Уйгуры	5(3,0)	12(6,3)	0,2	
Другие	9(6,0)	9(4.8)	0,61	
Профессиональная характеристика, n (%)				
Ученые-биологи	0(0,0)	3(1.6)	0,12	
Чабаны	1 (0,7)	10(5.3)	0,01	
Работники пищевой промышленности	2 (1,3)	6(3.2)	0,26	
Офисные работники	70 (46,7)	56(29.6)	0,002	
Домохозяйки	16 (10,7)	51(27.0)	≤0,001	
Работники физического труда*	61 (40,7)	63 (33.3)	0,16	
Эпидемиологическая характеристика, n (%)				
Положительный эпидемиологический анамнез, в том числе	56 (37.3)	152 (80.4)	≤0,001	0.14 (0.08-0.23)
-алиментарный путь	50 (89.3)	139 (91.4)	≤0,001	
-контактный путь	6 (10.7)	13 (8.6)	≤0,001	
Примечание - *работники физического труда: водитель, дворник, разнорабочий, строитель и т.д. СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР – хронический бруцеллез; 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p - уровень статистической значимости				

Обращает на себя внимание тот факт, что, хотя положительный эпидемиологический анамнез встречается закономерно чаще при ХБР (80.4%), тем не менее, в эндемичной зоне он отмечен также у 37,3% пациентов с СпА. В группе с ХБР только 13 пациентов (8,6%) имели в анамнезе контакт с больными животными (уход за скотом, разделка туш, а также ветеринары), тогда как подавляющее большинство (139 чел., 91.4%) указывали на употребление сырого молока и молочных продуктов из непастеризованного молока. В группе с ХРБ было больше работников сельского хозяйства и домохозяек, и меньше офисных работников и лиц, занимающихся физическим трудом. СпА был существенно более инвалидизирующим заболеванием по сравнению с ХБР.

Таким образом, демографические и эпидемиологические характеристики СпА и ХБР имели определенные различия, которые могут использоваться в дальнейшем в проведении дифференциальной диагностики этих двух заболеваний.

4.2 Сравнительный анализ поражения опорно-двигательной системы, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом с поражением опорно-двигательного аппарата

4.2.1 Симптомы поражения суставов у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллезом

Поражение периферических суставов было одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью в обеих группах.

При объективном осмотре выявлены различия в характере суставного синдрома у пациентов с СпА и ХБР. При СпА артрит, как правило, имел отчетливые клинические проявления и визуально определялся при осмотре в виде припухлости, локальной гиперемии и гипертермии, сопровождался болезненностью и ограничением объёма движений в поражённом суставе. Болевой синдром преимущественно имел чёткую локализацию, соответствующую зоне объективно определяемого воспалительного поражения.

При ХБР объективные признаки артрита выявлялись менее отчетливо. В ряде случаев при клиническом осмотре воспалительные изменения в суставе не определялись, несмотря на наличие суставных жалоб, вследствие чего состояние расценивалось как артралгия. Для уточнения характера поражения и верификации воспалительных изменений требовалось проведение ультразвукового исследования и/или МРТ. Наряду с истинным артритом у пациентов с ХБР выявлялись признаки периартикулярного воспаления, включая бурсит, тендинит/тендовагинит и лигаментит. Суставные проявления ХБР преимущественно имели неэрозивный характер и при адекватной антибактериальной терапии характеризовались обратным развитием воспалительных изменений. При длительном хроническом течении заболевания суставной синдром в отдельных случаях сопровождался формированием вторичных дегенеративных изменений по типу остеоартрита на рентгенографии. Детали приведены в таблице 14.

Суставной синдром в виде артралгий выявлялся в обеих группах, однако статистически значимо чаще наблюдался у пациентов с ХБР с поражением ОДА по сравнению с пациентами со СпА (91,0% против 79,3%; p=0,003; ОШ=0,37).

Частота артритов в исследуемых группах статистически значимо не различались (p=0.2), однако в группе с СпА чаще встречались боль и воспаление одного или несколько крупных суставов (моно-олигоартралгия (p=0.004) и моноолигоартрит (p=0,04). Полиартрит мелких суставов достоверно чаще наблюдался при ХБР (p<0,001).

Таблица 14 - Сравнительная характеристика суставного синдрома при спондилоартрите и хроническом бруцеллезе с поражением опорно-двигательного аппарата

Признаки	СпА n=150	ХБР n=189	p	Отношение шансов [95% ДИ]
Артралгия, n (%)	119 (79,3)	172(91,0)	0,003	0,37 [0,20-0,71]
в том числе:				
Моноолигоартралгия, n (%)	60 (50,4)	56(32,5)	0,004	1,58[1,00-2,48]
Полиартралгия, n (%)	59 (49,6)	116(67,5)	0,005	0,37[0.24-0,58]
-Полиартралгия только крупных суставов, n (%)	30(25,2)	36(20,9)	0,4	
-Полиартралгия только мелких суставов, n (%)	7(5,9)	15 (8,7)	0,4	
-Полиартралгия одновременно крупных и мелких суставов, n (%)	22(18,5)	65(37,7)	≤0,001	0,32[0,11-0,49]
Артриты, n (%)	83(55,3)	120(63,5)	0,1	0,71[0,46-1,10]
в том числе:				
Моноартрит, n (%)	31(37,3)	25(20,8)	0,01	2,26[1,21-4,23]
Олигоартрит, n (%)	36 (43,3)	35(29,1)	0,03	1,86[1,03-3,34]
Полиартрит, n (%)	16 (19,2)	60 (50,0)	<0,001	0,23[0,12-0,45]
-Полиартрит только крупных суставов, n (%)	7 (8,4)	6 (10,0)	0,3	
-Полиартрит только мелких суставов, n (%)	3 (3,6)	38 (63,3)	<0,001	0,08[0,02-0,27]
-Полиартрит одновременно крупных и мелких суставов, n (%)	6 (7,2)	16 (26,7)	0,1	
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР – хронический бруцеллез; 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p - уровень статистической значимости				

В таблице 15 представлена сравнительная характеристика поражений различных суставов и околосуставных мягких тканей. Боль в тазобедренных суставов чаще отмечалась при СпА (p=0.003), тогда как при ХБР чаще вовлекались локтевые, лучезапястные, коленные суставы и мелкие суставы кистей, в частности проксимальные и дистальные межфаланговые суставы. При этом наиболее характерными для ХБР были артралгии и артриты в локтевом и лучезапястном, артрит в плечевом суставах**,** а также полиартрит кистей рук. При ХБР часто наблюдалось асимметричное поражение локтевого сустава, сопровождавшееся бурситом и приводившее к сгибательной контрактуре локтевого сустава. Отличительным признаком для группы с ХБР является развитие моноартрита и двухстороннего артрита плечевых суставов, что составило 18% всех олигоартритов. В обеих группах чаще всего наблюдались поражения коленного сустава. Хотя частота артрита в исследуемых группах не различалась (p=0.6), при СпА отмечалась более высокая распространенность асимметричного артрита в коленных (23,3% против 6,2%, p = 0,003) и голеностопных (14,5% против 1,0%, p = 0,006)

суставах по сравнению с ХБР. Двухсторонний гонартрит в группе с ХБР наблюдался почти в 2 раза чаще, тогда как двухсторонний коксит достоверно в 6 раз чаще встречался в группе с СпА.

Воспаление синовиальной сумки (бурсит), а также тендинит и тендовагинит более характерны для пациентов ХБР. Кроме того, для ХБР характерно развитие вторичного остеоартрита коленного, тазобедренного, плечевого, локтевого или мелких суставов кистей и стоп, подтвержденного при рентгенографии.

Таблица 15 - Сравнительный анализ локализации суставного синдрома при спондилоартрите и хроническом бруцеллёзе с поражением опорно-двигательного аппарата

Локализация суставного синдрома	СпА n=150	ХБР n=189	p
Артралгия, n (%)	119 (79,3)	172(91,0)	0,003
Плечевой, n (%)	31(20,7)	49 (25,9)	0,2
Локтевой, n (%)	9 (6,0)	35(18,5)	≤0,001
Лучезапястный, n (%)	4(2,7)	20(10,5)	0,005
ПФС, ПМФС, ДМФС кистей, n (%)	19(12,7)	74(39,1)	≤0,001
Тазобедренный, n (%)	56(37,3)	42(22,2)	0,003
Коленный, n (%)	50(33,3)	118(62,4)	≤0,001
Голеностопный, n (%)	22(14,7)	32(16,9)	0,5
Плюснефаланговые, межфаланговые, предплюснеплюсневые суставы, n (%)	16(10,7)	16(8,4)	0,4
Грудинно-реберные, n (%)	1(0,8)	3(1,5)	0,4
Височно-нижнечелюстной, n (%)	0	4(2,1)	0,07
Акромиально-ключичный, n (%)	2(1,9)	0	0,1
Артриты, n (%)	83(55,3)	120(63,5)	0,1
Плечевой, n (%)	9(6,0)	22 (11,6)	0,01
Локтевой, n (%)	3(2,0)	22 (11,6)	0,002
Лучезапястный n (%)	2(1,3)	10 (5,2)	0,05
ПФС, ПМФС, ДМФС кистей, n (%)	17(11,3)	75 (39,7)	≤0,001
Тазобедренный, n (%)	27(18,0)	25(13,2)	0,1
Коленный, n (%)	46(30,6)	64(33,9)	0,6
Голеностопный, n (%)	31(20,7)	29(15,3)	0,2
Другие поражения ОДА			
Бурсит, n (%)	9(6,0)	31(16,4)	0,004
Тендинит/Тендовагинит, n (%)	6(4,0)	23(12,2)	0,008
Вторичный остеоартрит, n (%)	94(62,7)	152(80,4)	p≤0,001
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР – хронический бруцеллез, ОДА – опорно-двигательного аппарата, ПФС - пястно-фаланговые суставы, ПМФС - проксимальные межфаланговые суставы, ДМФС - дистальные межфаланговые суставы. p - уровень статистической значимости			

Таким образом, артрит при ХБР кроме моноартрита или асимметричного олигоартрита крупных суставов проявляется в виде полиартрита мелких суставов. При этом чаще в воспалительный процесс вовлекались суставы верхних ко-

нечностей (плечевой, локтевой, лучезапястный и кисти). При бруцеллёзе, помимо истинного артрита, может развиваться периартикулярное воспаление, включая бурсит и тендинит, которое наблюдается как в сочетании с артритом, так и в изолированной форме. Суставной синдром при СпА характеризовался моно-/олигоартритом и моно-/олигоартралгией с асимметричным поражением преимущественно крупных суставов нижних конечностей.

4.2.2 Симптомы поражения позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллезом с поражением опорно-двигательного аппарата

Боль в спине статистически значимо ассоциировалась со СпА и увеличивала вероятность данного диагноза в 2,3 раза (ОШ=2.326; 95% ДИ 1,463–3,699; p≤0,001), при этом у 92% пациентов она носила воспалительный характер. Наличие воспалительной боли в спине еще больше увеличивало вероятность СпА (ОШ=16.13; 95% ДИ 9.20–28.28; p≤0.001). У пациентов с ХБР боль в спине выявлялась реже - у 104 (55,0%) (p<0,001), и в большинстве случаев она имела механический характер (78,8%) (p<0,001).

Утренняя скованность в спине более 40 минут и перемежающаяся боль в ягодицах статистически значимо ассоциировались со СпА. При ХБР утренняя скованность регистрировалась реже, была кратковременной (5–20 мин) и исчезала после начала движения (таблица 16).

Таблица 16 - Поражение позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллезом с поражением опорно-двигательного аппарата

Признаки	СпА n=150	ХБР n=189	Отношение шансов [95% ДИ]	p
Сакроилиит на МРТ, n (%)	109(72,7)	32 из 93* (34.4)	5,068[2,899-8,859]	≤0,001
Спондилит, n (%)	99 (66,0)	19(10,0)	17,368[9,704-31,088]	≤0,001
Спондилодисцит, n (%)	0(0,0)	7(3,7)	-	0,01
Утренняя скованность, n (%)	121 (80,7)	93 (49,2)	4,307[2,624-7,069]	≤0,001
Перемежающаяся боль в ягодицах, n (%)	116 (77,3)	58 (30,7)	7,70[4,71-12,59]	≤0,001
Корешковый синдром, n (%)	22(14,7)	71(37,6)	0,286[0,167-0,490]	≤0,001
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР – хронический бруцеллез; 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p - уровень статистической значимости; *от числа пациентов, у которых выполнен соответствующий метод исследования				

По данным МРТ сакроилиит, особенно двусторонний, значительно чаще выявлялся у пациентов СпА, тогда как односторонний сакроилиит ассоциировался с ХБР (21,5% против 10,1% при СпА; ОШ=0.06; 95% ДИ 0.02–0.16; χ^2=39.613; p≤0.001) (таблица 16).

Наличие спондилита было ассоциировано с СпА, при этом поражение позвоночника носило преимущественно воспалительный характер с вовлечением главным образом поясничного и грудного отделов позвоночника. Бруцеллёзный спондилит выявлялся относительно редко и характеризовался преимущественной локализацией в поясничном отделе позвоночника (73,7%). В отличие от аксиального СпА, при ХБР воспаление могло распространяться на межпозвонковые диски, приводя к развитию спондилодисцита у 7 пациентов, что отражает его большую специфичность для инфекционного поражения позвоночника. Поражение преимущественно локализовалось в поясничном отделе позвоночника: у 4 пациентов - на уровне L3-L4, у 2 - на уровне L5-S1. Еще в одном случае зафиксировано поражение шейного отдела позвоночника (С5-С6). В исследуемой группе пациентов со СпА случаев спондилодисцита зарегистрировано не было (p=0,01).

В таблице 17 представлены клинические, лабораторные и инструментальные признаки, входящие в критерии ASAS, с оценкой их в группах СпА и ХБР.

Таблица 17 - Сравнительный анализ признаков, входящих в критерии ASAS, у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллезом с поражением опорно-двигательного аппарата

Признаки	СпА n=150	ХБР n=189	Отношение шансов [95% ДИ]	p
Периферический артрит, n (%):	83 (55,3)	120 (63,5)		0,1
Боль в спине, n (%), в том числе:	111 (74,0)	104 (55,0)	2,326 [1,463-3,699]	≤0,001
- Воспалительная боль в спине, n (%)	102 (91,9)	22(21,2)	16,13[9,20-28,28]	≤0,001
- Механическая боль в спине, n (%)	9 (9,1)	82 (78,8)		≤0,001
МРТ признаки сакроилиита, n (%)	109 (72,7)	32 из 93* (34,4)	5,068[2,899-8.859]	≤0,001
- односторонний, n (%)	11 (10,1)	20 (21,5)		≤0,001
- двухсторонний, n (%)	98 (89,9)	12 (12,9)	16,1[6,17-42,48]	≤0,001
Энтезит, n (%)	33 (22,0)	19 (10,0)	2,52 [1,36-4,65]	0,003
Дактилит, n (%)	19 (12,7)	3 (1,6)	8,99[2,60-31,01]	≤0,001
Передний увеит, n (%)	13 (8,7)	0	-	≤0,001
Псориаз, n (%)	23 (15,3)	1 (0,5)	34,04[4,54-255,3]	≤0,001
Воспалительные заболевания кишечника, n (%)	4 (2,9)	1 (0,5)		0,1
Семейный анамнез по СпА, n (%)	70 (46,7)	3 (1,6)	40,46[14,28-114,6]	≤0,001
Ответ на прием НПВП, n (%)	149 (99,3)	44 (23,3)	491,0[66,76-3611]	≤0,001
Позитивность по HLA-B27, n (%)	96 (72,1)	10 (5,3)	34,7[16,89-71,45]	≤0,001
Повышенный уровень С-реактивного белка, n (%)	85(56,7)	64(33,7)	2,55 [1,64-3,97]	<0,001

Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР – хронический бруцеллез; 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – уровень статистической значимости; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

*от числа пациентов, у которых выполнен соответствующий метод исследования

Периферический артрит с одинаковой частотой наблюдался при СпА и ХБР с поражением ОДА. Помимо особенностей суставного синдрома, отмеченных выше (таблица 14,15), в группе пациентов со СпА значительно чаще регистрировались внеаксиальные проявления, такие как энтезиты, дактилиты и псориаз. Энтезит в 2,5 раза повышал вероятность СпА, дактилит - почти в 9 раз.

Офтальмологические проявления, включая передний увеит и конъюнктивит, также значительно чаще выявлялись у пациентов со СпА по сравнению с ХБР ($p<0,001$). В то же время, в группе ХБР подобные поражения встречались крайне редко: лишь в одном случае был зафиксирован хориоидит, сопровождавшийся прогрессирующим снижением зрения и частично регрессировавший на фоне антибактериальной терапии. Частота воспалительных заболеваний кишечника статистически значимо не различалась между группами, что может быть связано с малым количеством наблюдений.

Псориаз был тесно ассоциирован со СпА и увеличивал вероятность данного диагноза более чем в 34 раза. Одним из наиболее значимых признаков был семейный анамнез по СпА, который увеличивал вероятность СпА более, чем в 40 раз. При этом положительный семейный анамнез по СпА был отмечен только у трех пациентов с ХБР: они указали на наличие родственников первой степени родства с АС, ВЗК и ПсА.

Положительный ответ на приём НПВП имел наиболее сильную ассоциацию со СпА и повышал вероятность данного диагноза более чем в 490 раз. Ответ на прием НПВП у пациентов с ХБР был, как правило, недостаточным.

Позитивность по HLA-B27 статистически значимо ассоциировалась со СпА и увеличивала вероятность данного диагноза почти в 35 раз. Повышенный уровень С-реактивного белка чаще выявлялся у пациентов со СпА (ОШ=2.53; 95% ДИ 1.62–3.94), однако статистически значимых различий между группами не получено ($p=0.1$).

Таким образом, для СпА были характерны воспалительная боль в спине, длительная утренняя скованность, перемежающаяся боль в ягодицах, двусторонний сакроилиит, спондилит, а также типичные признаки, входящие в критерии ASAS (энтезит, дактилит, псориаз, передний увеит, семейный анамнез по СпА, положительный ответ на НПВП и HLA-B27-позитивность). Для ХБР были более характерны механическая боль в спине, односторонний сакроилиит, корешковый синдром и развитие спондилодисцита.

4.3 Сравнительный анализ признаков поражения других органов и систем у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом с поражением опорно-двигательного аппарата

4.3.1 Поражения нервной системы у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом

Для ХБР характерно более широкое и системное вовлечение нервной системы по сравнению со СпА (таблица 18). Это касалось и вегетативной (ВНС), и

периферической (ПНС), и центральной нервной систем (ЦНС): при ХБР проявления со стороны всех звеньев нервной системы встречались значительно чаще и формировали типичную клиническую картину этого хронического инфекционного процесса.

Так, симптомы органического поражения ЦНС отсутствовали при СпА, но были выявлены у 10 (5.3%) пациентов с ХБР: 2 мужчин и 8 женщин ($p<0,001$). На МРТ головного мозга у них были обнаружены признаки васкулита сосудов головного мозга, микроангиопатии, а также у одного пациента была найдена внутричерепная гипертензия и ликворная киста в задней черепной ямке, которая клинически характеризовалась симптоматикой аффективного расстройства. Один пациент с ХБР ранее перенес серозный менингит бруцеллезной этиологии.

Признаки поражения ПНС выявлены у 87 (46%) пациентов с ХБР и лишь у 25 (16,7%) пациентов со СпА (ОШ=0.06; $p<0,001$). Электронейромиография у пациентов с ХБР демонстрировала преимущественно асимметричный аксональный тип поражения нервов верхних и нижних конечностей с признаками полиневропатии. Клинически отмечались онемение, парестезии, слабость и ночная боль в конечностях. У 3 пациентов с ХБР выявлены вялый парез мышц конечностей. У 9 человек выявлено несимметричное поражение плечевого, локтевого и лучевого нервов. Что касается СпА, то у всех троих пациентов диагностирована многоочаговая невропатия, которая при ЭНМГ имела четко определенную картину демиелинизирующей невропатии с множественными местами устойчивой блокады проведения импульса по нерву.

У 71 (37,6%) пациента с ХБР выявлены признаки радикулопатии (корешковый синдром), преимущественно с поражением L5-S1-S2 корешков, который проявлялся слабостью мышц нижних конечностей и нарушением чувствительности. При СпА радикулопатия выявлена только у 22 (14,7%) пациентов (ОШ=0.286; 95% ДИ 0.167-0.490; $p<0,001$). У двоих пациентов с ХБР наблюдались более тяжёлые неврологические осложнения: менингомиелорадикулит с нарушением функций тазовых органов, вялые парезы конечностей и асимметричное поражение периферических нервов. Неврит преддверно-улиткового нерва с развитием тугоухости зарегистрирован у 4 пациентов с ХБР и еще у одного пациента выявлено поражение тройничного нерва, тогда как поражения черепных нервов при СпА не наблюдались ($p <0,05$).

Симптомы поражения ВНС выявлены больше, чем у половины пациентов (66,1%) с ХБР (ОШ=0.15; $p <0,001$). В рамках синдрома вегетативной дисфункции у них мы чаще, чем при СпА регистрировали такие симптомы, как гипергидроз ладоней и стоп, положительный кожный дермографизм, потливость (влажность) кожных покровов, общая слабость/утомляемость. Также характерными для ХБР были симптомы поражения ССС в виде кардиалгии, тахикардии, лабильности пульса и артериального давления, а также симптомы со стороны ЖКТ в виде синдрома раздраженного кишечника. Обращает внимание, что на фоне антибактериальной терапии отмечалось уменьшение выраженности кишечных диспепсических проявлений (ОШ=0.21; 95% ДИ 0.08-0.57; $\chi^2= 10.936$; $p <0,001$). Такой физиологический феномен как кожный дермографизм, заключающийся в

изменении цвета кожи в месте легкого раздражения в результате вегетативного сосудистого рефлекса, был зафиксирован в 10 раз чаще у пациентов с ХБР.

Таблица 18 - Сравнительная характеристика поражения нервной системы у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллезом

Признаки	СпА n=150	ХБР n=189	Отношение шансов [95% ДИ]	p
Поражение центральной нервной системы, n (%)	0(0,0)	10 (5,3)		0,005
Поражение периферической нервной системы, n (%)	25(16,7)	87 (46,0)	0,23[0,140-0,393]	<0,001
Поражение вегетативной нервной системы, в том числе, n (%):	34(22,7)	125(66,1)	0,15[0,09-0,24]	<0,001
Синдром вегетативной дисфункции, n (%)	29(19,3)	106(56,1)	0,18[0,11-0,30]	≤0.001
-гипергидроз ладоней и стоп, n (%)	5(3,3)	18(11,5)	0,32[0,11-0,90]	0,02
-изменения кожного дермографизма, n (%)	6(4,0)	74(39,2)	0,065[0,027-0,154]	≤0,001
-общая потливость, n (%)	8(5,3)	95(50,3)	0,18[0,08-0,39]	<0,001
-симптомы поражения ССС: кардиалгия, лабильность пульса и АД и др., n (%)	9(6,0)	64(33,9)	0,15[0,07-0,32]	≤0,001
- симптомы поражения ЖКТ (синдром раздраженного кишечника), n (%)	5(3,3)	26(13,8)	0,21[0,08-0,57]	≤0,001
Общая слабость/утомляемость, n (%)	23(15,3)	122(64,5)	0,09[0,05-0,17]	≤0,001
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР – хронический бруцеллез; 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – уровень статистической значимости; ССС- сердечно-сосудистая система; АД - артериальное давление; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт				

Аффективные расстройства в виде комплекса функциональных нарушений, включающего эмоциональную лабильность, головную боль, тревожные и панические реакции, депрессивные проявления (включая ипохондрические расстройства), снижение памяти, а также нарушения сна вплоть до бессонницы. статистически значимо чаще выявлялся у пациентов с ХБР и был менее характерен для СпА (таблица 19).

Таблица 19 - Сравнительная характеристика аффективных расстройств и психоэмоциональных нарушений у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллезом

Признаки	СпА n=150	ХБР n=189	Отношение шансов [95% ДИ]	p
1	2	3	4	5
Аффективные расстройства, n (%)	26(17,3)	66(34,9)	0,39[0,23-0,65]	≤0.001

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5
-нарушение сна	17 (11,3)	61 (20,5)	0,26[0,14-0,48]	≤0.001
-снижение памяти	9(6,0)	36(19,05)	0,27[0,12-0,58]	≤0.001
-эмоциональная лабильность/раздражительность/ плаксивость	4(2,7)	29(15,3)	0,15[0,05-0,44]	≤0.001
- головная боль	26(17,3)	66(34,9)	0,39[0,23-0,65]	≤0.001
-тревожность/ панические атаки	2(1,3)	20(10,6)	0,11[0,02-0,49]	≤0.001
-депрессивность	1(0,7)	9(4,8)	0,134[0,017-1,072]	0,02
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР – хронический бруцеллез; 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – уровень статистической значимости				

4.3.2 Признаки инфекционного процесса и поражения других систем у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом

Системные проявления инфекционного процесса достоверно чаще выявлялись у пациентов с ХБР и включали волнообразную лихорадку с ознобом и потливостью, выраженную утомляемость, миалгию, оссалгию, лимфаденопатию и потерю веса (таблица 20). Наличие лихорадки было статистически значимо ассоциировано с ХБР. Волнообразная субфебрильная температура наблюдалась у каждого третьего пациента с ХБР, сопровождаясь ознобом и ночной потливостью. Каждый четвертый пациент с ХБР сообщал о необходимости менять одежду и постельное бельё из-за профузного потоотделения. Миалгия, оссалгия и потеря массы тела наблюдались также чаще по сравнению со СпА, хотя потеря массы тела - статистически незначимо (p=0.05).

Таблица 20 - Системные инфекционные проявления у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом

Признаки	СпА n=150	ХБР n=189	Отношение шансов [95% ДИ]	p
Признаки и симптомы инфекционного заболевания, n (%)	27(18,0)	140(74,0)	0.07[0.04-0.13]	<0.001
- Лихорадка	13(8,7)	60(31,7)	0.204[0.107-0.389]	<0.001
- Озноб	6(4,0)	77(40,7)	0.06[0.02-0.14]	<0.001
- Ночная потливость	8(5,3)	45(23,8)	0.18 [0.08–0.39]	<0.001
- Лимфаденопатия	6(4,0)	42(22,2)	0.22[0.08-0.54]	<0.001
- Потеря веса	23(15,8)	45(23,8)	0.58[0.33-1.01]	0.05
- Миалгия	4(2,7)	70(37,0)	0.04[0.01-0.13]	<0.001
- Боль в костях	4(2,7)	57(30,1)	0.06[0.02-0.18]	<0.001
- Гепатомегалия/ - спленомегалия	13 из 120*(10.8)	33 из 94*(35.1)	0.22[0.11-0.45]	<0,001
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР – хронический бруцеллез; 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – уровень статистической значимости; *из 120 и 94 пациентов, обследованных при УЗИ органов брюшной полости				

Лимфаденопатия чаще с вовлечением подмышечных и паховых лимфоузлов была выявлена у каждого пятого пациента с ХБР, тогда как при СпА она встре-

чалась значительно реже. Гепатомегалия и гепатоспленомегалия при объективном осмотре и ультразвуковом исследовании также достоверно чаще выявлялись в группе с ХБР. У пациентов со СпА указанные изменения носили характер случайных находок при УЗ исследовании и не сопровождались клиническими проявлениями.

У 33 пациентов с ХБР выявлено увеличение печени и/или селезёнки: гепатомегалия - у 25 (75,7%), спленомегалия - у 2 (6,0%), гепатоспленомегалия - у 6 (18.2%).

С учётом ретроспективного дизайна исследования в группе с СпА установить точную этиологию данных изменений у пациентов с СпА не представлялось возможным. Однако при анализе архивной медицинской документации у этих пациентов были выявлены сопутствующие состояния, потенциально ассоциированные с развитием гепато- и спленомегалии, включая перенесённые инфекционные заболевания (иерсиниоз, цитомегаловирусную, уреаплазменную, трихомонадную, микоплазменную и хламидийную инфекции), В12-дефицитную анемию, жировую болезнь печени и холестаз.

Патология репродуктивной системы была выявлена в 4 раза чаще в группе с ХБР по сравнению с группой пациентов с СпА, как у мужчин, так и у женщин (таблица 21), хотя у женщин статистически незначимо. У женщин с ХБР наблюдались аднексит, оофорит, дисменорея, а также акушерская патология, представленная самопроизвольными выкидышами на ранних сроках беременности, замершей беременностью и вторичным бесплодием. Нарушения менструального цикла и эпизоды замершей беременности на ранних сроках выявлялись и у пациенток со СпА, но данные состояния предшествовали развитию основного заболевания.

Таблица 21 - Сравнительная характеристика поражения репродуктивной и сердечно-сосудистой систем у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллезом

Признаки	СпА n=150	ХБР n=189	Отношение шансов [95% ДИ]	p
Патология половой системы, n (%)	7(4,7%)	38(20,1%)	0.195[0.084-0.450]	<0,001
- Патологии репродуктивной системы у мужчин (орхит, орхоэпидидимит)	1(1.0)	6 (8.2)	0.115[0.014-0.978]	0.01
- Патологии репродуктивной системы у женщин (аднексит, оофорит, дисменорея)	4(7.7)	22(18.9)	0.356[0.116-1.092]	0.06
- Акушерская патология у женщин	2 (3.8)	10(5.3)	0.42[0.09-2.00]	0.26
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР – хронический бруцеллез; 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – уровень статистической значимости				

Патология репродуктивной системы у мужчин (орхит, орхоэпидидимит) ассоциировалась с ХБР и значительно реже встречалась у пациентов со СпА (орхит

хламидиозной этиологии) (ОШ=0.11; 95% ДИ 0.01–0.97; p=0.01). Следует отметить, что для мужской репродуктивной патологии доверительный интервал очень широкий (0.01–0.97), что связано с малым количеством наблюдений. Уретрит наблюдался только при реактивном артрите (6,0% случаев), в то время как у пациентов с ХБР данное проявление отсутствовало (p<0,001).

Заболевания сердечно-сосудистой системы встречались с сопоставимой частотой в обеих группах (4,0% при СпА и 3,1% при ХБР), статистически значимых различий выявлено не было (ОШ=1.41; 95% ДИ 0.26–7.56; p=0.68).

Важным фактором был различный ответ на на терапию фторхинолонами. Положительный ответ чаще отмечался у пациентов с ХБР, тогда как при СпА данный эффект наблюдался значительно реже (ОШ=0.05; 95% ДИ 0.03–0.103; p≤0.001). В группе СпА антибактериальная терапия проводилась пациентам с реактивным артритом, связанным с инфекционным процессом.

4.4 Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов со спондилоартритами и хроническим бруцеллёзом с поражением опорно-двигательного аппарата

Анализ лабораторных показателей показал, что между группами пациентов со СпА и ХБР с поражением ОДА выявляются как сходства, так и значимые различия (таблица 22). Показатели общего анализа крови в целом не обладали высокой дифференциальной значимостью, за исключением отдельных параметров. Анемия статистически значимо чаще выявлялась у пациентов со СпА по сравнению с ХБР. В обеих группах это была анемия хронического заболевания, ассоциированная с длительным системным воспалением.

Повышение уровня лейкоцитов статистически значимо чаще регистрировалось у пациентов со СпА, преимущественно за счёт пациентов с реактивным артритом, ассоциированным с инфекционным процессом. Лейкопения встречалась с сопоставимой частотой в обеих группах, статистически значимых различий выявлено не было.

Тромбоцитоз также статистически значимо чаще выявлялся у пациентов со СпА и, был связан с активностью хронического воспалительного процесса. Напротив, тромбоцитопения чаще наблюдалась у пациентов с ХБР, однако различия не достигли статистической значимости.

Повышение СОЭ наблюдалось в обеих группах с сопоставимой частотой, статистически значимых различий выявлено не было. В группе СпА среднее значение СОЭ составило 16,7 ± 12,1 мм/ч (размах 2–70), тогда как у пациентов с ХБР – 17,5 ± 12,6 мм/ч (размах 2–81).

Таблица 22 - Сравнительная характеристика частоты отклонений от нормы лабораторных показателей у пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллезом

Характеристики/Признаки, n (%)	СпА n=150	ХБР n=189	Отношение шансов [95% ДИ]	p
Общий анализ крови				
Анемия, n (%)	38(25,3)	31(16,4)	1,7 [1,01-2,94]	0,04
Лейкоциты, n (%) -лейкоцитоз -лейкопения	 31(20,7) 4(2,7)	 24(12,7) 7(3,7)	 1,8 [1,0-3,20] 0,7 [0,20-2,4]	 0,04 0,5
Тромбоциты, n (%) -тромбоцитоз -тромбоцитопения	 43(28,7) 8(5,3)	 31(16,4) 21(11,1)	 2,04 [1,21-3,45] 0,45 [0,19-1,04]	 0,007 0,06
Лимфоциты, n (%) -лимфоцитоз -лимфопения	 15(10,0) 11(7,3)	 21(11,1) 10(5,3)	 0,88 [0,44-1,8] 1,41 [0,58-3,43]	 0,74 0,43
СОЭ, n (%)	87(58,0)	100(52,9)	1,22 [0,79-1,89]	0,35
Ревматологические показатели				
Ревматоидный фактор, n (%)	12(8,0)	46 (24.3)	0,27 [0,13-0,53]	<0,001
С-реактивный белок, n (%)	85(56,7)	64(33.7)	2,55 [1,64-3,97]	<0,001
Позитивность по HLA-B27, n (%)	96 из 133* (72,1)	10 из 41* (24,3)	8,04 [3,58-18,0]	≤0,001
АЦЦП, n (%)	8 из 133**(6,0)	12 из 143**(8,4)	0,69 [0,27-1,76]	0,44

Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР – хронический бруцеллез; 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – уровень статистической значимости; СОЭ – скорость оседание эритроцитов, АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

*HLA-B27 исследован у 133 пациентов со СпА и у 41 пациентов с ХБР

**АЦЦП выполнено у 133 пациентов со СпА и у 143 пациентов с ХБР

Ревматоидный фактор статистически значимо чаще выявлялся у пациентов с ХБР с поражением ОДА и был менее характерен для СпА, что может отражать поликлональную активацию В-лимфоцитов при хронической инфекции. Вместе с тем, позитивность по АЦЦП статистически значимо не различалась между группами

Повышенный уровень С-реактивного белка статистически значимо чаще наблюдался у пациентов со СпА, что свидетельствует о более выраженной активности системного воспаления. Показатели СРБ составили: при ХБР – 12,8 ± 25,6 мг/л (0,2–145), при СпА – 14,8 ± 24,8 мг/л (0,1–174) (p <0.001).

Позитивность по HLA-B27 была тесно ассоциирована со СпА и увеличивала вероятность диагноза СпА более чем в 8 раз (ОШ=8.04). Мы также проанализировали частоту встречаемости HLA-B27 у 9 из 19 пациентов с бруцеллёзным спондилитом. Положительный результат выявлен у 3 из 9 обследованных пациентов, что составило 33,3%. При расчёте относительно всей группы пациентов с

бруцеллёзным спондилитом ожидаемая частота HLA-B27-позитивности составила 15,8%.

Таким образом, по результатам однофакторного анализа установлено, что наибольшую диагностическую ценность для дифференциальной диагностики СпА и ХБР имели воспалительная боль в спине, двусторонний сакроилиит, HLA-B27-позитивность, хороший ответ на терапию НПВП, наличие энтезитов, дактилитов и семейного анамнеза по СпА, тогда как для ХБР наиболее значимыми являлись положительный эпидемиологический анамнез, инфекционный синдром, признаки поражения нервной системы, проявления аффективного расстройства, а также выраженный положительный эффект антибактериальной терапии. Полученные результаты показали, что наряду с типичными проявлениями СпА у части пациентов также могут встречаться положительный эпидемиологический анамнез, отдельные симптомы поражения нервной системы, проявления инфекционного процесса, тогда как при ХБР нередко наблюдались клинические признаки, сходные со СпА, включая сакроилиит, ВБС, моно- и олигоартриты, утреннюю скованность и поражение позвоночника. Дополнительные диагностические трудности создаёт выявление ревматоидного фактора и АЦЦП у пациентов с ХБР, что требует осторожной интерпретации иммунологических показателей в эндемичных регионах. Особое внимание заслуживает обнаружение HLA-B27 у пациентов с ХБР, особенно при бруцеллёзном спондилите, где его ожидаемая частота достигала 33%, что примерно в три раза превышает распространённость данного антигена в общей популяции. Выявленные в ходе однофакторного анализа наиболее информативные эпидемиологические, клинические, лабораторные и инструментальные признаки были использованы для последующего многофакторного регрессионного анализа с целью формирования дифференциально-диагностической модели.

5 КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ASAS-ПОЗИТИВНОГО ФЕНОТИПА ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЁЗА

5.1 Выявление диагностически значимых факторов дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллеза с поражением опорно-двигательного аппарата

С целью выявления клинико-лабораторных и инструментальных признаков, независимо ассоциированных с диагнозом СпА, был проведён многофакторный анализ с использованием бинарной логистической регрессии.

В однофакторном анализе было проанализировано 92 клинико-лабораторных и инструментальных признака, из которых 38 продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с диагнозом СпА ($p < 0,05$) и были рассмотрены в качестве кандидатов для включения в многофакторную модель. Построение модели осуществлялось методом бинарной логистической регрессии с использованием пошагового алгоритма обратного исключения (Backward Likelihood Ratio), предусматривающего последовательное удаление переменных, не достигших статистической значимости. Перед построением логистической регрессии была проверена взаимосвязь между всеми включёнными признаками. Поскольку для всех переменных значения коэффициента инфляции дисперсии (VIF-Variance Inflation Factor) были менее 5, значимой мультиколлинеарности не обнаружено, что подтверждает возможность одновременного включения данных признаков в модель и достоверность полученных оценок.

В результате многофакторного анализа были идентифицированы независимые предикторы СпА, тогда как ряд переменных (включая ответ на НПВП и псориаз), несмотря на высокую значимость на этапе однофакторного анализа, утратили статистическую значимость вследствие межфакторной взаимосвязи и отсутствия независимого вклада после корректировки. Построенная модель оказалась статистически значимой ($p<0,001$), что свидетельствовало о её преимуществе по сравнению с нулевой моделью и наличии значимой связи между включёнными предикторами и вероятностью наличия спондилоартрита (таблица 23).

Таблица 23 - Показатели качества логистической регрессионной модели

Показатель	Значение
-2 Log Likelihood	105,557
R^2 Cox & Snell	0,654
R^2 Nagelkerke	0,876

Полученные значения коэффициентов детерминации (таблица 23) свидетельствуют о высокой объясняющей способности модели. Значение коэффициента Nagelkerke $R^2 = 0,876$ показывает, что включённые в модель клинические, лабораторные и анамнестические признаки (возраст, воспалительная боль в спине, утренняя скованность, HLA-B27, эпидемиологический анамнез и миалгия) в значительной степени объясняют вероятность установления диагноза СпА или хронического бруцеллёза.

Дополнительно была проведена оценка согласия модели с наблюдаемыми данными с использованием теста Hosmer-Lemeshow (таблица 24).

Таблица 24 - Проверка согласия модели (тест Хосмера-Лемешоу)

Показатель	Значение
χ^2	-
P	0,454
Примечание - p - уровень статистической значимости; χ^2 - критерий согласия Пирсона (хи-квадрат)	

Тест Хосмера-Лемешоу рассчитывается как сумма квадратов различий между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами исхода в группах риска с поправкой на дисперсию. Нулевая гипотеза теста предполагает отсутствие различий между прогнозируемыми и наблюдаемыми значениями. В нашем исследовании p=0,454, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых расхождений и подтверждает хорошую калибровку модели.

Отсутствие статистически значимых различий между наблюдаемыми и ожидаемыми значениями (p>0,05) свидетельствует о хорошем согласии модели с эмпирическими данными и подтверждает её адекватность. В результате многофакторного логистического анализа были выявлены независимые факторы, статистически значимо ассоциированные с диагнозом СпА и ХБР (таблица 25).

Таблица 25 - Многофакторный логистический анализ факторов, ассоциированных с диагнозом «спондилоартрит» и «хронический бруцеллез»

Переменная	ß	SE	OR Exp(ß)	95% ДИ ОШ	p
Возраст	0,086	0,022	1,09	1,05-1,15	<0,001
Утренняя скованность	2,259	0,620	9,58	2,8-32,40	<0,001
Воспалительная боль в спине	4,176	1,319	65,13	4,87-870,81*	0,002
HLA-B27	1,384	0,409	3,99	1,79-8,88	0,001
Эпидемиологический анамнез	-2,405	0,546	0,09	0,03-0,29	<0,001
Миалгия	-2,813	1,113	0,06	0,007-0,536	0,012
Примечание - ОШ – отношения шансов, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p - уровень статистической значимости; различия считались статистически значимыми при p <0,05, β - коэффициент логистической регрессии; SE - стандартная ошибка; Exp(β) (OR) - отношение шансов *Широкий 95% ДИ обусловлен редкостью признака в группе сравнения, несмотря на высокую силу ассоциации					

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ряд клинических и лабораторных признаков является независимыми предикторами, позволяющими дифференцировать СпА и ХБР. Так, молодой возраст до 45 лет продемонстрировал статистически значимую ассоциацию с диагнозом СпА (ОШ=1,09; 95% ДИ 1,05–1,15; p<0,001). Наличие утренней скованности увеличивало вероятность СпА почти в 10 раз (ОШ=9,58; 95% ДИ 2,8–32,4; p<0,001), что отражает её клиническую значимость как маркера воспалительного процесса.

После учета других клинических и лабораторных факторов воспалительная боль в спине оставалась независимым признаком, ассоциированным со СпА. У пациентов с наличием данного симптома вероятность установления диагноза СпА была статистически значимо выше по сравнению с пациентами, не имеющими указанного признака (ОШ=65,13; 95% ДИ 4,87-870,81; p=0,002). Сохранение статистической значимости в многофакторной модели свидетельствует о самостоятельной диагностической ценности воспалительной боли в спине и подтверждает её важную роль в разграничении СпА и ХБР. Широкий доверительный интервал отношения шансов обусловлен высокой величиной эффекта и выраженным различием распространённости данного признака между сравниваемыми группами. При этом нижняя граница 95% доверительного интервала существенно превышала единицу, что подтверждает устойчивость выявленной ассоциации и позволяет рассматривать воспалительную боль в спине в качестве независимого диагностического предиктора СпА.

Положительный HLA-B27 также являлся значимым предиктором, увеличивая вероятность СпА в 4 раза (ОШ = 3,99; 95 % ДИ 1,79-8,88; p = 0,001).

Эпидемиологический анамнез (контакт с бруцеллёзной инфекцией) демонстрировал обратную ассоциацию с вероятностью наличия СпА (ОШ = 0,09; 95 % ДИ 0,03-0,29; p <0,001), что отражает от факт, что он более характерен для ХБР. Миалгия также более характерна для ХБР и была ассоциирована со снижением вероятности наличия СпА (ОШ = 0,06; 95% ДИ 0,007–0,536; p = 0,012).

Факторы, не достигшие статистической значимости

Ряд переменных, продемонстрировавших ассоциацию на этапе однофакторного анализа, не сохранили статистической значимости после корректировки на другие переменные. К таким факторам относились пол, энтезит, дактилит, псориаз, увеит, сакроилеит на МРТ, спондилит. Потеря статистической значимости данных переменных после включения в многофакторную модель объясняется наличием взаимосвязи между предикторами (confounding) и является типичным результатом при построении регрессионных моделей.

ROC-анализ диагностической модели

Для оценки дискриминационной способности построенной модели был проведён ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic analysis) (таблица 26).

Таблица 26 - ROC-анализ диагностической модели

Показатель	Значение
AUC	0,94
95 % ДИ	0,90-0,98
p	<0,001
Чувствительность	91 %
Специфичность	88 %
Примечание - 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p - уровень статистической значимости, AUC - площадь под ROC-кривой, отражающая диагностическую эффективность модели	

Значение площади под ROC-кривой (AUC = 0,94) указывает на очень высокую дискриминационную способность модели, что позволяет эффективно различать пациентов со СпА и ХБР (рисунок 6).

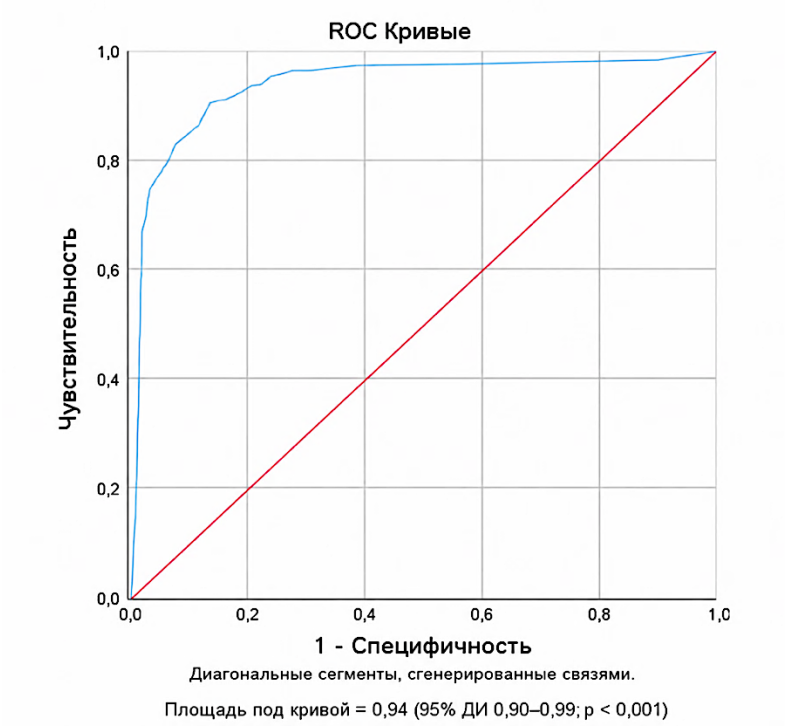


Рисунок 6 - ROC-кривая диагностической модели серонегативного спондилоартрита

Таким образом, Проведённый многофакторный логистический анализ позволил выявить независимые факторы, ассоциированные с диагнозом СпА. Ключевыми предикторами оказались: молодой возраст, утренняя скованность, воспалительная боль в спине, наличие HLA-B27, эпидемиологический анамнез, миалгия (рисунок 7).

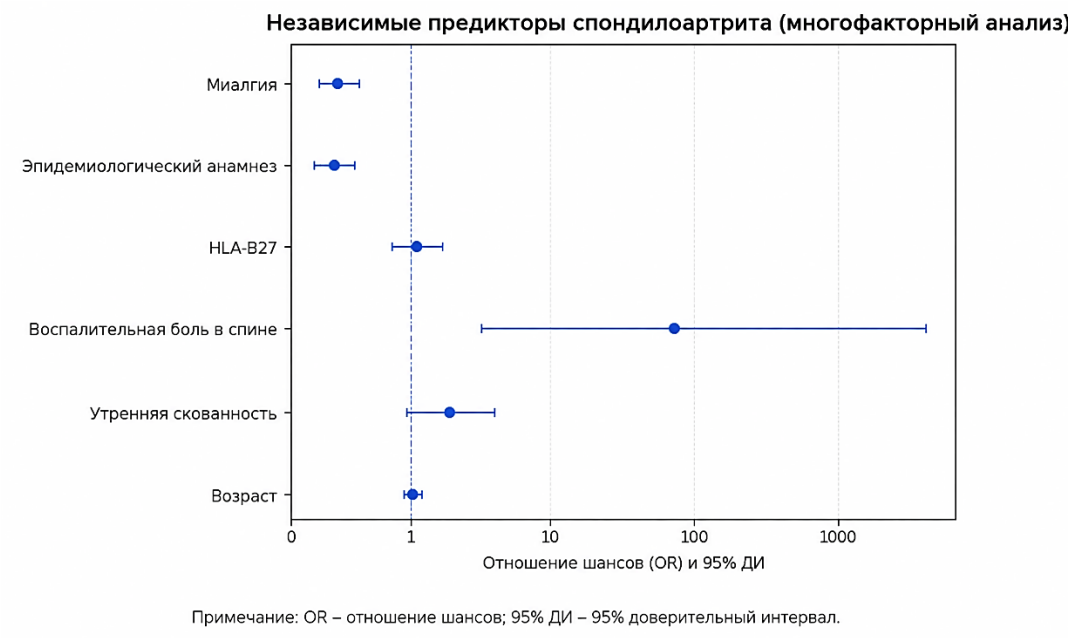
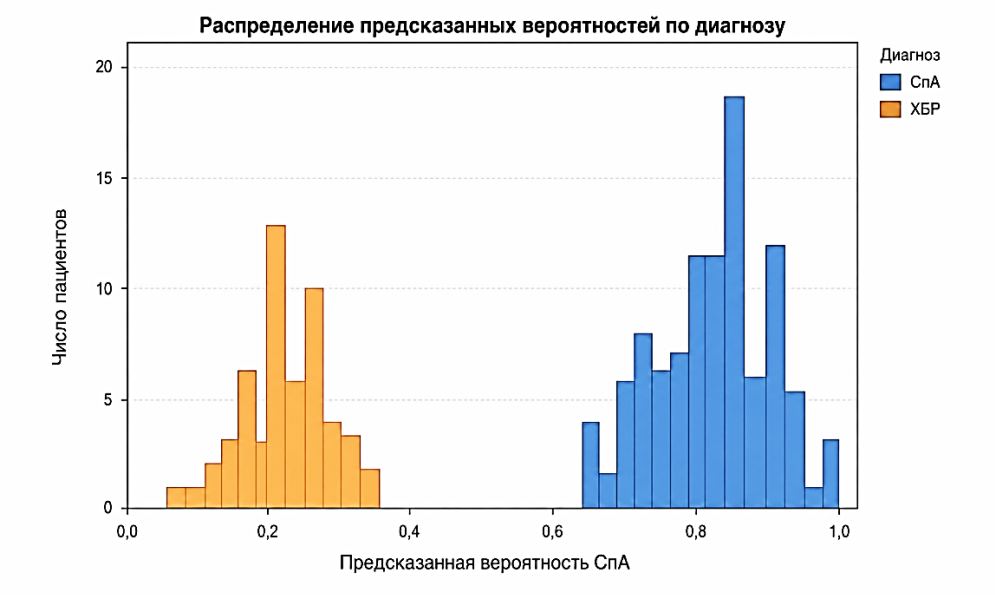


Рисунок 7 - Независимые предикторы спондилоартрита (Forest plot многофакторного анализа)

Высокие значения коэффициента детерминации и площади под ROC-кривой подтверждают высокую прогностическую и диагностическую ценность построенной модели, что позволяет рассматривать её как эффективный инструмент дифференциальной диагностики.

Для оценки диагностической способности построенной многофакторной модели был проведён анализ распределения предсказанных вероятностей заболевания, рассчитанных на основании логистической регрессионной модели (рисунок 8). Гистограмма демонстрирует выраженное разделение между группами пациентов со СпА и ХБР, что свидетельствует о высокой диагностической способности построенной модели.



Распределение предсказанных вероятностей наличия СпА, полученных с использованием многофакторной логистической модели. По оси X отложены значения предсказанной вероятности заболевания, рассчитанные на основе логистической функции. По оси Y представлено количество пациентов. Синим цветом обозначены пациенты с установленным диагнозом СпА, тогда как оранжевым цветом представлены пациенты с хроническим бруцеллезом

Рисунок 8 - Распределение предсказанных вероятностей спондилоартрита и хронического бруцеллеза в исследуемых группах пациентов

Для практического применения логистической модели был определён оптимальный диагностический порог предсказанной вероятности заболевания (cut-off). Пороговое значение определялось на основании ROC-анализа с использованием индекса Юдена, который позволяет выбрать значение вероятности с наилучшим соотношением чувствительности и специфичности. По результатам ROC-анализа оптимальным порогом было принято значение 0,50. При данном пороге диагностические характеристики модели составили: чувствительность - 91 %, специфичность - 88 %, площадь под ROC-кривой (AUC) - 0,94 (95 % ДИ 0,90-0,98). При значении предсказанной вероятности P ≥0,50 вероятность наличия СпА считается высокой, тогда как при P <0,50 вероятность заболевания является низкой.

Анализ распределения предсказанных вероятностей показал, что у всех пациентов со СпА значения вероятности превышают 0,65, тогда как у пациентов с ХБР они преимущественно находятся ниже 0,40, что подтверждает высокую дискриминационную способность модели.

5.2 Клинические и лабораторно-инструментальные особенности групп пациентов с хроническим бруцеллёзом в зависимости от наличия признаков, соответствующих критериям ASAS

Несмотря на высокую диагностическую эффективность разработанной модели, 52 пациентов с ХБР демонстрировали клинико-инструментальные признаки, соответствующие критериям ASAS. В связи с этим дополнительно был проведён анализ особенностей ASAS-позитивного фенотипа у пациентов с ХБР. Данная стратификация позволила оценить, какие клинические проявления ХБР могут имитировать СпА, а какие признаки позволяют провести дифференциальную диагностику.

5.2.1 Демографические и эпидемиологические характеристики пациентов с хроническим бруцеллёзом в зависимости от наличия признаков, соответствующих критериям ASAS

Пациенты с ХБР, соответствующие критериям ASAS+ (n=52), оказались статистически значимо моложе по сравнению с другими группами (таблица 27). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении возраста дебюта заболевания. В группе ASAS+ заболевание начиналось раньше на 5-8 лет (p = 0,048). Различий между группами по полу, месту проживания и характеру профессии выявлено не было (p >0,05).

Таблица 27 - Демографические и эпидемиологические характеристики пациентов с хроническим бруцеллёзом в зависимости от соответствия критериям ASAS

Показатель	ASAS+ (n=52)	ASAS± (n=49)	ASAS- (n=88)	p
Возраст, лет (M±SD)	43,1 ± 12,2	49,4 ± 11,8	51,7 ± 13,5	0,041
Возраст дебюта, лет (M±SD)	36,7 ± 13,4	41,9 ± 14,1	44,6 ± 15,3	0,048
Мужчины	25 (48,1%)	26 (50,0%)	41 (48,2%)	0,97
Женщины	27 (51,9%)	26 (50,0%)	44 (51,8%)	
Город	30 (57,7%)	28 (53,8%)	44 (51,8%)	0,71
Село	22 (42,3%)	24 (46,2%)	41 (48,2%)	
Зооконтактная профессия	11 (21,2%)	13 (25,0%)	20 (23,5%)	0,86
Незооконтактная профессия	41(78,8%)	39(75,0%)	65(76,5%)	
Примечание - ASAS+ - пациенты с хроническим бруцеллёзом, полностью соответствующие критериям ASAS; ASAS± - пациенты с частичным соответствием критериям ASAS; ASAS- - пациенты, не соответствующие критериям ASAS				

Однофакторный анализ показал, что молодой возраст пациента и ранний дебют заболевания статистически значимо ассоциированы с принадлежностью пациента с ХБР к группе ASAS+ (таблица 28).

Таблица 28 - Ассоциация демографических факторов с принадлежностью пациентов с хроническим бруцеллезом к группе ASAS+

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Мужской пол	1,02	0,56-1,85	0,97
Возраст <45 лет	2,14	1,05-4,36	0,028
Дебют <45 лет	2,37	1,14-4,93	0,021
Проживание в сельской местности	1,17	0,62-2,20	0,57
Зооконтактная профессия	1,13	0,51-2,52	0,67
Примечание - ASAS+ - пациенты с хроническим бруцеллёзом, полностью соответствующие критериям ASAS; ОШ - отношение шансов; 95% ДИ - 95% доверительный интервал; p - уровень статистической значимости			

Возраст менее 45 лет увеличивал вероятность соответствия пациента с ХБР критериям ASAS примерно в 2,1 раза, а дебют заболевания до 45 лет - в 2,4 раза. Другие демографические факторы, включая пол, место проживания и характер профессии, статистически значимой связи с фенотипом заболевания не продемонстрировали.

5.2.2 Сравнительный анализ клинических и лабораторно-инструментальных признаков пациентов с хроническим бруцеллёзом в зависимости от наличия признаков, соответствующих критериям ASAS

Для выявления признаков, ассоциированных с формированием ASAS-позитивного фенотипа хронического бруцеллёза, проведён сравнительный анализ 92 клинических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов трёх групп: полностью соответствующих критериям ASAS (ASAS+), имеющих частичное соответствие критериям ASAS (ASAS±) и не соответствующих критериям ASAS (ASAS-). В таблице 29 представлены результаты сравнительного анализа тех показателей, для которых были выявлены статистически значимые межгрупповые различия. Значения p отражают результаты сравнения всех трёх групп и свидетельствуют о наличии статистически значимых различий как минимум между двумя из них.

Таблица 29 – Сравнительная характеристика клинических и лабораторно-инструментальных признаков пациентов с хроническим бруцеллёзом в зависимости от соответствия критериям ASAS

Показатель	ASAS+ %	ASAS± %	ASAS− %	χ^2	p
1	2	3	4	5	6
Антиген HLA-B27	55,8	13,5	7,1	47,77	<0,001
Односторонний сакроилиит при МРТ	34,6	9,6	3,5	42,65	<0,001
Двухсторонний сакроилиит при МРТ	30,8	7,7	2,4	38,29	<0,001
Перемежающаяся боль в ягодицах	73,1	40,4	24,7	29,92	<0,001
Боль в спине (любая)	65,4	34,6	21,2	26,41	<0,001
Спондилит	32,7	9,6	5,9	21,64	<0,001
Воспалительная боль в спине	63,5	30,8	20,0	31,84	<0,001

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6
Кожный дермографизм	28,8	9,6	8,2	13,49	0,0004
Энтезит	25,0	13,5	8,2	11,21	0,006
Моноартрит	30,8	15,4	11,8	10,63	0,009
Утомляемость	80,8	61,5	55,3	9,47	0,007
Корешковый синдром	21,2	40,4	24,7	8,41	0,011
Место проживания (село)	42,3	46,2	60,0	8,21	0,015
Эмоциональная лабильность	32,7	23,1	12,9	6,92	0,023
Примечание - ASAS+ - пациенты с хроническим бруцеллёзом, полностью соответствующие критериям ASAS; ASAS± - пациенты с частичным соответствием критериям ASAS; ASAS- - пациенты, не соответствующие критериям ASAS					

Сравнительный анализ продемонстрировал статистически значимые различия между группами пациентов по ряду клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Наиболее выраженные различия по величине критерия χ^2 наблюдались для HLA-B27, одностороннего и двустороннего сакроилиита по данным МРТ, воспалительной боли в спине, перемежающейся боли в ягодицах и спондилита ($p<0,001$ для всех показателей). Кроме того, статистически значимые межгрупповые различия были выявлены для энтезита, моноартрита, кожного дермографизма, утомляемости, эмоциональной лабильности, корешкового синдрома и проживания в сельской местности ($p<0,05$). Данные признаки формируют клинический фенотип, сходный со СпА, что объясняет диагностические сложности у пациентов с ХБР.

5.2.3 Многофакторный анализ факторов, ассоциированных с хроническим бруцеллёзом, соответствующим критериям ASAS

Для выявления независимых факторов, ассоциированных с ASAS-фенотипом у пациентов с ХБР, был проведён многофакторный логистический регрессионный анализ (таблица 30).

Таблица 30 - Независимые предикторы формирования ASAS-позитивного фенотипа хронического бруцеллёза (результаты многофакторного логистического анализа)

Фактор	β	ОШ	95% ДИ	p
Энтезит	3,100	22,19	4,81-102,36	<0,001
Моноартрит	1,703	5,49	1,49-20,23	0,010
HLA-B27	1,655	5,23	2,14-12,79	<0,001
Двусторонний сакроилиит по данным МРТ	1,617	5,04	2,13-11,91	<0,001
Кожный дермографизм	1,453	4,27	1,55-11,79	0,005
Боль в нижней части спины в проекции крестцово-подвздошного сочленения	1,446	4,24	1,48-12,18	0,007
Примечание - ASAS+ - пациенты с хроническим бруцеллёзом, полностью соответствующие критериям ASAS; β - коэффициент логистической регрессии; ОШ - отношение шансов; 95% ДИ - 95% доверительный интервал; p - уровень статистической значимости				

По результатам многофакторного логистического анализа, выполненного методом пошагового обратного исключения (Backward LR), в итоговую модель вошли шесть независимых предикторов ASAS-позитивного фенотипа хронического бруцеллёза. Статистически значимая связь с формированием ASAS-позитивного фенотипа установлена для энтезита, HLA-B27-позитивности, двустороннего сакроилиита по данным МРТ, моноартрита, кожного дермографизма и боли в проекции крестцово-подвздошного сочленения.

5.3 Сравнительный анализ клинических, лабораторно-инструментальных, эпидемиологических характеристик пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом, соответствующих критериям ASAS

Дополнительно был проведён сравнительный анализ между пациентами со СпА и подгруппой пациентов с ХБР, соответствующих критериям ASAS (ХБР-ASAS+), с целью выявления клинико-диагностических признаков, позволяющих дифференцировать данные состояния.

В этот анализ были включены пациенты со СпА (n=150) и пациенты с ХБР, соответствующие критериям ASAS (n=52). Для каждого клинического признака была проведена оценка статистической значимости различий между группами с использованием критерия χ^2 Пирсона. В ходе однофакторного анализа были выявлены статистически значимые различия по ряду клинических признаков (таблица 31).

Таблица 31 - Сравнительный однофакторный анализ клинико-лабораторных и инструментальных признаков у пациентов со спондилоартритом и ASAS-позитивным вариантом хронического бруцеллёза

Признаки, n (%)	СпА (n=150)	ХБР-ASAS+ (n=52)	p	Отношение шансов [95% ДИ]
1	2	3	4	5
Воспалительная боль в спине	102 (91,9)	14 (26,9)	<0,001	5.768[2.85-11.64]
Перемежающаяся боль в ягодицах	116 (77,3)	30(57,7)	0,007	2,502[1,28-4,88]
Утренняя скованность	121 (80,7)	25(48,0)	<0,001	4,506[2,28-8,88]
Энтезит	33 (22,0)	11(21,1)	0,89	1,051[0,48-2,26]
Дактилит	19 (12,7)	2 (3,8)	0,07	3,771[0,84-16,76]
Периферический артрит	83 (55,3)	44(84,6)	<0,001	0,225[0,09-0,51]
- моноартрит	31(37,3)	14(26,9)	0,35	0,707[0,34-1,46]
- олигоартрит	36 (43,3)	12(23,0)	0,89	0,904[0,42-1,92]
- полиартрит	16 (19,2)	18(34,6)	<0,001	0,226[0,10-0,48]
Эпидемиологический анамнез	56 (37,3)	45(86,5)	<0,001	0,093[0,03-0,22]
Лихорадка	13(9,4)	22 (42,3)	<0,001	0,129[0,05-0,28]
Озноб	6(4,3)	28 (53,8)	<0,001	0,036[0,01-0,09]
Миалгия	4(2,7)	22 (42,3)	<0,001	0,037[0,01-0,11]
Гепатомегалия	13 (8,7)	10(19,2)	0,01	0,510[0,20-1,25]
Лимфаденопатия	6(4,3)	16(30,8)	<0,001	0,094[0,03-0,25]

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4	5
Лабораторно-инструментальные признаки				
Сакроилиит на МРТ	109(72,7)	28 из 37*(75,6)	0,71	0,855[0,37-1,96]
- односторонний	11 (10,1)	17 из 37*(45,9)	<0,001	0,093[0,03-0,22]
- двухсторонний	98 (89,9)	11 из 37*(29,7)	<0,001	4,455[2,04-9,72]
Позитивность по HLA-B27	96 (72,1)	11 из 27*(40,7)	0,02	2,424[1,04-5,65]
Повышенный СРБ	85(56,7)	23(44,2)	0,19	1,520[0,80-2,86]
Результаты на лечения				
Ответ на прием НПВП	149 (99,3)	17(32,7)	<0,001	306,76[39,48-2383,270] **
Ответ на лечение фторхинолонами	19(12,7)	33(63,5)	<0,001	0,084[0,04-0,17]

Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР-ASAS+ - пациенты с хронический бруцеллезом, соответствующие критериям ASAS, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

*от числа пациентов, у которых выполнен соответствующий метод исследования

**Широкий 95% ДИ обусловлен редкостью признака в группе сравнения, несмотря на высокую силу ассоциации

По результатам однофакторного анализа, ВБС значительно чаще регистрировалась у пациентов со СпА. Аналогичная закономерность была выявлена для утренней скованности, перемежающейся боли в ягодицах, дактилита, двухстороннего сакроилиита на МРТ КПС и ответа на прием НПВП.

В то же время, ряд симптомов значительно чаще наблюдался у пациентов с пациентов с ХБР, соответствующих критериям ASAS. К ним относились признаки инфекционного процесса, включая лихорадку, озноб, миалгию, лимфаденопатию, наличие соответствующего эпидемиологического анамнеза, одностороннего сакроилиита, а также эффект от приема фторхинолонов.

При однофакторном анализе были выделены признаки, наиболее полезные для дифференциальной диагностики спондилоартрита и ASAS-позитивного ХБР (таблица 32). В таблицу включены признаки, продемонстрировавшие статистически значимую связь с диагнозом по результатам однофакторного анализа ($p<0,05$). Из всех изученных клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей для дальнейшей оценки диагностической значимости были отобраны признаки, характеризовавшиеся статистически значимыми межгрупповыми различиями и обладавшие диагностической информативностью по показателям чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата и отношениям правдоподобия. Кроме того, в итоговую таблицу включены признаки, отражающие ключевые клинические проявления СпА и ХБР и имеющие наибольшее практическое значение при проведении дифференциальной диагностики. Для оценки диагностической значимости клинических признаков были рассчитаны показатели чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного результата, отношения правдоподобия и диагностической эффективности.

Таблица 32 – Признаки, полезные для дифференциальной диагностики спондилоартрита и ASAS-позитивного хронического бруцеллёза (по результатам однофакторного анализа**)**

Признак	χ^2	Se	Sp	PPV	LR+	LR-	ДЭ
Воспалительная боль в спине	66,22	0,79	0,73	0,75	2,93	0,32	0,76
Утренняя скованность	37,45	0,83	0,71	0,74	2,86	0,29	0,77
Периферический артрит	18,83	0,66	0,69	0,70	2,13	0,49	0,67
Энтезит	7,66	0,46	0,72	0,62	1,64	0,75	0,59
Эпидемиологический анамнез	35,45	0,31	0,91	0,78	3,44	4,66	0,31
Лихорадка	70,10	0,12	0,98	0,85	6,00	2,79	0,15
Озноб	65,02	0,13	0,97	0,83	4,33	2,08	0,15
Миалгия	50,63	0,18	0,96	0,82	4,68	1,69	0,17
Гепатомегалия	7,12	0,21	0,91	0,70	2,32	0,87	0,56
Лимфоаденопатия	25,82	0,11	0,96	0,73	2,75	0,93	0,20

Примечание - χ^2 - критерий χ^2 Пирсона; Se - чувствительность; Sp - специфичность; PPV - прогностическая ценность положительного результата; LR+ - положительное отношение правдоподобия; LR− - отрицательное отношение правдоподобия; ДЭ - диагностическая эффективность

Для СпА наиболее чувствительными признаками оказались утренняя скованность (Se=0,81) и воспалительная боль в спине (Se=0,69). Воспалительная боль в спине отличалась очень высокой специфичностью (Sp=0,98) и максимальным значением положительного отношения правдоподобия среди всех изученных признаков (LR+=35,72), что позволяет рассматривать её как один из наиболее значимых признаков в пользу диагноза СпА. Утренняя скованность также показала достаточно высокую диагностическую эффективность (ДЭ=0,77). Для ХБР наиболее специфичными признаками были миалгия (Sp=0,97), озноб (Sp=0,96), лимфаденопатия (Sp=0,96) и лихорадка (Sp=0,91). Наиболее высокие значения положительного отношения правдоподобия отмечены для миалгии (LR+=15,87) и озноба (LR+=13,46), что указывает на существенное увеличение вероятности ХБР при наличии этих симптомов. Высокие значения LR+ также получены в отношении лихорадки (7,76) и лимфоаденопатии (7,69). Эпидемиологический анамнез характеризовался высокой чувствительностью (Se=0,87) и самым низким значением отрицательного отношения правдоподобия (LR-=0,22). Отсутствие эпидемиологических факторов риска заметно снижало вероятность ХБР. Гепатомегалия чаще встречалась у пациентов с ХБР, однако её диагностическая значимость была невысокой из-за низкой чувствительности (Se=0,24) и сравнительно низких значений отношений правдоподобия.

Периферический артрит продемонстрировал умеренные показатели чувствительности (66%) и специфичности (69%), тогда как энтезит характеризовался низкой диагностической эффективностью (ДЭ=0,59), что ограничивает его самостоятельное применение в качестве дифференциально-диагностического критерия. Таким образом, наиболее информативными признаками в пользу СпА являлись воспалительная боль в спине и утренняя скованность, тогда как нали-

чие положительного эпидемиологического анамнеза, лихорадки, озноба, миалгии и лимфаденопатии существенно повышало вероятность ХБР даже у пациентов, клиническая картина которых соответствовала классификационным критериям ASAS.

5.4 Выявление независимых клинических предикторов спондилоартрита и ASAS-позитивного хронического бруцеллёза по результатам многофакторного анализа

Включение большого количества взаимосвязанных признаков в многофакторную модель может приводить к эффекту мультиколлинеарности, что снижает устойчивость регрессионной модели и затрудняет интерпретацию результатов. В связи с этим перед проведением многофакторного логистического анализа часть клинических признаков была объединена в интегральные синдромальные группы. Формирование интегральных показателей проводилось путём расчёта среднего значения входящих в группу бинарных переменных для каждого пациента. Использование интегральных переменных позволило уменьшить влияние мультиколлинеарности между отдельными симптомами и повысить устойчивость многофакторной регрессионной модели. Многофакторная модель была построена методом бинарной логистической регрессии с включением клинически и статистически значимых признаков, выявленных на этапе однофакторного анализа. Модель продемонстрировала хорошую статистическую значимость и удовлетворительное качество согласования с данными (pseudo R^2=0,427; LLR p<0,001), что свидетельствует о достаточной объясняющей способности включённых предикторов при дифференциальной диагностике СпА и ХБР, соответствующего критериям ASAS+. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа факторов дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллёза, соответствующего критериям ASAS

Фактор	β	ОШ	95% ДИ	p
Воспалительная боль в спине	3,19	24,53	2,63-94,4	0,005
Утренняя скованность	2,21	9,09	2,17-33,33	0,003
Периферический артрит	1,28	3,60	1,92-6,75	<0,001
Энтезит	0,99	2,69	1,43-5,05	0,002
Эпидемиологический анамнез	-3,02	0,05	0,01-0,23	<0,001
Гепатомегалия	-0,73	0,48	0,08-2,80	0,417
Инфекционный синдром	-2,60	0,07	0,03-0,18	<0,001
Синдром вегетативной дисфункции	1,67	5,35	0,62-46,41	0,128
Аффективные расстройства	-4,28	0,01	0,001-0,13	<0,001
Примечание - ASAS+ - пациенты с хроническим бруцеллёзом, полностью соответствующие критериям ASAS; β - коэффициент логистической регрессии; ОШ - отношение шансов; 95% ДИ - 95% доверительный интервал; p - уровень статистической значимости				

Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что даже среди пациентов с ХБР, соответствующим критериям ASAS+, сохранялись клинические признаки, позволявшие проводить дифференциальную диагностику со СпА. Наиболее значимыми признаками СпА являлись воспалительная боль в спине и утренняя скованность, что подтверждает ведущую роль аксиального воспалительного синдрома в структуре заболевания. Статистически значимую связь со СпА также сохраняли периферический артрит и энтезит.

Для ХБР наиболее характерными оставались положительный эпидемиологический анамнез и клинические проявления, объединённые в инфекционный синдром и аффективные расстройства. Наиболее выраженная ассоциация отмечалась в отношении инфекционного синдрома и проявлении аффективного расстройства. Сочетание указанных признаков отражает системный характер хронической бруцеллёзной инфекции и позволяет дифференцировать её от СпА даже при наличии сходной ревматологической симптоматики. Такие синдромы как гепатомегалия и синдром вегетативной дисфункции не достигли статистической значимости в многофакторной модели. Вместе с тем, клиническая значимость данных признаков сохранялась, поскольку они нередко встречались у пациентов с ХБР и дополняли общую клиническую картину заболевания.Таким образом, проведённый многоэтапный клинико-статистический анализ позволил выявить наиболее информативные признаки, обладающие высокой диагностической ценностью при дифференциальной диагностике СпА и ХБР, в том числе у пациентов с ХБР, соответствующим критериям ASAS. Построенная многофакторная логистическая модель продемонстрировала высокую прогностическую способность (AUC=0,94; чувствительность - 91%; специфичность - 88%), что подтверждает возможность её практического применения в условиях эндемичности по бруцеллёзу.

Многофакторный логистический анализ позволил выявить независимые предикторы, ассоциированные со СпА и ХБР. При сравнении общей группы пациентов наиболее значимыми признаками СпА являлись возраст до 45 лет, воспалительная боль в спине, утренняя скованность и HLA-B27-позитивность, тогда как для ХБР были характерны эпидемиологический анамнез и миалгия. Однако наличие ASAS-позитивного фенотипа у 52 пациентов с ХБР обусловливает выраженное клинико-диагностическое перекрытие данных заболеваний. Дополнительный анализ между общей группой СпА и пациентами с ASAS-позитивным фенотипом ХБР показал, что со СпА статистически значимо ассоциировались периферический артрит и энтезит, тогда как в пользу ХБР свидетельствовали эпидемиологический анамнез, а также проявления инфекционного синдрома и аффективного расстройства.

Полученные результаты позволили сформировать перечень наиболее информативных клинических, лабораторных, инструментальных и эпидемиологических признаков, которые были положены в основу дифференциально-диагностической шкалы и последующей математической модели для практического применения в эндемичных по бруцеллёзу регионах.

6 РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МОДЕЛИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СПОНДИЛОАРТРИТА И ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЁЗА

6.1 Дифференциально-диагностическая характеристика спондилоартрита и хронического бруцеллёза по результатам многофакторного анализа

На основании анализа клинических данных, результатов лабораторных исследований и данных литературы была сформирована сравнительная характеристика основных признаков, позволяющих проводить дифференциальную диагностику данных заболеваний (таблица 34).

Таблица 34 - Дифференциально-диагностическая характеристика спондилоартрита и хронического бруцеллёза

Признак	Спондилоартрит	Хронический бруцеллез
Пол	Чаще мужчины	Пол не имеет значения
Возраст дебюта болезни	Чаще до 45 лет	Может заболеть в любом возрасте
Время до постановки диагноза	Часто длительная диагностическая задержка (8-10 лет)	Обычно диагностируется быстрее
HLA-B27	Часто положительный	Не имеет диагностического значения
Энтезит	Характерен	Не характерен
Суставной синдром	Часто олигоартрит, моноартрит	Полиартралгия, полиартрит
Боль в спине	Воспалительная	Механическая
Утренняя скованность	>40 минут и более	Обычно менее выражена
Эпидемиологический анамнез	Не имеет значения	Ключевой фактор
Интоксикационный синдром	Не характерен	Характерен
Гепатомегалия	Не характерно	Характерно
Синдром вегетативной дисфункции	Не характерно	Характерно
Аффективные расстройства	Не характерно	Характерно

Далее для количественной оценки диагностической значимости отдельных признаков был проведён многофакторный логистический регрессионный анализ. В исследовании были построены две модели:

- модель дифференциальной диагностики СпА (n=150) и ХБР (n=189) в общей группе пациентов;
- модель сравнения СпА (n=150) и подгруппы хронического бруцеллёза, соответствующей классификационным критериям ASAS (n=52).

Сопоставление результатов двух моделей позволило выявить наиболее устойчивые клинические признаки, обладающие наибольшей диагностической ценностью при дифференциальной диагностике данных заболеваний. Результаты обобщённого анализа представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Обобщённые ключевые признаки дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллёза

Признак	ОШ (общая модель СпА/ХБР)	ОШ (модель СпА/ХБР ASAS+)	Интерпретация
Возраст	1,09	–	увеличение возраста повышает вероятность ХБР
Воспалительная боль в спине	65,13	8,83	сильный предиктор СпА
Утренняя скованность	9,58	7,10	характерный симптом СпА
HLA-B27	3,99	–	иммуногенетический маркер СпА
Периферический артрит	–	3,60	типичен для и СпА и для ХБР
Энтезит	–	2,69	патогенетический признак СпА
Эпидемиологический анамнез	0,09	0,26	ключевой признак ХБР
Миалгия	0,06	0,21	характерна для ХБР
Инфекционный синдром	0,099	0,07	ассоциирован с ХБР и отражает системный инфекционный процесс
Синдром вегетативной дисфункции	0,50	5,35	неспецифические вегетативные нарушения, встречающиеся при ХБР
Аффективные расстройства	0,41	0,01	более характерен для ХБР и ассоциирован с хроническим течением инфекции
Примечание - ОШ – отношение шансов, СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР – хронический бруцеллез, ХБР ASAS+ - пациенты с хроническим бруцеллёзом, соответствующие классификационным критериям ASAS			

Обобщение результатов двух многофакторных моделей (общая модель СпА/ХБР и модель СпА/ХБР ASAS+) позволило выделить наиболее устойчивые клинические признаки, имеющие наибольшее значение при дифференциальной диагностике СпА и ХБР. К наиболее устойчивым предикторам СпА относятся воспалительная боль в спине, утренняя скованность, энтезит и периферический артрит. Дополнительным диагностическим маркером является наличие антигена HLA-B27. В то же время наличие эпидемиологического анамнеза, миалгии, инфекционного синдрома и проявлений аффективных расстройств достоверно повышает вероятность хронического бруцеллёза.

Следует отметить, что воспалительная боль в спине и утренняя скованность демонстрировали статистическую значимость в обеих моделях, что подтверждает их ключевую роль в диагностике СпА даже в условиях эндемичности по бруцеллёзу.

6.2 Разработка диагностической модели и дифференциально-диагностической шкалы

С целью повышения точности ранней дифференциальной диагностики СпА и ХБР с поражением ОДА была разработана клинико-статистическая диагностическая шкала, позволяющая количественно оценить вероятность наличия одного из указанных заболеваний у пациентов с хроническим суставным синдромом или хронической болью в спине.

В связи с этим была поставлена задача разработать инструмент, позволяющий на основании совокупности клинических признаков оценить вероятность СпА или ХБР уже на этапе первичного обследования пациента.

6.2.1 Основа формирования диагностической шкалы

По результатам многофакторного логистического анализа были выявлены независимые клинические признаки, ассоциированные со СпА и ХБР. Учитывая выраженную взаимосвязанность отдельных клинических симптомов, характерных для ХБР, они были дополнительно объединены в синдромальные группы (инфекционный синдром, вегетативной дисфункции и аффективные расстройства). Данный подход позволил снизить влияние мультиколлинеарности и повысить устойчивость модели. Выявленные предикторы были использованы для формирования дифференциально-диагностической шкалы. Каждому признаку был присвоен вес в соответствии с его вкладом в модель, что позволило разработать инструмент для оценки вероятности СпА и ХБР у пациентов с клинически сходными проявлениями заболевания.

6.2.2 Выбор переменных для построения шкалы

В окончательную диагностическую модель были включены признаки, соответствующие двум ключевым критериям:

- статистическая значимость по результатам многофакторного логистического анализа;
- клиническая значимость для дифференциальной диагностики СпА и ХБР.

С учётом полученных результатов были выделены следующие группы признаков:

1. Демографические показатели: пол пациента; возраст менее 45 лет.

2.Клинические признаки поражения ОДА, ассоциированные со СпА: воспалительная боль в спине; утренняя скованность более 40 минут; энтезит; дактилит; HLA-B27-позитивность; характер периферического суставного синдрома (олигоартрит нижних конечностей при СпА, полиартрит при ХБР по результатам однофакторного анализа)

3. Признаки, ассоциированные с ХБР: эпидемиологический анамнез; гепатомегалия; симптомы инфекционного процесса; проявления вегетативной дисфункции; проявлений аффективных расстройств.

Указанные признаки продемонстрировали значимую связь с диагнозом и были использованы в качестве основы для построения диагностической шкалы.

6.2.3 Расчёт диагностических коэффициентов и формирование балльной шкалы

Для разработки диагностической шкалы использовалась бинарная логистическая регрессия, позволяющая оценить независимый вклад клинико-лабораторных признаков в вероятность наличия спондилоартрита по сравнению с хроническим бруцеллёзом. Коэффициенты модели (β) отражают логарифм отношения шансов и были оценены методом максимального правдоподобия. С целью обеспечения практического применения модели коэффициенты β были преобразованы в целочисленные баллы.

Преобразование коэффициентов регрессии в баллы выполнялось в два этапа:

1) Нормализация коэффициентов регрессии

В качестве масштабирующего коэффициента использовалось значение β для признака HLA-B27 (β = 1,384) как статистически значимого и клинически интерпретируемого предиктора. Для каждого признака рассчитывался нормированный коэффициент:

$$w_{\mathrm{i}} = \frac{\beta_{\mathrm{i}}}{1{,}384} \tag{7}$$

2) Округление коэффициентов регрессии

Нормированные значения округлялись до ближайших целых чисел с сохранением знака. Признаки с положительным коэффициентом (β> 0) увеличивают вероятность СпА, признаки с отрицательным коэффициентом (β <0) ассоциированы с ХБР (таблица 36).

Таблица 36 - Преобразование коэффициентов регрессии в баллы

Признак	ОШ	β	(w_i)	Итоговый балл
Мужской пол	1,52	0,42	0,30	+1*
Возраст <45 лет	1,84	0,61	0,44	+1*
Воспалительная боль в спине	65,13	4,176	3,02	+3
Утренняя скованность >40 мин	9,58	2,259	1,63	+2
Энтезит	2,69	0,99	0,72	+1
HLA-B27	3,99	1,384	1,00	+2*
Эпидемиологический анамнез	0,09	-2,405	-1,74	-3*
Гепатомегалия	0,59	-0,52	-0,38	-1*
Дактилит	2,72	1,00	0,72	+1
Олигоартрит нижних конечностей	2,45	0,90	0,65	+1
Полиартрит	0,38	-0,97	-0,70	-1

Примечание - * Для ряда признаков проведена клиническая калибровка баллов с целью сохранения диагностической интерпретируемости и баланса шкалы; β – коэффициент логистической регрессии; ОШ – отношение шансов; w_i – диагностический вес (весовой коэффициент) признака

Ряд клинически значимых признаков (энтезит, дактилит, характер периферического артрита), не вошедших в многофакторную модель, были включены в шкалу на основании: статистической значимости в однофакторном анализе и клинической диагностической ценности. Их вклад ограничен минимальными значениями (±1 балл), что позволяет учитывать клинические особенности без искажения структуры модели.

6.2.4 Формирование синдромальных групп

К симптомам, характеризующим **инфекционный процесс**, относились волнообразная лихорадка, озноб, лимфоаденопатия, потеря массы тела, миалгия и оссалгия. Вышеуказанные признаки отражают системный воспалительный ответ и являются типичными для хронического бруцеллёза.

Проявления **вегетативной дисфункции** включали гипергидроз ладоней и подошв, ночная потливость (влажность) кожных покровов, выраженный кожный дермографизм, симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы (кардиалгия, тахикардия, лабильность пульса и артериального давления), а также синдром раздражённого кишечника.

Аффективные расстройства проявлялись эмоциональной лабильностью (раздражительность, плаксивость), тревожностью, головной болью, нарушениями сна (в том числе бессонницей), когнитивными жалобами (снижение памяти), ипохондрией, а также депрессивными проявлениями.

С учётом частого сочетания данных симптомов и их патогенетической взаимосвязи они были сгруппированы в три синдромальных блока:

- Инфекционный синдром;
- Синдром вегетативной дисфункции;
- Аффективные расстройства.

Данный подход позволил более точно отразить клиническую вариабельность ХБР и повысить чувствительность шкалы при сохранении её специфичности.

Частота выявления отдельных клинических признаков, включённых в синдромальные группы, а также результаты их сравнительного анализа представлены в таблице 37.

Таблица 37 - Клинические признаки, включённые в синдромальные группы хронического бруцеллёза (результаты однофакторного анализа)

Признак	СпА n (%)	ХБР n (%)	ОШ	95% ДИ	p
1	2	3	4	5	6
Инфекционный синдром					
Лихорадка	13 (9,4)	60 (31,7)	0,45	0,06-0,35	<0,001
Озноб	6 (4,3)	77 (37,0)	0,06	0,02-0,14	<0,001
Лимфаденопатия	6 (4,3)	42 (22,2)	0,22	0,08-0,54	<0,001
Потеря массы тела	23 (15,8)	45 (23,8)	0,58	0,33-1,01	0,05
Миалгия	4 (2,7)	70 (37,0)	0,04	0,01-0,13	<0,001
Оссалгия	4 (2,7)	57 (30,1)	0,06	0,02-0,18	<0,001

Продолжение таблицы 37

1	2	3	4	5	6
Синдром вегетативной дисфункции					
Гипергидроз ладоней и подошв	5 (3,3)	18 (11,5)	0,32	0,11-0,90	0,02
Кожный дермографизм	6 (4,0)	74 (39,2)	0,16	0,02-0,44	≤0,001
Ночная потливость	8 (5,3)	45 (23,8)	0,18	0,08-0,39	<0,001
Синдром раздражённого кишечника	5 (3,3)	26 (13,8)	0,21	0,08-0,57	≤0,001
Кардиовегетативные симптомы	9 (6,0)	55 (35,3)	0,15	0,07-0,32	≤0,001
Аффективные расстройства					
Нарушение сна / бессонница	17 (11,3)	61 (20,5)	0,26	0,14-0,48	≤0,001
Снижение памяти	9 (6,0)	36 (19,0)	0,27	0,12-0,58	≤0,001
Эмоциональная лабильность	4 (2,7)	29 (15,3)	0,15	0,05-0,44	≤0,001
Головная боль	26 (17,3)	66 (34,9)	0,39	0,23-0,65	≤0,001
Тревожность / панические атаки	2 (1,3)	20 (10,6)	0,11	0,02-0,49	≤0,001
Депрессивные проявления	1 (0,7)	9 (4,8)	0,13	0,01-1,07	0,02
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит, ХБР - хронический бруцеллёз, ОШ - отношение шансов; 95% ДИ - 95% доверительный интервал; p - уровень статистической значимости					

Несмотря на то, что отдельные признаки инфекционного синдрома демонстрировали пограничную статистическую значимость, их включение было обусловлено клинической специфичностью. Его диагностическая значимость оценивалась накопительным способом: каждый выявленный симптом вносил вклад в итоговый балл. Оценка синдрома вегетативной дисфункции также проводилась накопительным способом: диагностический вклад увеличивался по мере роста количества выявленных симптомов. Что касается проявлении аффективных расстройств, большинство указанных признаков продемонстрировали статистически значимую связь с диагнозом. Как и в других синдромах, оценка проводилась по принципу накопления симптомов, при котором каждый признак рассматривается как минимальная диагностическая единица, а вклад синдрома определяется количеством выявленных симптомов. Такой подход позволяет учитывать вариабельность клинических проявлений и избежать потери диагностической информации при бинарной оценке.

6.2.5 Расчёт диагностических коэффициентов

Синдромальные показатели формировались на основании совокупности клинических симптомов, отражающих системный характер ХБР. В связи с высокой взаимосвязанностью признаков внутри синдромов их включение в многофакторную модель как отдельных переменных не проводилось. Для количественной оценки диагностической значимости синдромов был выполнен многофакторный логистический анализ, в котором синдромы включались как агрегированные бинарные переменные. Полученные коэффициенты использовались для определения их относительной значимости и калибровки максимального вклада в шкале.

В отличие от несиндромальных признаков, для которых применялось прямое преобразование коэффициентов β в баллы, синдромальные показатели не могут быть корректно представлены одним фиксированным коэффициентом, поскольку отражают совокупность взаимосвязанных симптомов. В связи с этим их оценка реализована по накопительному принципу с градацией итогового балла в зависимости от выраженности синдрома (таблица 38).

Таблица 38 - Оценка вклада различных синдромов в формирование клинической картины хронического бруцеллеза (многофакторный анализ)

Синдром	β	ОШ	p	Принцип расчёта	Максимальный балл
Инфекционный	-2,316	0,099	<0,001	-0,5 за каждый симптом	-3
Вегетативной дисфункции	-0,885	0,50	0,042	градация по количеству симптомов	-2*
Аффективные расстройства	-0,685	0,41	0,041	градация по количеству симптомов	-2*
Примечание - β – коэффициент регрессии, ОШ - отношение шансов; p - уровень статистической значимости					

Выбор максимальных значений обусловлен силой ассоциации синдромов с диагнозом (по β), необходимостью ограничения их влияния в структуре шкалы и обеспечением сопоставимости с вкладом независимых предикторов. Для обеспечения удобства практического применения регрессионные коэффициенты были преобразованы в целочисленные баллы. Преобразование осуществлялось путём нормализации коэффициентов относительно наименьшего значимого коэффициента модели и последующего округления полученных значений. Коэффициенты логистической регрессии для синдромов (β = −0,685 и β = −0,885) при нормализации соответствовали приблизительно −1 баллу. Однако синдромы представляют собой совокупность нескольких симптомов и в шкале оцениваются по принципу их накопления. В связи с этим их вклад не может быть напрямую приравнен к единичному признаку. При использовании значения −1 балл вклад синдромов оказался недостаточным для дифференциации групп. Увеличение до −2 баллов позволило учесть суммарную выраженность синдромов и сохранить баланс шкалы.

Таким образом, признаки, увеличивающие вероятность СпА, получили положительные баллы, а признаки, ассоциированные с ХБР, - отрицательные баллы. Вес каждого признака определялся силой его статистической ассоциации с диагнозом (таблица 39).

Таблица 39 - Итоговая диагностическая шкала дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллёза

Категория	Признак	Баллы
1	2	3
Демографические показатели	Мужской пол	+1
	Женский пол	0
	Возраст пациента в дебюте <45 лет	+1
	Возраст пациента в дебюте≥45 лет	0
Клинические признаки поражения опорно-двигательного аппарата	Воспалительная боль в спине	+3
	Утренняя скованность >40 минут	+2
	Энтезит или боль в пятке	+1
	HLA-B27-позитивность	+2
	Дактилит	+1
	Моноартрит	0
	Олигоартрит суставов нижних конечностей	+1
	Полиартрит	−1
Характерные признаки хронического бруцеллёза	Эпидемиологический анамнез	−3
	Гепатомегалия	−1
Инфекционный синдром	Волнообразная лихорадка	−0,5
	Озноб	−0,5
	Лимфаденопатия	−0,5
	Потеря массы тела	−0,5
	Миалгия	−0,5
	Оссалгия	−0,5
	Максимальный вклад синдрома	−3
Синдром вегетативной дисфункции	1 симптом	−0,5
	2 симптома	−1
	3 симптома	−1,5
	≥4 симптомов	−2
	Гипергидроз ладоней и подошв	☐
	Кожный дермографизм	☐
	Общая слабость / утомляемость	☐
	Синдром раздражённого кишечника	☐
	Кардиовегетативные симптомы	☐
	Максимальный вклад синдрома	−2
Аффективные расстройства	1 симптом	0
	2 симптома	−0,5
	3 симптома	−1
	4 симптома	−1,5
	≥5 симптомов	−2
	Эмоциональная лабильность	☐
	Головная боль	☐
	Тревожность / панические реакции	☐

Продолжение таблицы 39

1	2	3
	Депрессивные проявления / ипохондрия	☐
	Снижение памяти	☐
	Нарушение сна / бессонница	☐
	Максимальный вклад синдрома	−2

Формула расчёта значения шкалы

Итоговый балл рассчитывается по формуле:

$$Score = \sum S_i + \sum Sinf + Sveg + Sasth \quad (8)$$

где:

S_i - баллы отдельных (несиндромальных) признаков; Sinf - сумма баллов симптомов инфекционного синдрома; Sveg - балл синдрома вегетативной дисфункции (по количеству симптомов); Sasth - балл признака аффективного расстройства (по количеству симптомов) (таблица 40).

Таблица 40 - Интерпретация итогового диагностического балла, оценка вероятности диагноза и рекомендуемая тактика дальнейшего обследования

Итоговый балл	Интерпретация	Рекомендуемая тактика
≥ 4	Высокая вероятность спондилоартрита	Консультация ревматолога, МРТ крестцово-подвздошных суставов
0-3,5	Пограничная диагностическая зона	Дополнительная лабораторная и инструментальная диагностика
< 0	Высокая вероятность хронического бруцеллёза	Консультация инфекциониста, серологическая диагностика бруцеллёза

Клиническое значение разработанной шкалы

Представленная диагностическая модель разработана так, чтобы позволить:

- систематизировать клиническую оценку пациента;
- учитывать одновременно ревматологические и инфекционные признаки заболевания;
- снизить вероятность диагностических ошибок при первичном обследовании пациента;
- оптимизировать выбор дальнейшей диагностической тактики.

Использование шкалы помогают выделить пациентов с высокой вероятностью СпА, нуждающихся в консультации ревматолога и проведении МРТ КПС, а также пациентов с высокой вероятностью ХБР, которым показано проведение специфической лабораторной диагностики.

6.3 Внешняя валидация разработанной диагностической шкалы

6.3.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом в группе валидации

С целью оценки диагностической эффективности разработанной дифференциально-диагностической шкалы было проведено дополнительное одномоментное исследование. Для проведения внешней валидации разработанной диагностической шкалы была сформирована независимая валидационная выборка, включавшая 62 пациента. В группу вошли 30 пациентов со СпА и 32 пациента с ХБР с поражением опорно-двигательного аппарата. В исследование были включены пациенты с установленным окончательным диагнозом, что позволило использовать его в качестве «золотого стандарта» для оценки диагностической точности разработанной шкалы.

Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик пациентов группы валидации показал сопоставимость групп по основным параметрам, что позволило провести объективную оценку диагностической эффективности разработанной шкалы (таблица 41). Дальнейший анализ был направлен на оценку её способности дифференцировать пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом в независимой выборке.

Таблица 41 - Сравнительная характеристика демографических и эпидемиологических показателей у пациентов с серонегативным спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом в основной и апробационной группах

Признаки, n (%)	СпА n=150	ХБР n=189	СпА n=30	ХБР n=32
Мужчины, n (%)	98 (65,3)	73 (38.6)	27 (90%)	12 (37,5%)
Женщины, n (%)	52 (34,7)	116 (61.4)	3 (10%)	20 (62,5%)
Возраст, лет (M ± SD)	37,2±11,2	51,6±13,4	44 ± 11	52 ± 12
Возраст пациента в дебюте болезни, лет (M ± SD)	29,3 ± 10,9	44,5 ± 13,7	29,4 ± 13,5	48,1 ± 13,3
Положительный эпидемиологический анамнез, n (%)	56 (37.3)	152 (80.4)	16(53,3)	32(100,0)
-алиментарный путь	50 (89.3)	139 (91.4)	16(100,0)	31(96,9)
-контактный путь	6 (10.7)	13 (8.6)	0(0.0)	1(3,1)
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит; ХБР – хронический бруцеллез				

У пациентов со СпА доминировали воспалительная боль в спине, утренняя скованность, энтезиты и HLA-B27. У пациентов с ХБР преобладали инфекционные проявления (лихорадка, озноб, потеря веса и другие признаки), а также выраженные вегетативные симптомы и аффективные расстройства на фоне положительного эпидемиологического анамнеза. Показатели в апробационных группах сопоставимы с данными основной выборки как при СпА, так и при ХБР. Существенных расхождений по ключевым клинико-лабораторным и инструмен-

тальным признакам не выявлено, что подтверждает воспроизводимость полученных результатов и устойчивость выявленных диагностических закономерностей в независимой выборке пациентов (таблица 42).

Таблица 42 - Сравнительная оценка клинических, лабораторных и инструментальных признаков у пациентов с серонегативным спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом в основной и апробационной группах

Признаки, n (%)	СпА n=150	ХБР n=189	СпА n=30	ХБР n=32
1	2	3	4	5
Воспалительная боль в спине	102 (91.9)	22(21.2)	25(83,3)	7(21,9)
Перемежающаяся боль в ягодицах	116 (77.3)	30(57.7)	17(56.7)	3(4,9)
Утренняя скованность	121 (80.7)	25(48.0)	22(73,3)	11(34,4)
Энтезит	33 (22.0)	11(21.1)	9(30,0)	7(21,9)
Дактилит	19 (12.7)	2 (3.8)	3(10,0)	1(3,1)
Псориаз	23 (15.3)	1 (0.5)	4(13,3)	0(0.0)
Передний увеит	13 (8.7)	0	8(26,7)	0(0.0)
Периферический артрит	83 (55.3)	120(63.5)	29(96,7)	30(93,8)
- моноартрит	31(37.3)	25(20.8)	4(13,3)	7(21,9)
- олигоартрит	36 (43.3)	35(29.1)	10(33,3)	5(15,6)
- полиартрит	16 (19.2)	60 (50.0)	15(50,0)	17(53,1)
-полиартрит мелких суставах -полиартрит крупных суставов -полиартрит крупных и мелких суставов	3 (3,6) 7 (8,4) 6 (7,2)	38 (63,3) 6 (10,0) 16 (26,7)	4(26,7) 3(20,0) 8(53,3)	8(47,1) 3(17,6) 6(35,3)
Инфекционный синдром	27(18.0)	140(74.0)	8(26,7)	30(93,8)
Лихорадка	13(8,7)	60(31,7)	3(10)	11(34,4)
Озноб	6(4,0)	77(40,7)	1(3,3)	17(53,1)
Ночная потливость	8(5,3)	45(23,8)	0(0)	19(59,4)
Миалгия	4(2,7)	70(37,0)	5(16,7)	11(34,4)
Боль в костях	4(2.7)	57(30,1)	1(3,3)	7(21,9)
Потеря веса	23(15,3)	45(23,8)	8(26,7)	6(18,8)
Лимфаденопатия	6(4,0)	42(22.2)	1(3,3)	6(18,8)
Гепатомегалия	13 из 120*(10.8)	33 из 94*(35.1)	4(13,3)	4(12,5)
Синдром вегетативной дисфункции, n (%)	29(19.3)	106(56,1)	3(10,0)	20(62,5)
-гипергидроз ладоней и стоп, n (%)	5(3.3)	18(9,5)	1(3,3)	20(62,5)
-изменения кожного дермографизма, n (%)	6(4.0)	74(39,2)	1(3,3)	15(46,9)
-общая потливость, n (%)	8(5.3)	95(50,3)	0(0,0)	13(40,6)
-симптомы поражения ССС: кардиалгия, лабильность пульса и АД и др., n (%)	9(6,0)	64(33,9)	1(3,3)	11(34,4)
- симптомы поражения ЖКТ (синдром раздраженного кишечника), n (%)	5(3,3)	26(13,8)	3(10,0)	5(15,6)
Аффективные расстройства, n (%)	26(17.3)	66(34.9)	7(23,3)	11(34,4)
-нарушение сна	17 (11,3)	61 (20.5)	7(23,3)	11(34,4)
-снижение памяти	9(6,0)	36(19,05)	0(0,0)	7(21,9)
-эмоциональная лабильность/раздражительность/ плаксивость	4(2.7)	29(15.3)	5(16,7)	7(21,9)
- головная боль	26(17.3)	66(34.9)	6(20,0)	10(31,3)

Продолжение таблицы 42

1	2	3	4	5
-тревожность/ панические атаки	2(1.3)	20(10.6)	1(3,3)	4(12,5)
-депрессивность	1(0.7)	9(4.8)	2(6,7)	1(3,1)
Лабораторно-инструментальные признаки				
Сакроилиит на МРТ	109(72.7)	32 из 93** (34.4)	26(86,7)	4(12,5)
- односторонний	11 (10.1)	20 (21.5)	3(10,0)	3(9,4)
- двухсторонний	98 (89.9)	12 (12.9)	23(76,7)	1(3,1)
Позитивность по HLA-B27	96 (72,1)	10 (5.3)	21(70,0)	1(3,1)
Повышенный СРБ	85(56.7)	64(33.7)	18(60,0)	10(31,3)
Результаты на лечения				
Ответ на прием НПВП	149 (99.3)	17(32.7)	29(96,7)	15(46,9)
Ответ на лечение фторхинолонами	19(12.7)	33(63.5)	1(3,3)	28(87,5)
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит; ХБР – хронический бруцеллез; *из 120 и 94 пациентов, обследованных при УЗИ органов брюшной полости **от числа пациентов, у которых выполнен соответствующий метод исследования				

При использовании разработанной диагностической шкалы в апробационной выборке отмечается чёткое разделение значений между группами: у пациентов со СпА показатели смещены в положительную область, тогда как при ХБР – в отрицательную. Диапазоны межквартильного размаха не перекрываются, что свидетельствует о высокой дискриминирующей способности шкалы и подтверждает её воспроизводимость и диагностическую ценность на независимой выборке пациентов. Распределение диагностического балла приведено в таблице 43.

Таблица 43 - Распределение значений диагностического балла в группе апробации

Группа	Mean ± SD	Медиана	IQR
СпА	5,2 ± 1,8	5	4-7
ХБР	-3,9 ± 2,1	-4	-6 – -2
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит; ХБР – хронический бруцеллез; IQR (Interquartile Range) - межквартильный размах			

Анализ распределения суммарного диагностического балла показал чёткое разделение пациентов со СпА и ХБР. Для пациентов со СпА были характерны преимущественно положительные значения суммарного балла, тогда как у пациентов с ХБР преобладали отрицательные значения. Полученные результаты свидетельствуют о высокой дискриминирующей способности разработанной шкалы и её возможности эффективно дифференцировать данные заболевания в группе валидации.

Выраженное различие распределения значений Score между группами послужило основанием для последующей оценки диагностической эффективности шкалы методом ROC-анализа.

6.3.2 Оценка диагностической эффективности дифференциально-диагностической шкалы в группе валидации

Для оценки диагностической точности разработанной шкалы был проведён ROC-анализ. Диагностическая эффективность оценивалась по следующим показателям:

- чувствительность (Sensitivity, Se);
- специфичность (Specificity, Sp);
- индекс Юдена;
- площадь под ROC-кривой (AUC).

Результаты классификации пациентов с использованием разработанной диагностической шкалы в апробационной выборке представлены в таблице 44.

Таблица 44 - Матрица классификации разработанной диагностической шкалы в апробационной выборке

Подтвержденный диагноз	Прогноз шкалы: СпА	Прогноз шкалы: ХБР	Всего
Спондилоартрит	28 (TP)	2 (FN)	30
Хронический бруцеллёз	3 (FP)	29 (TN)	32
Всего	31	31	62
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит; ХБР – хронический бруцеллез TP (True Positive) - пациенты со СпА, правильно определённые шкалой; TN (True Negative) - пациенты с ХБР, правильно исключённые шкалой; FP (False Positive) - пациенты с ХБР, ошибочно отнесённые к СпА; FN (False Negative) - пациенты со СпА, которых шкала не выявила.			

Разработанная диагностическая шкала продемонстрировала высокую точность классификации: большинство пациентов со спондилоартритом были корректно идентифицированы (TP), а пациенты с хроническим бруцеллёзом - правильно исключены (TN). Число диагностических ошибок (FP и FN) было минимальным, что подтверждает высокую чувствительность и специфичность шкалы, а также её диагностическую надежность при применении на независимой выборке.

Чувствительность рассчитывалась как доля пациентов со спондилоартритом, правильно идентифицированных шкалой:

$$Se = TPTP + FNSe\ = \backslash frac\{TP\}\{TP\ +\ FN\}Se = TP + FNTP \tag{9}$$

Специфичность определялась как доля пациентов с хроническим бруцеллёзом, правильно классифицированных диагностической шкалой:

$$Sp = TNTN + FPSp \ = \backslash frac\{TN\}\{TN \ + \ FP\}Sp = TN + FPTN$$

(10)

Для определения оптимального порогового значения диагностической шкалы использовался индекс Юдена, рассчитываемый по формуле:

$$J = Se + Sp - 1J \ = \ Se \ + \ Sp \ - \ 1J = Se + Sp - 1$$

(11)

Максимальное значение индекса Юдена соответствует оптимальной точке отсечения шкалы, при которой достигается наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью диагностического теста.

Диагностическая эффективность шкалы при различных пороговых значениях представлена в таблице 45.

Таблица 45 - Диагностическая эффективность разработанной шкалы при различных пороговых значениях (апробационная выборка)

Порог шкалы	Чувствительность	Специфичность	Индекс Юдена
≥4	0,87	0,94	0,81
≥3	0,93	0,91	0,84
≥2	0,97	0,84	0,81
≥1	1,00	0,69	0,69

Максимальное значение индекса Юдена наблюдалось при пороговом значении Score ≥3 (J = 0,84), что свидетельствует об оптимальном балансе между чувствительностью и специфичностью диагностического теста. Данный порог обеспечивает наилучший баланс между выявлением пациентов со спондилоартритом и корректным исключением хронического бруцеллёза, что подтверждает его целесообразность для практического применения.

В ROC-анализе использовалось значение суммарного диагностического балла, рассчитанного для каждого пациента на основании разработанной шкалы. Площадь под ROC-кривой составила: AUC=0,95 (95 % ДИ 0,89–0,99; p <0,001) (таблица 46, рисунок 9). При данном пороге диагностическая шкала продемонстрировала следующие показатели: чувствительность - 93 %, специфичность - 91 %. Полученные результаты свидетельствуют о высокой способности разработанной шкалы корректно различать пациентов со СпА и ХБР.

Таблица 46 - Результаты ROC-анализа диагностической шкалы в апробационной выборке

Показатель	Значение
1	2
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,95
95% доверительный интервал	0,89–0,99

Продолжение таблицы 46

1	2
P	<0,001
Оптимальный cut-off	Score ≥3
Чувствительность	93%
Специфичность	91%
Примечание - p - уровень статистической значимости, ROC- Receiver Operating Characteristic, AUC (Area Under the Curve) - площадь под ROC-кривой, интегральный показатель диагностической эффективности модели; cut-off - это граница, начиная с которой пациент относится к группе СпА, а ниже этого значения - к группе ХБР	

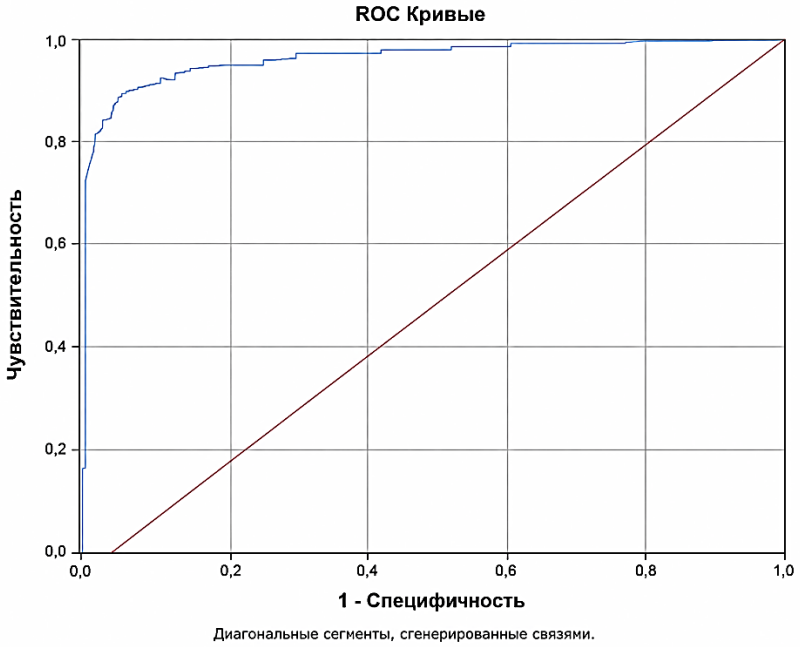


Рисунок 9 - ROC-кривая диагностической модели дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллёза

Дополнительный анализ диагностической точности разработанной шкалы показал высокие значения положительного отношения правдоподобия (LR+ = 10,3) и низкое значение отрицательного отношения правдоподобия (LR− = 0,08), что свидетельствует о высокой способности шкалы как подтверждать наличие СпА, так и эффективно исключать данный диагноз у пациентов с ХБР (таблица 47).

Таблица 47 - Показатели диагностической точности разработанной шкалы дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллёза при оптимальном пороге Score ≥ 3 (апробационная выборка)

Показатель	Значение	Интерпретация
1	2	3
Чувствительность (Se)	93 %	доля пациентов со СпА, правильно выявленных шкалой

Продолжение таблицы 47

1	2	3
Специфичность (Sp)	91 %	доля пациентов с ХБР, правильно исключённых шкалой
Положительная прогностическая ценность (PPV)	90 %	вероятность СпА при положительном результате шкалы
Отрицательная прогностическая ценность (NPV)	94 %	вероятность отсутствия СпА при отрицательном результате
Положительное отношение правдоподобия (LR+)	7.6	значительное увеличение вероятности СпА при положительном тесте
Отрицательное отношение правдоподобия (LR-)	0.08	значительное снижение вероятности СпА при отрицательном тесте
Примечание - СпА – серонегативный спондилоартрит; ХБР – хронический бруцеллез		

Отмечаются высокие значения чувствительности и специфичности, а также прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. Значения отношений правдоподобия указывают на существенное изменение апостериорной вероятности заболевания, что подтверждает клиническую значимость шкалы и её применимость в дифференциальной диагностике спондилоартрита и хронического бруцеллёза.

Таким образом, разработанная дифференциально-диагностическая модель показала, что наибольшую диагностическую ценность при разграничении СпА и ХБР имеют именно клинические признаки, тогда как лабораторные показатели обладали значительно меньшей дифференциальной значимостью. Наиболее информативными признаками в пользу СпА являлись ВБС, утренняя скованность больше 40 минут, энтезит, периферический артрит и HLA-B27-позитивность. В пользу ХБР наибольшее значение имели положительный эпидемиологический анамнез, инфекционный синдром, миалгия, гепатомегалия, признаки вегетативной дисфункции и проявления аффективного расстройства. Показано, что у части пациентов с ХБР формируется ASAS-позитивный фенотип с развитием ВБС, сакроилиита, энтезитов и периферического артрита, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику со СпА. В связи с этим наибольшую практическую ценность приобретают не отдельные лабораторные показатели, а комплексная клиническая оценка пациента с учётом инфекционных, неврологических и ревматологических проявлений заболевания.

На основании результатов многофакторного анализа была разработана балльная дифференциально-диагностическая шкала, включающая наиболее устойчивые и клинически значимые признаки. Для повышения диагностической точности взаимосвязанные симптомы ХБР были объединены в синдромальные группы (инфекционный, вегетативный синдромы и признаки аффективных рас-

стройств) с накопительным принципом оценки. Внешняя валидация шкалы продемонстрировала её высокую диагностическую эффективность (AUC=0,95; чувствительность 93%; специфичность 91%), что подтверждает возможность практического применения разработанной модели в эндемичных по бруцеллёзу регионах для ранней дифференциальной диагностики данных заболеваний.

7 ОЦЕНКА ОСВЕДОМЛЁННОСТИ ВРАЧЕЙ В ВОПРОСАХ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СПОНДИЛОАРТРИТА И ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЕЗА И РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СПОНДИЛОАРТРИТОВ В УСЛОВИЯХ ЭНДЕМИЧНОСТИ ПО БРУЦЕЛЛЁЗУ

7.1 Первичная оценка уровня знаний врачей о принципах дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллёза

Общая характеристика респондентов первичного анкетирования (2021 г.)

В исследование были включены 128 врачей различных специальностей, участвующих в диагностике и лечении пациентов с заболеваниями ревматологического и инфекционного профиля. В таблице 48 представлены местности, в которых работали респонденты. Наибольшее представительство было отмечено среди специалистов, работающих в городе Алматы. В меньшей степени в исследовании участвовали врачи из других городов Казахстана, включая Шымкент, Астану и Караганду. Также в выборку вошли отдельные специалисты, осуществляющие профессиональную деятельность за пределами Республики Казахстан.

По профессиональной специализации основную группу составили ревматологи (таблица 48, рисунок 10). Врачи других клинических специальностей (терапевты и инфекционисты) были представлены в меньшей степени. Кроме того, почти треть респондентов относилась к другим медицинским специальностям, что позволило получить более широкий взгляд на проблему диагностики со стороны различных клинических дисциплин.

Таблица 48 – Географическое распределение респондентов первичного анкетирования

Показатель	Категория	N	%
Город	Алматы	77	60,2
	Астана	7	5,5
	Караганда	4	3,1
	Шымкент	13	10,2
	Другие города РК	21	16,4
	Другая страна*	6	4,7
Примечание - * - Индия, Российская Федерация			

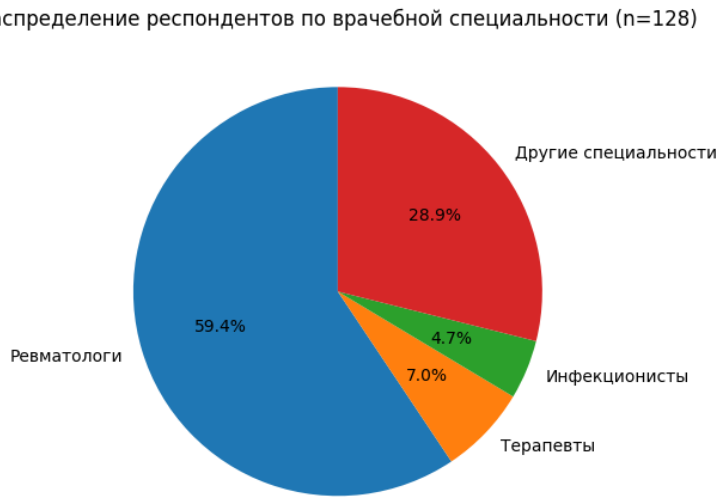


Рисунок 10 - Распределение врачей-респондентов по специальности

Значительная часть респондентов обладала существенным клиническим опытом. Наибольшую группу составили врачи со стажем более 10 лет - 38,3%. Специалисты со стажем 5-10 лет составили 34,4% выборки. Доля врачей с меньшим опытом работы была ниже: стаж до 3 лет имели 11,7% респондентов, а стаж 3-5 лет -15,6%.

Анализ клинического опыта показал, что большинство врачей (около 68%) еженедельно сталкиваются в своей практике с пациентами, имеющими признаки СпА. Несколько иная картина наблюдается в отношении ХБР. Половина врачей указали, что встречают 5-10 пациентов с данной патологией в неделю, тогда как 9,4% отмечают появление таких пациентов 1-3 раза в неделю. Вместе с тем, почти треть респондентов сообщили, что не сталкивались с ХБР в своей практике, а 3,1% встречают таких пациентов лишь эпизодически - около 1-3 случаев в месяц (таблица 49).

Таблица 49 - Частота встречаемости пациентов со спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом в клинической практике врачей

Показатель	Категория	n	%
Частота встречаемости пациентов со спондилоартритом	1-3 пациента в неделю	33	25,8
	5-10 пациентов в неделю	54	42,2
	1-3 пациента в месяц	25	19,5
	Не встречал	15	11,7
Частота встречаемости хронического бруцеллёза	1-3 пациента в неделю	12	9,4
	5-10 пациентов в неделю	69	53,9
	1-3 пациента в месяц	4	3,1
	Не встречал	41	32,0

В целом, ответы показали, что значительная часть врачей имеет практический опыт наблюдения пациентов как с воспалительными заболеваниями суставов, так и с бруцеллёзной инфекцией, что делает их мнение особенно ценным при анализе трудностей дифференциальной диагностики этих состояний.

Уровень знаний по клиническим вопросам

Ответы показывают, что знание критериев аксиального СпА оказалось ограниченным. Почти половина врачей выбрали только один правильный симптом, полностью верных ответов не было (таблица 50).

Таблица 50 - Анализ ответов врачей на вопросы о клинических проявлениях спондилоартрита и хронического бруцеллеза (n = 128)

Показатель	Категория	n	%
Симптомы аксиального спондилоартрита (критерии ASAS)	1 правильный ответ	63	49,2
	2 правильных ответа	39	30,5
	3 правильных ответа	7	5,5
	4 правильных ответа	0	0
	Нет правильных ответов	17	13,3
Симптомы хронического бруцеллёза	1 правильный ответ	18	14,1
	2 правильных ответа	24	18,8
	3 правильных ответа	61	47,7
	Все правильные ответы	23	18,0
Общие симптомы спондилоартрита и хронического бруцеллеза	1 правильный ответ	21	16,4
	2 правильных ответа	37	28,9
	3 правильных ответа	48	37,5
	4 правильных ответа	20	15,6

С вопросом о клинических проявлениях ХБР участники справились лучше. Почти половина респондентов указали три правильных признака, ещё 18% выбрали все верные варианты. При выборе симптомов, которые могут встречаться как при СпА, так и при ХБР, чаще всего отмечали два или три правильных варианта (таблица 51).

Таблица 51 - Ответы на клинические вопросы и оценка практического опыта (n = 128)

Показатель	Категория	n	%
Клинический случай (дифференциальная диагностика)	Правильный ответ	57	44,5
	Неправильный ответ	69	53,9
	Нет ответа	2	1,6
Проблема дифференциальной диагностики	Да, сталкиваюсь	76	59,4
	Нет трудностей	40	31,3
	Нет такой проблемы	12	9,4

Клиническую задачу, требующую учёта сразу двух возможных диагнозов, правильно решили менее половины врачей. Большинство участников выбрали только один вариант или указали другой диагноз. При этом почти 60% респондентов отметили, что в реальной практике сталкиваются с трудностями при дифференциальной диагностике этих заболеваний (таблица 52).

Таблица 52 - Ответы на вопросы о дифференциальной-диагностике серонегативного спондилоартрита и хронического бруцеллеза, и интерпретации клинических и лабораторных данных (n = 128)

Показатель	Категория	n	%
Диагностическая ценность HLA-B27 при СпА и ХБР.	Правильный ответ	28	21,9
	Неправильный ответ	98	76,6
Чувствительность ИФА метода исследования при хроническом бруцеллёзе	Правильный ответ	33	25,8
	Неправильный ответ	92	71,9
Можно ли ставить диагноз Бруцеллез при отрицательных результатах анализов на бруцеллез?	Да	61	47,7
	Нет	40	31,3
	Лучше не надо	25	19,5
Поражение глаз при бруцеллёзе	Да	75	58,6
	Нет	26	20,3
	Не знаю	25	19,5
Клинический сценарий (сакроилиит и поражение глаз)	1 правильный	41	32,0
	2 правильных	44	34,4
	Все правильные	40	31,3
Примечание - ИФА – иммуноферментный анализ, СпА – серонегативный спондилоартрит; ХБР – хронический бруцеллез			

Наибольшее число ошибок было связано с вопросами лабораторной диагностики. Только около четверти врачей правильно оценили значение HLA-B27 в диагностике СпА и диагностическую чувствительность ИФА при ХБР (таблица 52).

Мнения врачей разделились и в вопросе постановки диагноза при отрицательных лабораторных тестах. Почти половина респондентов считают возможным ориентироваться на клиническую картину и эпидемиологические данные. Вопрос о поражении органов зрения при бруцеллёзе вызвал меньше затруднений. Большинство врачей указали, что такие проявления возможны.

При анализе клинического сценария с сочетанием сакроилиита и офтальмологической патологии чаще всего выбирали два правильных варианта ответа из возможных три варианта.

Для количественной оценки уровня знаний респондентов был сформирован интегральный индекс знаний, включающий ключевые вопросы анкеты, отражающие понимание клинических и диагностических аспектов СпА и ХБР (вопросы №10, 11, 15, 17). Каждый правильный ответ оценивался 1 баллом, неправильный - 0 баллов. Максимальное значение индекса составило 4 балла. На основании суммарного количества баллов были выделены три уровня знаний: Баллы 0-1 - низкий уровень знаний, 2 - средний, 3- 4-высокий (рисунок 11).



Рисунок 11 - Уровень знаний врачей по вопросам дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллеза

Большинство респондентов продемонстрировали средний и высокий уровни знаний, тогда как низкий уровень знаний отмечен у 21,9% участников исследования, что указывает на наличие существенных пробелов в диагностических знаниях примерно у каждой пятого врача (таблица 53, рисунок 12).

Таблица 53 - Связь уровня знаний и врачебной специальности

Специализация	Уровни знаний			
	Низкий	Средний	Высокий	Всего
Ревматологи	13	31	32	76
Терапевты	2	3	4	9
Инфекционисты	1	1	4	6
Другие	12	16	9	37

Статистически значимой зависимости между врачебной специальностью и уровнем знаний по вопросам дифференциальной диагностики СпА и ХБР выявлено не было ($p > 0,05$) (таблица 53). Тем не менее, описательный анализ демонстрирует тенденцию к более высокому уровню знаний среди ревматологов и инфекционистов по сравнению с врачами других специальностей.

Проведена оценка влияния стажа работы на уровень знаний врачей по вопросам дифференциальной диагностики СпА и ХБР (таблица 54). Высокий уровень знаний определяли при суммарном индексе ≥3 баллов (вопросы №10, 11, 15, 17). Статистически значимой зависимости между стажем работы врача и уровнем знаний по вопросам дифференциальной диагностики выявлено не было (p = 0,37). Тем не менее, описательный анализ показывает тенденцию к увеличению доли врачей с высоким уровнем знаний среди специалистов со стажем более 10 лет.

Таблица 54 – Уровень знаний в зависимости от стажа работы

Стаж работы	Низкий/средний уровень	Высокий уровень	Всего
До 3 лет	10	5	15
3-5 лет	11	9	20
5-10 лет	32	12	44
Более 10 лет	28	21	49

Для определения факторов, ассоциированных с высоким уровнем знаний, была построена бинарная логистическая регрессионная модель (таблица 55). Зависимая переменная*:* Высокий уровень знаний (1) / низкий или средний (0)**.** Независимые переменные: специализация ревматолог, наличие опыта дифференциальной диагностики, стаж работы. Проведённый анализ не выявил статистически значимых факторов, ассоциированных с высоким уровнем знаний врачей по вопросам дифференциальной диагностики СпА и ХБР (p = 0,62). Наблюдалась тенденция к более высокому уровню знаний среди врачей-ревматологов и специалистов, сталкивающихся с трудностями дифференциальной диагностики, однако данные различия не достигли уровня статистической значимости (таблица 55).

Таблица 55 – Логистическая регрессия факторов высокого уровня знаний по вопросам дифференциальной диагностики серонегативного спондилоартрита и хронического бруцеллеза

Фактор	β	SE	p	ОШ
Специализация по ревматологии	0,28	0,45	0,54	1,32
Наличие опыта дифференциальной диагностики СпА и ХБР с поражением ОДА	0,28	0,45	0,54	1,32
Стаж работы	0,04	0,19	0,83	1,04
Примечание - β - коэффициент логистической регрессии; SE (Standard Error) - стандартная ошибка коэффициента; p - уровень статистической значимости; ОШ - отношение шансов; СпА – серонегативный спондилоартрит; ХБР -хронический бруцеллез; ОДА – опорно-двигательного аппарата				

Для понимания того, какие аспекты диагностики вызывают наибольшие затруднения, были проанализированы ответы врачей на вопросы о лабораторных показателях и клинических ситуациях. Наиболее частые ошибки касались интерпретации HLA-B27, оценки серологических тестов при хроническом бруцеллёзе,

а также решения клинической задачи, требующей дифференциальной диагностики (таблица 56).

Таблица 56 - Ошибки и трудности дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллеза (n = 128)

Показатель	Категория ответа	n	%
Диагностическая роль HLA-B27	Правильный	28	21,9
	Неправильный	98	76,6
Чувствительность иммуноферментного анализа при хроническом бруцеллёзе	Правильный	33	25,8
	Неправильный	92	71,9
Клинический случай (дифференциальная диагностика)	Правильный	57	44,5
	Неправильный	69	53,9
Наличие трудностей дифференциальной диагностики в практике	Да	76	59,4
	Нет	40	31,3
	Не считают это проблемой	12	9,4

Только около четверти врачей правильно оценили диагностическую роль HLA-B27 и чувствительность ИФА при ХБР. Клиническую задачу, в которой необходимо было учитывать возможность двух заболеваний одновременно, правильно решили менее половины респондентов. При этом большинство врачей отметили, что в реальной практике сталкиваются с трудностями при дифференциальной диагностике СпА и ХБР. Чаще всего затруднения возникают при интерпретации таких проявлений, как сакроилиит, артрит, боль в спине и поражение органов зрения, поскольку они могут наблюдаться при обоих заболеваниях.Оценка возможной связи между специальностью врача и правильностью решения клинической задачи не выявила существенных различий между группами не выявлено (p = 0,40). Анализ результатов решения клинического случая в зависимости от специальности врача не выявил существенных различий в частоте правильных ответов. Среди ревматологов правильный ответ дали 24 из 76 специалистов (31,6%), среди врачей других специальностей - 21 из 52 (40,4%). Таким образом, в данной выборке специальность врача не была связана с более высокой частотой правильного решения клинического случая.Для общей оценки уровня знаний был рассчитан суммарный балл на основе четырёх вопросов анкеты: клинический случай, возможность сочетания СпА и ХБР, чувствительность ИФА и эпидемиология бруцеллёза. За каждый правильный ответ начислялся один балл (таблица 57).

Таблица 57 - Распределение врачей в зависимости от суммарного балла знаний (n = 128)

Баллы	n	%
0	4	3,1
1	30	23,4
2	49	38,3

3	38	29,7
4	7	5,5

Средний показатель составил 2,1 ± 0,93 балла. Чаще всего врачи набирали два балла, что соответствует среднему уровню знаний по рассматриваемым вопросам. Зависимость между стажем и уровнем знаний не выявлена (p = 0,74). Врачи с большим опытом работы отвечали на вопросы анкеты не лучше и не хуже молодых специалистов.

В целом ответы показывают, что даже при наличии практического опыта ведения пациентов с воспалительными заболеваниями суставов отдельные аспекты диагностики остаются недостаточно ясными. Данное явление частично объясняет трудности, которые возникают при дифференциальной диагностике СпА и ХБР.

Таким образом, проведённое исследование показало, что несмотря на частую встречаемость СпА и ХБР в клинической практике, уровень осведомлённости врачей по вопросам их дифференциальной диагностики остаётся недостаточным. Значительная часть респондентов также испытывала сложности при анализе клинических ситуаций с перекрытием симптоматики двух заболеваний. Установлено, что более половины врачей сталкиваются с трудностями дифференциальной диагностики СпА и ХБР в реальной практике, при этом статистически значимой связи между уровнем знаний, стажем работы и специальностью выявлено не было. Некоторые трудности у врачей вызывали вопросы интерпретации лабораторных показателей, прежде всего диагностического значения HLA-B27 и чувствительности серологических методов диагностики хронического бруцеллёза.

Полученные результаты подтверждают необходимость повышения клинической настороженности врачей, совершенствования образовательных программ и внедрения практических диагностических алгоритмов и шкал для ранней дифференциальной диагностики СпА и ХБР с поражением ОДА в эндемичных регионах.

7.2 Разработка алгоритма ранней диагностики спондилоартритов в условиях эндемичности по бруцеллёзу

Проведённый сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей позволил выявить ряд диагностически значимых факторов, ассоциированных со СпА. На основании многофакторного анализа были определены независимые клинико-лабораторные предикторы заболевания, что позволило разработать статистически обоснованную диагностическую модель и дифференциально-диагностическую шкалу для раннего выявления СпА.

С учётом результатов клинико-лабораторного анализа, статистического моделирования и данных анкетирования врачей был разработан алгоритм ранней диагностики СпА у пациентов с поражением ОДА в условиях эндемичности по бруцеллёзу. Основной задачей предложенного алгоритма является систематизация диагностического процесса и оптимизация маршрутизации пациентов с хронической болью в спине и суставным синдромом.

Алгоритм включает несколько последовательных этапов (Приложение А):

Этап 1. Первичная клиническая оценка

На первом этапе проводится оценка пациентов с хронической болью в спине продолжительностью более 3 месяцев, артритом, артралгиями или перемежающейся болью в ягодицах. При этом выделяются признаки, характерные для СпА, включающие дебют заболевания до 45 лет для аксСпА, ВБС, утреннюю скованность продолжительностью более 40 минут, а также наличие энтезита, дактилита, псориаза, ВЗК и положительного семейного анамнеза. Одновременно оцениваются признаки, свидетельствующие в пользу ХБР, такие как инфекционного синдром (волнообразная лихорадка с потливостью и ознобами, полиартронейромиалгия, потеря веса, лимфоаденопатия), симптомы поражения вегетативной нервной системы (гипергидроз ладоней и стоп, выраженный кожный дермографизм, кардиалгия, нестабильность пульса и артериального давление, синдром раздраженного кишечника), симптомы аффективного расстройства (эмоциональная лабильность (раздражительность, плаксивость), головная боль, тревожность/панические атаки, депрессивность, снижение памяти, нарушение сна/бессонница), а также признаки поражения репродуктивной системы (орхит, эпидидимит, эректильная дисфункция, у мужчин; аднексит, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, вторичное бесплодие и другие).

Этап 2. Оценка эпидемиологического анамнеза. На втором этапе уточняется эпидемиологический анамнез, включая наличие контакта с сельскохозяйственными животными, употребление непастеризованных молочных продуктов и проживание в эндемичных по бруцеллёзу регионах. Наличие указанных факторов существенно повышает вероятность ХБР и требует дальнейшего целенаправленного обследования.

Этап 3. Применение диагностической шкалы/онлайн-калькулятора. После первичной клинической оценки и анализа эпидемиологического анамнеза проводится расчёт диагностического балла с использованием разработанной шкалы или онлайн-калькулятора. Значение **ровно и >4 баллов** соответствует высокой вероятности СпА, значение **<0 баллов** – высокой вероятности хронического бруцеллёза, а диапазон **0–3,9 балла** рассматривается как пограничная диагностическая зона, требующая дальнейшего обследования. Таким образом, шкала позволяет уже на раннем этапе определить преимущественное направление диагностического поиска и выделить пациентов, которым необходимо углублённое обследование на бруцеллёз или СпА.

Этап 4. Лабораторная диагностика. При вероятности СпА оцениваются HLA-B27, СРБ и СОЭ; при наличии соответствующих клинических показаний проводится обследование на инфекции, ассоциированные с реактивным артритом, включая *Chlamydia, Yersinia, Salmonella, Shigella* и *Campylobacter*. При вероятности ХБР проводится целенаправленное обследование на бруцеллёз с использованием серологических методов, включая реакцию Райта, реакцию Хаддлсона, РПГА, пробу Роз-Бенгала, ИФА для определения антител к *Brucella spp.*, а также ПЦР и/или гемокультуру при наличии показаний. При этом отрицательные результаты серологических и других лабораторных исследований не

должны рассматриваться как самостоятельное основание для исключения ХБР, особенно при длительном течении заболевания. Результаты лабораторной диагностики необходимо интерпретировать с учётом клинической картины и эпидемиологического анамнеза.

Этап 5. Инструментальная диагностика. На данном этапе проводится инструментальная оценка состояния ОДА с использованием рентгенографии и/или МРТ КПС, а также рентгенографии и/или УЗ исследования поражённых суставов. При интерпретации результатов необходимо учитывать, что сакроилиит не является строго специфичным признаком и может встречаться как при СпА, так и при ХБР.

Этап 6. Оценка применимости критериев ASAS (2009,2011гг). Проводится оценка соответствия пациента классификационным критериям ASAS (2009, 2011) для аксиального и периферического СпА. Вместе с тем важно учитывать, что в условиях эндемичности по бруцеллёзу соответствие критериям ASAS не является достаточным для подтверждения диагноза СпА, поскольку ХБР может имитировать данное заболевание.

Этап 7. Дифференциальная оценка. На данном этапе проводится сопоставление клинических, лабораторных и инструментальных данных. В пользу СпА свидетельствуют ВБС с выраженной утренней скованностью более 40 минут, дебют заболевания до 45 лет, наличие HLA-B27, повышение уровня СРБ и СОЭ, хороший эффект от терапии НПВП, а также характерный вариант сакроилиита (двусторонний ≥ II стадии или односторонний III–IV стадии с признаками необратимых прогрессирующих изменений). В пользу ХБР свидетельствуют наличие инфекционного синдрома, эпидемиологический анамнез, полиорганное поражение (нервная, мочеполовая, сердечно-сосудистая системы, окулярный бруцеллез и др.), особенности суставного синдрома (пара- и периартриты, преимущественное поражение нагруженных суставов; неэрозивный обратимый артрит), а также чаще несимметричный односторонний сакроилиит с потенциальной обратимостью на фоне адекватной своевременной терапии. Дополнительными критериями ХБР являются слабый эффект от НПВП и положительный ответ на антибактериальную терапию.

Этап 8. Терапевтический тест. В диагностически сложных случаях проводится пробный курс антибактериальной терапии. Положительный клинический эффект свидетельствует в пользу ХБР, тогда как отсутствие эффекта повышает вероятность СпА. Для СпА характерен быстрый и выраженный эффект НПВП (в течение 24–48 часов), что даже включено в критерии ASAS как один из признаков СпА. При ХБР эффект от приема НПВП обычно менее выражен или носит временный симптоматический характер.

Этап 9. Формирование окончательного диагноза. Окончательный диагноз устанавливается на основании комплексной оценки клинических проявлений, эпидемиологических данных, лабораторных и инструментальных результатов, а также показателей диагностической модели.

Разработанные в рамках настоящего исследования диагностическая модель, дифференциально-диагностическая шкала и алгоритм ранней диагностики СпА

планируется представить в ***виде методического пособия для практикующих врачей-ревматологов,*** что позволит внедрить полученные результаты в клиническую практику и повысить эффективность диагностики воспалительных заболеваний ОДА.

7.3 Повторная оценка знаний врачей после внедрения алгоритма и шкалы дифференциальной диагностики раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллезу

После разработки и внедрения алгоритма и шкалы ранней дифференциальной диагностики серонегативного спондилоартрита и хронического бруцеллёза, а также комплекса практических рекомендаций было проведено повторное анкетирование врачей в августе 2026 г. Целью повторного этапа являлась оценка изменений уровня знаний и диагностической настороженности врачей в отношении сочетания и дифференциальной диагностики указанных заболеваний. Анкета содержала вопросы, аналогичные использованным на первичном этапе исследования, что позволило провести сопоставление основных показателей.

С целью оценки сопоставимости групп, участвовавших в первичном и повторном анкетировании, проведено сравнение их профессионального состава и распределения по стажу работы. Первичная выборка включала 128 врачей, повторная - 135 врачей.

По стажу работы статистически значимых различий между двумя выборками не выявлено (χ^2=5,57; p=0,134). Доля врачей со стажем до 3 лет составила 11,7% при первичном и 12,6% при повторном анкетировании; со стажем 3-5 лет - 15,6% и 18,5% соответственно; со стажем 5-10 лет - 34,4% и 21,5%; более 10 лет - 38,3% и 47,4%.

При укрупнённом разделении врачей на ревматологов и неревматологов выявлено различие профессионального состава выборок (χ^2=4,24; p=0,039). В первичной выборке ревматологи составляли 59,4%, в повторной - 45,9%. Доля неревматологов составила 40,6% и 54,1% соответственно. Распределение участников по стажу между этапами исследования статистически не различалось, тогда как профессиональный состав выборок имел небольшие различия по принадлежности к группе ревматологов. Данный фактор учитывался при интерпретации результатов повторного анкетирования, поскольку сравнение проводилось между независимыми выборками врачей (таблица 58).

Таблица 58 - Сопоставимость первичной и повторной выборок по профессиональным характеристикам

Характеристика	Первичное n=128	Повторное n=135	χ^2	p
Специальность			4,24	0,039
Ревматологи	76 (59,4%)	62 (45,9%)		
Неревматологи	52 (40,6%)	73 (54,1%)		
Стаж работы			5,57	0,134
До 3 лет	15 (11,7%)	17 (12,6%)		
3-5 лет	20 (15,6%)	25 (18,5%)		
5-10 лет	44 (34,4%)	29 (21,5%)		
Более 10 лет	49 (38,3%)	64 (47,4%)		

Для обеспечения методологической сопоставимости результатов использовали ранее сформированный интегральный индекс знаний, включавший четыре ключевых вопроса анкеты: №10 - решение клинического диагностического случая, №11 - возможность одновременного заболевания пациента СпА и ХБР, №15 - оценка частоты положительных результатов ИФА при хроническом бруцеллёзе и №17 - эпидемиологическая характеристика бруцеллёза. Каждый правильный ответ оценивался в 1 балл, неправильный - в 0 баллов; максимальное значение индекса составляло 4 балла. В соответствии с первоначально установленными критериями 0-1 балл соответствовал низкому, 2 балла -среднему, 3-4 балла - высокому уровню знаний.

Общая характеристика интегрального индекса знаний

В повторной выборке среднее значение интегрального индекса составило 3,27±0,93 балла, медиана - 4 балла, межквартильный интервал - 3-4 балла. Распределение респондентов по отдельным значениям индекса было следующим: 1 балл - 8 (5,9%), 2 балла - 21 (15,6%), 3 балла - 33 (24,4%), 4 балла = 73 (54,1%). Подводя итог можно утверждать, что 106 (78,5%) врачей достигли высокого уровня знаний, 21 (15,6%) имели средний уровень и 8 (5,9%) - низкий уровень (таблица 59).

Таблица 59 - Распределение врачей по уровню интегрального индекса знаний

Уровень знаний	Критерий	n	%
Низкий	0-1 балл	8	5,9
Средний	2 балла	21	15,6
Высокий	3-4 балла	106	78,5
Всего		135	100,0

По сравнению с первичным этапом, на котором низкий уровень знаний был выявлен у 28 (21,9%), средний - у 51 (39,8%) и высокий - у 49 (38,3%) врачей, в повторной выборке отмечалось выраженное перераспределение респондентов в сторону высокого уровня знаний (рисунок 12).

Доля врачей с высоким уровнем знаний увеличилась с 38,3% до 78,5%, то есть на 40,2 процентного пункта. Одновременно доля врачей с низким уровнем

знаний снизилась с 21,9% до 5,9% (на 16,0 процентного пункта), а доля среднего уровня - с 39,8% до 15,6% (на 24,2 процентного пункта) (таблица 60).

Таблица 60 - Сравнение уровней знаний врачей до и после внедрения алгоритма и шкалы дифференциальной диагностики

Уровень знаний	Первичное анкетирование, n=128	Повторное анкетирование, n=135	Изменение, п.п.
Низкий (0-1)	28 (21,9%)	8 (5,9%)	-16,0
Средний (2)	51 (39,8%)	21 (15,6%)	-24,2
Высокий (3-4)	49 (38,3%)	106 (78,5%)	+40,2
Всего	128 (100%)	135 (100%)	-

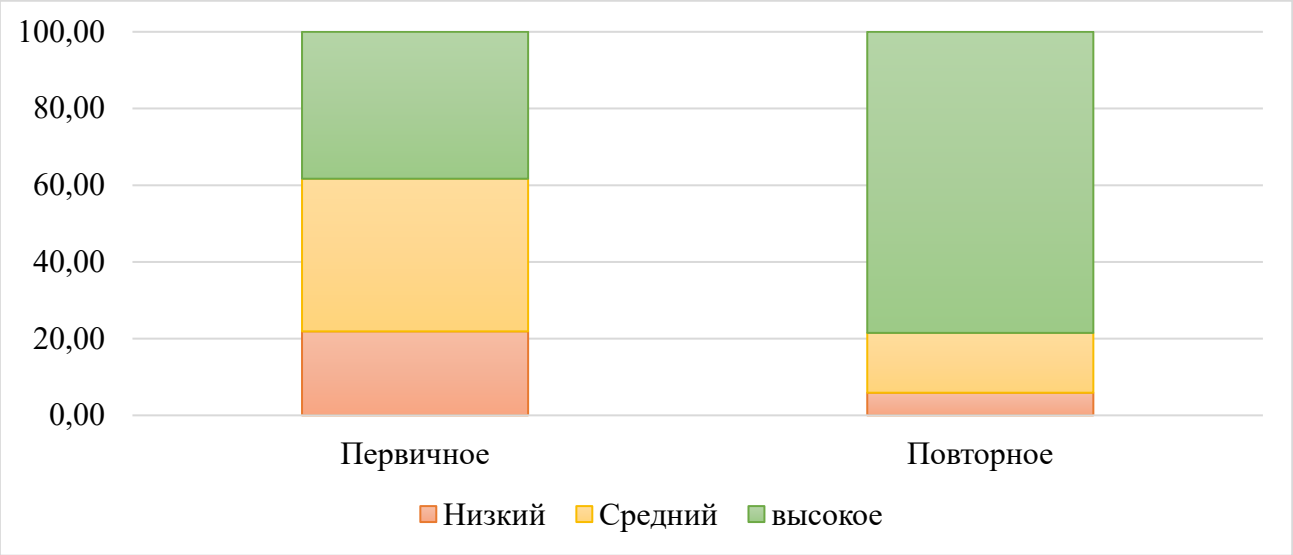


Рисунок 12 - Распределение врачей по уровню знаний до и после внедрения алгоритма

При сравнении распределения трёх уровней знаний между этапами исследования выявлено статистически значимое различие: $\chi^2=44,42$; df=2; $p<0,001$; Cramér's V=0,41. Величина Cramér's V указывает на умеренную связь между этапом анкетирования и распределением уровня знаний.

Среднее значение интегрального индекса также увеличилось с 2,10±0,93 балла на первичном этапе до 3,27±0,93 балла на повторном этапе. Следует отметить, что повторная выборка не была персонально идентифицирована с первичной. Поэтому результаты данного анализа характеризуют изменение показателей на уровне двух групп врачей, а не индивидуальную динамику каждого участника.

Анализ правильности ответов на ключевые вопросы анкеты

Дополнительный анализ был проведён по отдельным вопросам, отражающим наиболее существенные аспекты дифференциальной диагностики.

Вопрос №10 представлял собой клинический случай с сочетанием воспалительной боли в нижней части спины, периферических суставных проявлений и

признаков, характерных для хронического инфекционного процесса. Согласно ключу анкеты, правильным считался ответ, предусматривающий необходимость исключения одновременно хронического бруцеллёза и серонегативного спондилоартрита (таблица 61).

На первичном этапе правильный ответ дали 57 из 128 врачей (44,5%), тогда как при повторном анкетировании - 107 из 135 (79,3%). Доля правильных ответов увеличилась на 34,8 процентного пункта.

Различие было статистически значимым: χ^2=33,76; p<0,001. Отношение шансов правильного ответа при повторном анкетировании по сравнению с первичным составило ОШ=4,76 (95% ДИ 2,77-8,19). Вероятность правильного решения клинического диагностического случая в повторной выборке была примерно в 4,8 раза выше, чем на первичном этапе.

Вопрос №15 оценивал понимание диагностических возможностей ИФА при хроническом бруцеллёзе. Правильным считался ответ «40-50%». На первичном этапе правильный ответ дали 33 (25,8%) врача, а при повторном - 84 (62,2%). Абсолютное увеличение составило 36,4 процентного пункта. Различие также было статистически значимым: χ^2=35,33; p<0,001; ОШ=4,74 (95% ДИ 2,80-8,03).

Таблица 61 - Динамика правильных ответов на ключевые вопросы

Показатель	Первичное, n/N (%)	Повторное, n/N (%)	Изменении, п.п.	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
№10. Решение клинического случая	57/128 (44,5)	107/135 (79,3)	+34,8	33,76	<0,001	4,76 (2,77-8,19)
№15. Правильная оценка положительного ИФА	33/128 (25,8)	84/135 (62,2)	+36,4	35,33	<0,001	4,74 (2,80-8,03)
№13. Правильная интерпретация HLA-B27	28/128 (21,9)	124/135 (91,9)	+70,0	131,90	<0,001	40,26 (19,10-84,85)

Особенно выраженная динамика наблюдалась в отношении вопроса №13, посвящённого интерпретации HLA-B27. На первичном этапе правильный вариант ответа выбрали 28 (21,9%) врачей. В повторной выборке правильный ответ был выбран 124 (91,9%) врачами, увеличение составило 70,0 процентного пункта.

При сравнении двух выборок различие было статистически значимым (χ^2=131,90; p<0,001), OR правильного ответа составило 40,26 (95% ДИ 19,1-84,85). Полученная динамика имеет особое значение, поскольку именно лабораторные аспекты диагностики являлись одной из основных проблем первичного анкетирования. На первом этапе отмечалось недостаточное понимание диагностического значения HLA-B27 и ограничений серологических исследований.

Результаты повторного анкетирования по остальным вопросам

Вопросы №6-9 оценивали распознавание клинических проявлений СпА и ХБР, а также варианты поражения опорно-двигательного аппарата. Ключи ответов были определены в исходной анкете (таблица 62). В частности, для вопроса №6 правильными являлись энтезит, псориаз, дактилит и утренняя скованность более одного часа; для вопроса №7 - волнообразная лихорадка, лимфоаденопатия, полиартронейромиалгии и бурсит; для вопроса №8 - боль в спине, артрит, сакроилеит и поражение органов зрения; для вопроса №9 - артрит, бурсит, тендовагинит и вторичный остеоартроз.

При оценке полного совпадения выбранных вариантов с ключом правильные ответы были получены следующим образом:

Таблица 62 - Правильность ответов на вопросы повторного анкетирования врачей

№ вопроса	Содержание	Правильно, n	%
6	Клинические проявления, характерные для аксиального СпА	53	39,3
7	Симптомы, характерные для хронического бруцеллёза	82	60,7
8	Общие проявления ХБР и СпА	78	57,8
9	Варианты костно-суставного поражения при ХБР	72	53,3
10	Дифференциальная диагностика клинического случая	107	79,3
11	Возможность одновременного СпА и ХБР	132	97,8
13	Интерпретация HLA-B27	124	91,9
14	Трудности диагностики ХБР	85	63,0
15	Положительная ИФА при ХБР	84	62,2
16	Причины отрицательной ИФА	70	51,9
17	Эпидемиологическая характеристика ХБР	118	87,4
18	Клиническая и эпидемиологическая оценка при отрицательных тестах	107	79,3
19	Поражение органов зрения	120	88,9
20	Интерпретация сочетания патологии глаз и сакроилеита	99	73,3

В повторной выборке наиболее высокий процент правильных ответов отмечен по вопросу №11 - 97,8%, вопросу №13 - 91,9%, вопросу №19 - 88,9% и вопросу №17 - 87,4%.

Вопрос №20, содержащий клиническую ситуацию с поражением органов зрения и двусторонним сакроилиитом, был полностью выполнен 99 (73,3%) врачами. Согласно ключу анкеты, правильными являлись три варианта: ранний аксиальный спондилоартрит, бруцеллёзный спондилит и реактивный артрит.

Наибольшие затруднения в повторной выборке сохранялись при вопросе №6 - полный правильный набор клинических проявлений аксиального СпА был выбран 53 (39,3%) врачами. Также относительно низкими оставались показатели по вопросам №16 (51,9%), №9 (53,3%) и №8 (57,8%). Следовательно, несмотря

на существенное увеличение интегрального показателя знаний, отдельные компоненты диагностической компетентности требуют дальнейшего образовательного сопровождения.

Уровень знаний в зависимости от врачебной специальности

На повторном этапе были проанализированы различия интегрального индекса в зависимости от специальности врача (таблица 63).

Для анализа основных профессиональных групп использовались четыре категории: ревматологи, инфекционисты, терапевты и врачи других специальностей. Два резидента рассматривались отдельно и не включались в межгрупповое сравнение вследствие крайне малого размера группы.

Таблица 63 - Интегральный индекс знаний в зависимости от врачебной специальности

Специальность	n	Среднее ± SD	Медиана	Высокий уровень, n (%)
Ревматологи	62	3,18 ± 0,95	3	47 (75,8)
Инфекционисты	26	3,65 ± 0,75	4	24 (92,3)
Терапевты	24	3,29 ± 1,00	4	19 (79,2)
Другие специальности	21	3,00 ± 0,95	3	14 (66,7)

При укрупнении выборки на две группы - ревматологи и неревматологи - статистически значимой связи между принадлежностью к специальности и достижением высокого уровня знаний не выявлено: χ^2=0,25; p=0,619; Cramér's V=0,043.

Среди ревматологов высокий уровень имели 47 из 62 врачей (75,8%), среди неревматологов – 59 из 73 (80,8%). Учитывая все вышеуказанное, после внедрения алгоритма высокий уровень знаний наблюдался как среди ревматологов, так и среди врачей других специальностей.

Связь стажа работы с уровнем знаний

В повторной выборке была выявлена статистически значимая связь между стажем работы и распределением интегрального индекса знаний.

Среднее значение индекса составляло 3,71±0,59 балла среди врачей со стажем до 3 лет, 3,56±0,65 - при стаже 3-5 лет, 3,41±0,91 - при стаже 5-10 лет и 2,97±1,02 - при стаже более 10 лет (таблица 64).

Таблица 64 - Интегральный индекс знаний в зависимости от стажа работы

Стаж работы	n	Среднее ± SD	Медиана	Высокий уровень, n (%)
До 3 лет	17	3,71 ± 0,59	4	16 (94,1)
3-5 лет	25	3,56 ± 0,65	4	23 (92,0)
5-10 лет	29	3,41 ± 0,91	4	23 (79,3)
Более 10 лет	64	2,97 ± 1,02	3	44 (68,8)

При ранжировании стажа наблюдалась отрицательная корреляция с интегральным индексом знаний (ρ=-0,31; p<0,001). При этом при интерпретации данного результата необходимо учитывать дизайн исследования: он не позволяет сделать вывод о том, что увеличение стажа само по себе приводит к снижению знаний. Возможными объяснениями могут быть различия в составе профессиональных групп, характере участия в обучении и другие неконтролируемые факторы.

При сравнении категориального показателя «высокий уровень против низкого/среднего» также выявлено статистически значимое различие: χ^2=8,78; p=0,032.

Диагностические трудности после внедрения дифференциально-диагностической шкалы и алгоритма

Вопрос №12 оценивал субъективное наличие трудностей дифференциальной диагностики раннего серонегативного спондилоартрита.

В повторной выборке 103 (76,3%) врача указали, что сталкиваются с такой проблемой, 25 (18,5%) не сталкивались с ней и 7 (5,2%) не считали её существенной.

На первичном этапе диагностические трудности отмечали 76 из 128 врачей (59,4%). Доля врачей, признававших наличие диагностической проблемы, увеличилась на 16,9 процентного пункта. Различие между этапами было статистически значимым (χ^2=8,65; p=0,003).

Данный результат не следует трактовать как ухудшение диагностической ситуации. Напротив, увеличение доли врачей, признающих наличие трудностей, может отражать повышение осведомлённости о сложности дифференциальной диагностики после ознакомления с алгоритмом.

7.4 Сравнительная оценка результатов первичного и повторного анкетирования врачей

Сопоставление результатов двух этапов исследования показало выраженную положительную динамику объективных показателей знаний.

На первичном этапе среднее значение интегрального индекса составляло 2,10±0,93 балла, а высокий уровень знаний был выявлен у 38,3% врачей. На повторном этапе среднее значение индекса увеличилось до 3,27±0,93 балла, а доля врачей с высоким уровнем знаний составила 78,5%. Доля высокого уровня знаний увеличилась более чем в два раза - с 38,3% до 78,5%, абсолютное увеличение составило 40,2 процентного пункта. Одновременно доля низкого уровня снизилась с 21,9% до 5,9%.

Статистический анализ подтвердил значимое изменение распределения уровней знаний (χ^2=44,42; p<0,001; Cramér's V=0,41).

Наибольшая положительная динамика была выявлена в отношении вопросов, связанных с практическим дифференциально-диагностическим мышлением и лабораторной диагностикой. Доля правильных ответов на клинический случай №10 увеличилась с 44,5% до 79,3% (+34,8 п.п.; p<0,001), а правильной оценки положительного ИФА при ХБР - с 25,8% до 62,2% (+36,4 п.п.; p<0,001).

Особенно значимое увеличение отмечалось по вопросу №13, касавшемуся диагностического значения HLA-B27: с 21,9% до 91,9% (+70,0 п.п.; p<0,001). Данные изменнения имеет значение с учётом того, что именно лабораторные вопросы относились к наиболее проблемным областям на первичном этапе исследования (таблица 65).

Таблица 65 - Итоговое сравнение основных результатов анкетирования врачей

Показатель	Первичное	Повторное	Абсолютное изменение
Число врачей	128	135	+7
Средний индекс знаний	2,10±0,93	3,27±0,93	+1,17
Низкий уровень	21,9%	5,9%	-16,0 п.п.
Средний уровень	39,8%	15,6%	-24,2 п.п.
Высокий уровень	38,3%	78,5%	+40,2 п.п.
Правильный ответ на клинический случай №10	44,5%	79,3%	+34,8 п.п.
Правильный ответ на вопрос №15	25,8%	62,2%	+36,4 п.п.
Правильная интерпретация HLA-B27, №13	21,9%	91,9%	+70,0 п.п.
Наличие диагностических трудностей, №12	59,4%	76,3%	+16,9 п.п.

В целом выявленная динамика свидетельствует о существенном улучшении знаний врачей по основным вопросам дифференциальной диагностики СпА и ХБР после внедрения разработанного алгоритма и рекомендаций.

При этом наиболее значимые изменения наблюдались не только в интегральном показателе, но и в конкретных вопросах, имеющих непосредственное отношение к диагностическому процессу: распознавании клинического сочетания признаков СпА и ХБР, интерпретации лабораторных исследований и понимании ограничений HLA-B27 как диагностического маркера.

8 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика СпА до сих пор остается серьезной проблемой здравоохранения, так как его своевременное выявление является ключом к предотвращению необратимых структурных изменений в позвоночнике и суставах, утраты трудоспособности и улучшению прогноза заболевания [49,p. 547]. Одной из причиной запоздалой диагностики СпА служит полиморфизм дебюта болезни [91,p. 83]. По результатам настоящего исследования медиана времени от появления первых симптомов до установления диагноза составила 3,9±5,3 года, что сопоставимо с данными литературы [12,p. 1939].

Сложность ранней диагностики СпА обусловлена ограниченными диагностическими возможностями существующих классификационных критериев ASAS (2009, 2011 гг.) при их применении в реальной клинической практике для подтверждения или исключения заболевания [318]. Их использование без учёта полной клинической картины, корректной интерпретации данных МРТ и/или рентгенографии крестцово-подвздошных суставов, а также лабораторных показателей [120,p. 139] может приводить к диагностическим ошибкам, особенно на ранних этапах заболевания и при наличии состояний со сходной клинической симптоматикой [319–321]. Этот факт имеет особое значение в регионах, эндемичных по бруцеллезу, поскольку последний способен имитировать СпА. Так, китайские ученые описали случаи, когда бруцеллёз проявлялся клинически как аксСпА, из-за чего они ошибочно трактовались как соответствующие критериям ASAS 2009. Другие авторы демонстрировали то, что бруцеллёз может соответствовать ASAS критериям СпА, что также создаёт риск ошибочной диагностики [30,p. 1873]. Такие ложные совпадения создают серьёзные трудности для ревматологов и могут приводить к неправильной диагностике и лечению. Поэтому в эндемичных регионах его всегда нужно учитывать в дифференциальной диагностике [28,p. 368].

Результаты нашего исследования, проведенного в эндемичном по бруцеллезу регионе, подтверждают единичные предыдущие публикации, показавшие, что ХБР может иметь клинические признаки СпА [30,p. 1873]. Действительно, по нашим данным 27,5% пациентов с ХБР соответствовали классификационным критериям ASAS, преимущественно критериям периферического СпА. Данный феномен может иметь несколько объяснений. С одной стороны, не исключается возможность сочетания бруцеллёза и уже существующего СпА либо потенциальная роль инфекции как триггерного фактора развития заболевания, что ранее обсуждалось для ряда бактериальных инфекций [322]. Однако вероятность такого варианта в настоящем исследовании была минимизирована за счёт строгого формирования группы СпА, включавшей только пациентов с отрицательными результатами обследования на бруцеллёз [322,с. 77]. С другой стороны, полученные результаты свидетельствуют о том, что ХБР с поражением ОДА действительно способен имитировать клиническую картину СпА. Это указывает на ограниченную специфичность критериев ASAS при проведении дифференциальной диагностики СпА в эндемичных по бруцеллёзу регионах [30,p. 1873]. Аналогичные проблемы недостаточной специфичности классификационных критериев

СпА в реальной клинической практике обсуждались и ранее [60,p. 1000], включая трудности разграничения СпА и ХБР [29,p. 241]. Полученные нами данные ещё раз подчёркивают различия между классификационными и диагностическими критериями и подтверждают необходимость дальнейшей разработки диагностических алгоритмов для пациентов с хронической болью в спине и суставным синдромом.

В отличие от СпА, для ХБР отсутствуют валидированные диагностические или классификационные критерии. Диагностика заболевания основывается на совокупности клинических проявлений, эпидемиологических данных и лабораторных тестов. При этом используемые в практике стандартные определения случая, разработанные для целей регистрации заболеваний, не предназначены для клинической диагностики [174,p. 3]. Лабораторная диагностика бруцеллёза также имеет ограничения: чувствительность серологических методов снижается при хроническом течении заболевания, а результаты ПЦР и бактериологического исследования могут быть вариабельными. По данным исследований, их чувствительность может быть снижена, особенно при хроническом течении заболевания, что связано с низким уровнем антител и внутриклеточной персистенцией возбудителя. Отсутствие стандартизированных критериев и диагностических шкал приводит к высокой вариабельности клинических решений, что ограничивает их надёжность и требует комбинированного применения [323].

В настоящем исследовании проведены не только оценка применимости классификационных критериев ASAS (2009, 2011) у пациентов с ХБР, но и анализ соответствия пациентов со СпА стандартному определению случая бруцеллёза (CDC, 2025). Установлено, что четверть пациентов с ХБР соответствовали критериям ASAS, но также у 15 (10%) пациентов со СпА были выявлены признаки, укладывающиеся в стандартное определение случая бруцеллёза.

В целом, проведённый анализ диагностической эффективности критериев ASAS показал их высокую чувствительность при выявлении СпА, однако специфичность в условиях эндемичности по бруцеллёзу оказалась ниже вследствие наличия ASAS-позитивного фенотипа у части пациентов с ХБР. Более чем у четверти пациентов с ХБР выявлялось соответствие критериям ASAS, что свидетельствует о возможности формирования клинической картины, близкой к акс-СпА. Наибольшие диагностические трудности были связаны с наличием ВБС, сакроилиита, энтезитов и HLA-B27-позитивности у ряда пациентов с ХБР. В отличие от критериев ASAS, стандартное определение случая бруцеллёза продемонстрировало более высокую специфичность, что, вероятно, связано с учётом эпидемиологического анамнеза и признаков инфекционного синдрома. Вместе с тем наличие ложноположительных результатов в обеих группах подтверждает возможность клинического перекрытия СпА и ХБР.

Полученные данные подчёркивают, что ни классификационные критерии ASAS, ни стандартное определение случая бруцеллёза не могут рассматриваться как абсолютно специфичные диагностические инструменты при изолированном

применении. Наибольшую диагностическую ценность представляет комплексная оценка клинических, лабораторных, инструментальных и эпидемиологических данных.

Одной из задач нашего исследования было найти опорные отличительные симптомы СпА и ХБР, которые облегчат дифференциальный диагноз. Мы выявили возрастные и гендерные различия двух исследуемых групп: преобладание мужчин среди пациентов со СпА и женщин - в группе ХБР, что частично соответствует литературным данным. Традиционно СпА, особенно АС, рассматриваются как заболевания, преимущественно поражающие мужчин [324], однако современные исследования указывают на выравнивание гендерного соотношения, особенно при ранних и периферических формах [325]. Для ХБР данные менее однозначны: в одних работах отмечено умеренное преобладание мужчин [155,p. 1929], в других - сопоставимая частота у лиц обоего пола трудоспособного возраста [326]. Полученные нами различия, вероятно, отражают особенности выборки и различия в экспозиции.

Возрастные характеристики согласуются с известными представлениями о патогенезе заболеваний. Пациенты со СпА были достоверно моложе, а дебют заболевания чаще приходился на возраст до 45 лет, что соответствует типичному началу СпА в молодом возрасте [13,p. 777]. В отличие от этого, при ХБР возраст определяется не столько биологическими факторами, сколько уровнем контакта с возбудителем и эпидемиологическими условиями [174,p. 2], при этом в эндемичных регионах заболевание чаще выявляется у лиц трудоспособного возраста [302,p. 81].

Обращает внимание более высокая частота инвалидности при СпА, что отражает хроническое прогрессирующее течение заболевания и формирование структурных изменений.

Для ХБР более характерна связь с эпидемиологическими факторами: положительный эпидемиологический анамнез, проживание в сельской местности и занятость в сельскохозяйственных профессиях, что соответствует известным путям передачи инфекции. Однако 56 (37,3%) пациентов с СпА также четко отмечали положительный эпидемиологический анамнез, что в условиях эндемичности по бруцеллёзу создавало дополнительные трудности при проведении дифференциальной диагностики. Полученные нами данные согласуются с современными эпидемиологическими исследованиями, проведенными в Казахстане, согласно которым до 80,6% случаев бруцеллёза регистрируется среди сельского населения, а основная доля заболевших приходится на лиц трудоспособного возраста, что связано с профессиональным контактом с сельскохозяйственными животными и продуктами животного происхождения [161,p. 4].

Задержка диагностики заболевания отмечалась в обеих группах, более выраженная при СпА, что согласуется с литературными данными и обусловлено определенными сложностями и неспецифичностью ранних проявлений [48,p. 61]. Выявленные демографические и эпидемиологические различия имеют принципиальное значение для дифференциальной диагностики СпА и ХБР с поражением ОДА в эндемичных регионах.

В клинике ХБР на первый план выступают очаговые проявления [152,с. 354]. Наиболее частым вариантом является поражение ОДА, однако его распространённость в литературе варьирует в широких пределах, что, вероятно, связано с различиями в дизайне исследований, критериях диагностики и характеристиках обследуемых популяций [222,p. 573]. Анализ суставного синдрома показал наличие выраженного клинического перекрытия между СпА и ХБР, что нередко затрудняло проведение дифференциальной диагностики. В обеих группах наблюдались артралгии, артриты, боль в спине (спондилит) и признаки сакроилиита, однако структура поражения ОДА имела ряд особенностей (таблица 58). Согласно данным казахстанского исследования, наиболее частыми проявлениями поражения ОДА при ХБР являлись артралгии и миалгии [326,б. 128]. Полученные нами результаты сопоставимы с литературными данными [190,p. 1-22]. Казахстанские авторы указывали на преимущественное поражение крупных суставов, прежде всего коленных [326,б. 128], однако другими исследователями также отмечено частое вовлечение мелких суставов кистей и стоп [295,с. 1-10]. Наши данные подтверждают высокую частоту поражения мелких суставов при ХБР. Для ХБР было характерно полиартикулярное поражение как крупных, так и мелких суставов, включая суставы верхних конечностей - плечевые, локтевые, лучезапястные и мелкие суставы кистей (таблица 66).

В группе СпА преобладали моно- и олигоартикулярные формы с преимущественным поражением тазобедренных, коленных и голеностопных суставов, что соответствует данным литературы данными [140,p. 150]. Полиартралгии и полиартриты суставов верхних конечностей, а также мелких суставов кистей и стоп значительно чаще наблюдались у пациентов с ХБР, что согласуется с результатами отечественных исследований [295,с. 1-10]. При этом распространённость полиартрита в нашей выборке оказалась выше, чем в ряде литературных источников [155,p. 1929], вероятно, вследствие включения в исследование только пациентов с поражением ОДА. Вместе с тем, имеются и другие данные о высокой частоте полиартрита мелких суставов при ХБР - до 42,3% [327].

Таблица 66 - Особенности периферического артрита при спондилоартрите и хроническом бруцеллезе

Признак	Спондилоартрит	Хронический бруцеллёз
1	2	3
Тип артрита	Чаще моно-олигоартрит	Моно - олиго- полиартрит
Локализация	Преимущественно суставы нижних конечностей	Суставы всего скелета, чаще более нагруженный сустав
Периартикулярное поражение	Энтезиты	Характерно (бурситы, тендовагиниты, лигаментит, периостит)

Продолжение таблицы 66

1	2	3
Объективные признаки	Четко присутствуют все признаки воспаления: припухлость, гиперемия, гипертермия, боль и ограничение движение.	Нередко визуально не удается верифицировать артрит: выявляется при УЗИ или МРТ исследовании
Прогноз	Необратимый, прогрессирующий артрит	Обратимый артрит на фоне антибактериальной терапии

В группе СпА частота артралгий и периферического артрита соответствовала данным крупных международных исследований ASAS-COMOSPA и ASAS-PerSpA [328]. Известно, что полиартрит мелких суставов кистей рук и стоп у пациентов с аксСпА встречается редко, поэтому указанная распространенность полиартрита среди СпА (3,6%), была зарегистрирован среди пациентов с диагнозом ПсА, РеА и неСпА. По результатам настоящего исследования у пациентов со СпА регистрировались моно- и олигоартриты с преимущественным поражением тазобедренных, коленных и голеностопных суставов, что согласуется с данными литературы, тогда как полиартикулярное поражение наблюдается значительно реже (около 16% случаев) [81,p. 211]. Однако имеются данные, что при бруцеллёзе наиболее часто поражаются коленные, тазобедренные и голеностопные суставы с развитием артрита; реже вовлекаются плечевые, лучезапястные, локтевые, межфаланговые и грудино-ключичные суставы [187,p. 1505], что вызывает трудности в дифференциальной диагностике. Например, были представлены два случая бруцеллеза у пациентов 29 и 34 лет, с картиной острого моноартрита лучезапястного сустава в эндемичном регионе Турции [329]. При тщательном анализе суставного синдрома наших пациентов мы также выявили частое поражения локтевого и лучезапястного суставов при ХБР по сравнению с СпА. Артрит лучезапястного сустава также преобладали в группе ХБР: 22(11.6%) против 2(1.9%) ($p \leq 0.05$).

Несмотря на наличие ряда характерных особенностей, суставной синдром при ХБР может имитировать различные ревматические заболевания. Так, сочетание полиартрита кистей, утренней скованности и положительного ревматоидного фактора требует дифференциальной диагностики с ревматоидным артритом [242,p. 9749]. В отличие от ревматоидного артрита, поражение суставов при ХБР носит обратимый характер и не сопровождается эрозивно-деструктивными изменениями суставных поверхностей. В недавнем исследовании также описаны случаи поражения кистей при бруцеллёзе с развитием выраженного синовита и теносиновита; при этом применение низких доз глюкокортикоидов сопровождалось прогрессированием артрита [330]. Дополнительные трудности в дифференциальной диагностике создаёт тот факт, что при бруцеллёзе нередко поражаются коленные, тазобедренные и голеностопные суставы, а также могут вовлекаться плечевые, локтевые, лучезапястные и межфаланговые суставы [187,p. 1505], то есть локализации, характерные и для отдельных форм СпА (таблица 67).

Таблица 67 - Частота костно-суставных манифестаций у пациентов с хронической бруцеллезной инфекцией по данным разных авторов и по результатам настоящего исследования

Источники	Остеоартикулярные проявления, %	Сакроилиит, %	Спондилит, %	Спондилодисцит, %	Артрит,%	Боль в нижней части спины, %	Артралгия, %
Esmaeilnejad-Ganji SM et al [19,p. 54]	10-85	80	54	6-85	14-26	-	-
Dean AS et al. [155,p. 1929]	-	32	12	-	26	49	65
T. Buzgan et al. [149,p. 469]	25,3	6,2	8,6	-	14,3	21,2	73,7
Jiang et al. [147,p. 1-6]	-	-	13,1	2,2	26	-	69,8
Курманова КБ и др. [152,с. 354]	100	-	3	0,5	-	-	100
Ariza J et al. [188,p. 761]	-	11,7	7,3	-	4,5	75	41,3
Shi Y et al. [181,p. 205]	87	2	33	-	75	53	79
Настоящее исследование***	100	34,4	10	3,7	63,5	55	91
Примечание – Источник [20,p. 22]							

При сопоставлении полученных результатов с данными литературы необходимо учитывать различия в критериях формирования исследуемых выборок. В настоящем исследовании в группу ХБР включались пациенты с подтверждённым хроническим бруцеллёзом и клиническими проявлениями со стороны опорно-двигательного аппарата (таблица 67). В то же время в большинстве представленных в литературе исследований изучалась общая популяция пациентов с бруцеллёзом, без обязательного наличия остеоартикулярного поражения. Например, в исследовании Buzgan et al. остеоартикулярные проявления выявлены у 25,3% пациентов с бруцеллёзом, что отражает их распространённость среди общей популяции больных, а не среди пациентов с уже установленным поражением ОДА [149,p. 469].

Сакроилиит является одним из фундаментальных диагностических критериев для СпА, чаще симметричный, характеризуется перемежающейся болью в ягодичной области [126,p. 1520]. Сакроилиит при ХБР чаще односторонний, и обычно боль в проекции КПС и/или нижней части спины принимается за прояв-

ление неврита седалищного нерва или остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника с корешковым синдромом. При этом вовлекаются мышцы, нервы, кости одновременно, и процесс проявляется сильными болями в области крестца, усиливающимися при движении, особенно при ходьбе и наклоне туловища вперёд. В тяжёлых случаях больные неподвижно лежат на спине, боясь пошевелиться, чтобы не вызвать усиления боли [152,с. 354]. Однако в клинической практике сакроилиит нередко остаётся недооценённым, так как симптоматика бруцеллёзного сакроилиита неспецифична и во многом сходна с сакроилиитом иной этиологии [122,p. 170]. При этом сакроилиит при ХБР обычно бесследно проходит на фоне антибактериальной терапии, и при повторных исследованиях его признаки могут не определяться [331]. По результатам настоящего исследования сакроилиит на МРТ КПС был выявлен у каждого третьего (34.4%) пациента с ХБР, у 62.5% он был односторонним. Согласно литературным данным, его частота при ХБР составляет 75–80% [188,p. 761]. Другие авторы также указывают на частое вовлечение КПС и поясничного отдела позвоночника при ХБР [19,p. 54], при этом частота спондилита и сакроилиита у взрослых варьирует от 12 до 36% [155,p. 1929] (таблица 67).

Одним из ключевых клинических признаков СпА является воспалительная боль в спине, которая статистически значимо чаще ассоциировалась со СпА по сравнению с ХБР. Вместе с тем, боль в спине нередко встречается и при бруцеллёзной инфекции. Известно, что возраст старше 40 лет и задержка диагностики более, чем на 4 недели повышают риск развития поражения позвоночника при бруцеллезе [332]. По данным литературы боль в спине были зафиксированы у 49% взрослых пациентов с ХБР [155,p. 1929], в нашей когорте больше половины пациентов с ХБР (55.0%) жаловались на боль в спине с преобладанием механической боли. В отличие от ВБС, причины механической боли в спине обычно усиливаются при движении и физических нагрузках и часто коррелируют с дегенеративным процессом, проявляясь более острым началом [333].

По данным литературы, среди пациентов с хроническим бруцеллёзом частота выявления различных поражений позвоночника составляла: спондилиты 10,2%, спондилоартрозы – 12,2%, спондилодисциты – 5,8%, спондилез – 8,6%, остеохондроз-37,6% [152,с. 354]. При ХБР поражение позвоночника может проявляться остеохондритом и поражением межпозвонковых дисков с деструкцией субхондральной кости, формированием массивных остеофитов и обызвествлением продольных связок, что обусловливает преимущественно механический характер боли [184,p. 199]. Бруцеллезный спондилит характеризуется выраженной болезненностью при пальпации остистых отростков и может клинически проявляться ВБС. Есть небольшой контингент пациентов в обеих группах, имеющих боль в спине, расцениваемая, как «смешанная боль», связанная либо с хронизацией бруцеллезной инфекции, либо с вторичными дегенеративными изменениями при длительном течении СпА.

Таким образом, при сравнительном анализе в группе СпА достоверно чаще регистрировалась ВБС, сопровождающаяся утренней скованностью, тогда как при ХБР преобладал МБС.

Утренняя скованность в спине является более характерным признаком аксСпА и преимущественно локализуется в нижней части спины и/или по ходу позвоночника, обычно продолжаясь ≥40 минут [34,p. 2499]. При ХБР утренняя скованность варьируется по длительности и локализации, чаще составляет 5–30 минут, что нередко сопровождается клиникой механической боли в спине [184,p. 199]. В настоящем исследовании частота скованности, локализованной в позвоночнике, была статистически значимо выше в группе СпА по сравнению с ХБР ($p<0,001$) (таблица 68).

Таблица 68 - Признаки поражения позвоночника, различающие спондилоартрит и хронический бруцеллез

Признаки	Спондилоартрит	Хронический бруцеллез
Пол, возраст	Мужчины до 45 лет	Мужчины старше 40 лет
Тип воспаления	Иммуновоспалительный	Гранулематозный
Характер поражения	Воспаления направлено «снаружи → внутрь»: энтезис → субхондральная кость → тело позвонка.	«изнутри → наружу»: тела позвонка →межпозвоночный диск → соседние структуры → абсцесс.
Локализация поражения	Весь позвоночный столб, крестцово-подвздошные сочленения	Преобладает поясничный отдел позвоночника
Вовлечением энтезисов и связочного аппарата.	характерно	нет
Рентгенологические признаки	Синдесмофиты, остеопролиферация, анкилозы.	грубые остеофиты (признак Педро Понса), склероз, остеохондроз.
Вовлечение межпозвоночного диска	нет	Характерно с развитием дисцита
Паравертебральные/эпидуральные абсцессы	нет	Характерно
Признаки остеомиелита	нет	характерно
Вовлечения нервных корешков	нет	характерно
Дисцит/спондилодисцит	нет	Характерно
Деструкция тела позвонка с коллапсом	нет	характерно
Характер боли в спине	Воспалительная	Смешенная боль в спине (воспалительная и механическая), чаще постоянная боль
Утренняя скованность	Выраженная (более 40 минут)	Умеренная (5-20 минут) или отсутствует

Особого внимания заслуживает поражение позвоночника при ХБР (таблица 68) При СпА, в отличие от бруцеллезного спондилита, первичный воспалительный процесс локализован в КПС, межпозвоночных, реберно-позвоночных суставах, с дальнейшей оссификацией и анкилозированием позвонков [7,p. 1-20]. В

отличие от СпА бруцеллезный спондилит может осложнится компрессией нервных корешков в результате эпидурального абсцесса, гранулемы или дисцита [334], а также воспалительный процесс может распространяться на межпозвонковые диски с развитием спондилодисцита, что отражает инфекционный характер поражения [335,336]. В нашем исследовании спондилодисцит наблюдался исключительно у пациентов с ХБР в возрасте 19-64 лет и преимущественно локализовался в поясничном отделе позвоночника, тогда как вовлечение шейного отдела наблюдается значительно реже, что соответствует литературным данным [147,p. 1-6]. В проведённом ранее ретроспективном анализе также показано, что для данного состояния характерны воспалительные изменения с возможным формированием эпидуральных и паравертебральных абсцессов и компрессией корешков [312,p. 794]. Единичный случай поражения шейного отдела также согласуется с данными о его редкой встречаемости [337].

Дактилиты и энтезиты являются внеаксиальными симптомами СпА [338], а при ХБР описываются как исключительно редкие проявления болезни [339,340]. Мы так же в группе СпА чаще, чем при ХБР, выявляли энтезиты (22% против 10%, p=0.003) и дактилиты (12.7% против 1.6%, p≤0.001. Примечательно, что в нашей когорте локализация энтезита при ХБР затрагивала гребень подвздошной кости, латеральный надмыщелок локтевой кости, большой вертел бедренной кости, а также плечевой сустав. У пациентов с СпА чаще вовлекались ахилловы сухожилия, собственная связка надколенника и связочный аппарат позвоночника. Хотя дактилит считается характерным признаком СпА, он встречается и при других состояниях (например, при саркоидозе, подагре, серповидноклеточной анемии и различных инфекциях) [338,p. 338]. Описан клинический случай пациента с подтвержденным диагнозом ХБР, в клинической картине которого наблюдался правосторонний сакроилиит одновременно с дактилитом трех пальцев левой кисти [340,p. 304]. До этого был описан еще один случай дактилита указательного пальца кисти у больного бруцеллезом, как необычное осложнения ХБР [339,p. 171]. Эти случаи еще больше запутывают врача, вызывая затруднения ранней диагностики как СпА, так и ХБР.

Поражение глаз при СпА в нашей группе было преимущественно представлено острым передним увеитом, который, как правило, носит односторонний характер, склонен к рецидивированию и чаще встречается у мужчин, что соответствует данным литературы [130,p. 462]. В отдельных случаях, особенно при РеА, могут наблюдаться также кератит и конъюнктивит. В настоящем исследовании частота переднего увеита при СпА сопоставима с опубликованными данными, что подтверждает его типичность [93,p. 65].

В отличие от этого, при ХБР спектр офтальмологических проявлений значительно шире и включает различные формы увеита (передний, промежуточный, задний), при этом наиболее характерны гранулематозный задний увеит и панувеит. Также типичны поражения сетчатки и зрительного нерва [203,p. 598]. В нашем исследовании поражение глаз при ХБР встречалось редко и было представлено единственным случаем хориоидита, сопровождавшимся снижением остроты зрения. Низкая частота офтальмологических проявлений в группе ХБР,

вероятно, обусловлена особенностями дизайна исследования и критериями включения, поскольку в анализ были включены пациенты с преимущественным поражением ОДА, обратившиеся на прием к ревматологу. Это могло привести к недоучёту глазных форм заболевания. При формировании выборки на базе офтальмологических учреждений доля таких пациентов, вероятно, была бы выше. Данный вывод согласуется с литературными данными, согласно которым офтальмологические проявления выявляются у 14,5–26% пациентов с бруцеллезом [202,p. 201].

Полученные результаты подтвердили высокую диагностическую значимость признаков, входящих в критерии ASAS, при дифференциальной диагностике СпА и ХБР. HLA-B27-позитивность, семейный анамнез по СпА, псориаз, дактилит, выраженный ответ на НПВП, а также ВБС, энтезиты и двусторонний сакроилиит значительно чаще выявлялись у пациентов со СпА. В отличие от этого, при ХБР эти признаки встречались существенно реже либо отсутствовали, что подтверждает их высокую диагностическую ценность при разграничении СпА и ХБР с поражением ОДА. Симптомы ВБС обладают высокой чувствительностью, но ограниченной специфичностью, что делает их недостаточными для самостоятельной диагностики аксСпА. В то же время, МБС и поражение КПС характеризуются значительным клиническим перекрытием с воспалительными синдромами, а данные визуализации нередко не коррелируют с клинической симптоматикой, что повышает риск гипердиагностики СпА.

Помимо особенностей поражения ОДА СпА и ХБР имели и другие различия, касавшиеся внесуставных проявлений заболевания. Так, в отличие от СпА, у пациентов с ХБР отмечалось широкое и частое вовлечение всех отделов нервной системы - центральной, периферической и вегетативной, что что соответствует данным литературы [193,p. 567]. В настоящем исследовании наиболее часто выявлялись признаки поражения вегетативной нервной системы - у 125 (66,1%) пациентов, тогда как поражение периферической нервной системы зарегистрировано у 43 (22,7%), а центральной - у 10 (5,3%). В структуре синдрома вегетативной дисфункции преобладали общая слабость и утомляемость, повышенная потливость кожных покровов, включая гипергидроз ладоней и стоп, а также выраженный кожный дермографизм. Также отмечались кардиовегетативные проявления (кардиалгия, тахикардия, лабильность пульса и АД) и симптомы со стороны ЖКТ, соответствующие СРК. Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым симптомы нарушения ВНС встречаются у большинства пациентов с ХБР независимо от формы заболевания [152,с. 354].

Органическое поражение ЦНС у пациентов с ХБР мы выявили в 5,3% случаев. Оно проявлялось васкулитом сосудов головного мозга, микроангиопатией, внутричерепной гипертензией и серозным менингитом. В китайской популяции частота поражения ЦНС также составляла около 5% и включала менингит, энцефалит, инфаркт и абсцесс головного мозга [190,p. 1-22].

Несмотря на значительно более высокую частоту подобных проявлений при ХБР, отдельные симптомы поражения нервной системы регистрировались и у

пациентов со СпА. Развитие данных проявлений при СпА связывают с воздействием провоспалительных цитокинов на центральную и вегетативную нервную систему, а также с формированием так называемого синдрома поведения при болезни («sickness behavior»), включающего слабость, утомляемость, нарушение сна, эмоциональную лабильность и тревожность [341,342]. Известно, что хроническое воспаление при СпА сопровождается повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-17, которые участвуют не только в поддержании воспаления, но и в формировании системных проявлений заболевания, включая слабость, утомляемость, нарушения сна, депрессивные и тревожные расстройства [42,p. 182]. В литературе подчёркивается, что утомляемость является одним из наиболее частых и клинически значимых симптомов СпА и тесно связана с активностью заболевания, хронической болью и психоэмоциональными нарушениями [342,p. 109]. Дополнительное значение имеют хроническая боль, ограничение подвижности позвоночника и снижение качества жизни пациентов [343]. Наши данные свидетельствуют о более высокой частоте проявлений аффективных расстройств у пациентов с ХБР по сравнению со СпА. Преобладание нарушений сна, головной боли, эмоциональной лабильности, тревожных и депрессивных расстройств отражает вовлечение ЦНС и ВНС при хроническом инфекционном процессе. Это согласуется с данными литературы, согласно которым проявления аффективных расстройств наблюдались с одинаковой частотой как при первично-хроническом бруцеллёзе (92,4%), так и при вторично-хроническом бруцеллёзе (93,5%). Они характеризовались плаксивостью, раздражительностью, тремором конечностей, дрожанием век и языка, снижением памяти, нарушениями сна и бодрствования, а также изменениями настроения [295,с. 1-10]. При СпА указанные проявления встречаются крайне редко и, как правило, носят вторичный характер, что связано с хронической болью и снижением качества жизни [42,p. 182].

Психотические проявления бруцеллёза встречаются редко, но хорошо описаны. По данным литературы нейробруцеллёз может сопровождаться депрессией, нарушением памяти, возбуждением, психозом, личностными изменениями и эйфорией. Эти расстройства, как правило, регрессируют при специфической антибактериальной терапии, и назначение антипсихотиков обычно не требуется [198,p. 57]. Есть серия клинических случаев, где описаны развития острого психоза как дебют бруцеллеза [199,p. 1-4]. В нашей выборке пациентов с ХБР такие тяжелые проявлений нейробруцеллеза как психоз или возбуждение мы не наблюдали.

Поражение ПНС при ХБР в настоящем исследовании выявлено у 22,7% пациентов и характеризовалось аксональным типом повреждения нервов верхних и нижних конечностей, нарушениями проводимости по типу полиневропатии, а также развитием радикулопатий и менингомиелорадикулита. Частота радикулопатии при ХБР составила 37,6%, что отражает значительную вовлечённость корешковых структур на фоне спондилита/спондилоартроза/спондилодисцита при хроническом течении инфекции. Полученные результаты сопоставимы с литературными данными, где поражения ПНС, включая компрессионно-ишемические

нейропатии, невриты, плекситы и радикулиты, были диагностированы у 34,2% пациентов ХБР [195,p. 248]. В отличие от этого, при СпА радикулопатия встречается реже (14,7%) и обусловлена преимущественно сочетанием воспалительных и структурных изменений позвоночника, приводящих к компрессии и раздражению нервных корешков [344].

Поражение черепно-мозговых нервов являлось редким, но клинически значимым проявлением ХБР [194,p. 485] и в настоящем исследовании наблюдалось исключительно у пациентов данной группы. Наиболее часто выявлялось поражение преддверно-улиткового нерва, сопровождавшееся снижением слуха, а также один случай поражения тройничного нерва. Это соответствует современным представлениям о нейробруцеллёзе, при котором преимущественно вовлекаются чувствительные черепные нервы, особенно преддверно-улитковый нерв [195,p. 248]. В отличие от ХБР, у пациентов со СпА поражение черепно-мозговых нервов нами не было зарегистрировано, что подчёркивает инфекционно-воспалительный характер неврологических нарушений при бруцеллёзной инфекции.

Поражение репродуктивной системы рассматривается как одно из характерных очаговых проявлений ХБР. У мужчин наиболее типичными проявлениями были орхит и орхоэпидидимит [214,p. 300], у женщин - воспалительные заболевания придатков, нарушения менструального цикла и неблагоприятные акушерские исходы, включая самопроизвольные выкидыши и замершую беременность. Полученные результаты соответствуют литературным данным, согласно которым Brucella spp. способны длительно персистировать в тканях репродуктивной системы с развитием хронического воспалительного процесса [217,p. 15].

В отличие от ХБР, у пациентов со СпА поражение мочеполовой системы встречалось существенно реже и, как правило, имело иной патогенез. Отдельные случаи орхита и уретрита наблюдались преимущественно у пациентов с реактивным артритом и были ассоциированы с предшествующей инфекцией. При этом нарушения менструального цикла и акушерская патология у части пациенток со СпА предшествовали дебюту основного заболевания, что не позволяет рассматривать их как проявления СпА. Таким образом, высокая частота и характер поражения репродуктивной системы при ХБР имеют важное значение при проведении дифференциальной диагностики со СпА, особенно в эндемичных по бруцеллёзу регионах

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по частоте сердечно-сосудистой патологии между группами СпА и ХБР, характер кардиального поражения при данных заболеваниях имеет различные патогенетические механизмы. По данным популяционных исследований, распространённость диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со спондилоартритом составляет около 3% [345]. Вместе с тем данный показатель может недооценивать истинную частоту кардиального вовлечения, поскольку не отражает бессимптомные и специфические для спондилоартрита изменения сердечно-сосудистой системы. В частности, описаны аортит восходящей аорты, аортальная

недостаточность, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, а также другие функциональные изменения сердца. По данным обзора Y. Ozkan, частота сердечно-сосудистого вовлечения при АС может достигать 10–30%, тогда как клинически выявляемые нарушения проводимости или аортальная недостаточность отмечаются примерно у 5–10% пациентов [346]. В нашем исследовании данный показатель составил 4%. У 36-летнего пациента из нашей группы СпА дебют АС произошел 6 лет назад с клиническими симптомами миокардита и снижением сократительной способности левого желудочка сердца до 24% с развитием нарушения ритма по типу суправентрикулярной тахикардии. И только позже появилась ВБС с кокситом слева.

Поражение сердца при бруцеллёзе встречается редко (менее 2%), однако в эндемичных регионах его частота может достигать 7–10% [208,p. 9473]. В нашей группе данный показатель составил 3,1%, что соответствует диапазону, описанному в литературе. Поражение сердца может быть обусловлено как прямым инфекционным воздействием, так и вовлечением ВНС и проявляется миокардитом, нарушениями ритма, а также эндокардитом и перикардитом [347]. Наиболее тяжёлым осложнением остаётся бруцеллёзный эндокардит, который является причиной более 80% летальных исходов при данном заболевании [210,p. 113]. В нашем исследовании у пациентов с ХБР были выявлены случаи миокардита и аритмий, включая суправентрикулярную экстрасистолию и фибрилляцию предсердий.

Системные проявления инфекции являются ключевым дифференциально-диагностическим признаком ХБР. Для ХБР характерен выраженный инфекционный синдром, включающий волнообразную лихорадку, озноб, профузную потливость, общую слабость, снижение массы тела, миалгию, оссалгию и лимфаденопатию [348,349]. Развитие подобных симптомов при СпА связывают с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО-α, ИЛ-17 и ИЛ-23, участвующих в формировании системного воспалительного ответа [350,351]. Потеря массы тела, слабость и субфебрилитет при СпА описаны у пациентов с высокой воспалительной активностью заболевания и могут имитировать хронический инфекционный процесс [30,p. 1873].

В настоящем исследовании данные симптомы достоверно чаще выявлялись у пациентов с ХБР, что согласуется с результатами мета-анализа, показавшим, что ведущими проявлениями являются лихорадка, утомляемость, артралгии и миалгии [190,p. 1-22]. Наши данные подтверждают, что системные проявления инфекции достоверно чаще выявляются у пациентов с ХБР и включают типичный симптомокомплекс инфекционного процесса. У пациентов со СпА похожие симптомы вероятно обусловлены другими причинами: высокой активностью системного иммуновоспалительного процесса и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [352].

Особое значение для дифференциальной диагностики СпА и ХБР имеют миалгии и оссалгии, которые встречаются значительно чаще, чем при СпА, и отражают отсутствие тканевой избирательности возбудителя. *Brucella spp*. не обла-

дает органоспецифичностью, что приводит к одновременному вовлечению мышечной, костной и нервной ткани и формированию клинической картины «полиартронейромиооссалгии». На стадии бактериемии пациенты нередко предъявляют жалобы на разлитые боли без чёткой локализации при отсутствии выраженных объективных изменений, что требует углублённого диагностического поиска с обязательной оценкой эпидемиологического анамнеза (контакт с животными, употребление непастеризованных продуктов, пребывание в эндемичных регионах) [188,p. 761].

Лимфаденопатия при ХБР носит, как правило, генерализованный характер с вовлечением подмышечных, подчелюстных, шейных и паховых лимфатических узлов, её частота достигает 89,1% [326,б. 128]. В нашем исследовании увеличение лимфатических узлов выявлялось у 22,2% пациентов с ХБР, преимущественно с вовлечением подмышечных и паховых групп, тогда как при СпА данный признак встречался значительно реже и носил локальный характер (4,3%). Аналогично гепатомегалия и гепатоспленомегалия значительно чаще выявлялись при ХБР, отражая системный характер инфекции. В отличие от этого у пациентов со СпА подобные изменения определялись эпизодически и, как правило, были обусловлены сопутствующей патологией.

Таким образом, волнообразная лихорадка, профузная потливость, миалгия, оссалгия, генерализованная лимфаденопатия и гепатоспленомегалия являются характерными для ХБР симптомами и имеет важное значение в дифференциальной диагностике со СпА.

В ходе анализа жалоб, анамнеза заболевания и жизни, детального изучения эпидемиологического анамнеза, а также результатов тщательного физикального обследования и сопоставления их с данными литературы [353] мы выявили ряд клинических особенностей, характерных для пациентов с ХБР, на которые врачи должны обратить внимание при проведении дифференциальной диагностики с СпА. К ним относятся следующие:

1. *Дисбаланс субъективных и объективных данных пациента.* Другими словами, жалобы пациентов с ХБР могут быть обильными и эмоциональными, но при объективном осмотре врач столкнется со скудными результатами обследования, что дает основание считать врачу возможность «симуляции» со стороны больного. Важно иметь виду, что у данного контингента поражаются центральная и вегетативная нервные системы, зачастую одновременно, а также добавляется ипохондрический компонент в рамках аффективного расстройства. Все эти моменты в совокупности объясняют эту особенность пациентов с ХБР.

2. *Невозможность четко локализовать болевой синдром.* В отличие от пациентов с другими ревматическими заболеваниями, которые обычно указывают на конкретный сустав или анатомическую область боли, пациенты с ХБР нередко описывают жалобы диффузно, с трудностью точного определения локализации болевых ощущений. Во время обследования 77 (40,7%) пациентов с ХБР мы столкнулись с таким явлением, когда пациент на вопрос «Где болит? Сустав? Мышцы? Кость?» затрудняется ответить, начинает путаться и неоднократно ме-

няет свои жалобы. Причиной данного состояния является развитие «полиартронейромиооссалгии» - сочетанного болевого синдрома с одновременным вовлечением суставов, мышц, костей, нервных окончаний и сосудистых структур за счет политропности бруцеллы ко всем тканям организма. В основе данного синдрома лежат нарушения вегетососудистой регуляции, что подтверждается уменьшением выраженности болевого синдрома под влиянием тепла, движений и сосудорасширяющих препаратов. При этом принципиально важно отличать миалгию как самостоятельный клинический признак от общей трудности локализации болевого синдрома. Под миалгией в настоящем исследовании понимали преимущественно мышечную боль, которую пациент локализовал в мышечных массивах, чаще без признаков объективного воспаления сустава: без припухлости, локальной гипертермии и ограничения движений по типу артрита. В отличие от артралгии, при которой боль проецируется непосредственно на сустав, и воспалительной боли в спине, характерной для СпА, миалгия носила более диффузный характер и могла распространяться на несколько мышечных групп. Именно наличие миалгии, а не сама по себе невозможность точно локализовать боль, имело дифференциально-диагностическое значение. В нашем исследовании миалгия значительно чаще выявлялась у пациентов с ХБР и по результатам многофакторного анализа являлась независимым предиктором хронического бруцеллёза (ОШ=0,04; $p<0.001$).

Таким образом, наличие преимущественно мышечной, диффузной боли при отсутствии объективных признаков артрита следует рассматривать как один из клинических признаков, повышающих вероятность ХБР при дифференциальной диагностике со СпА. Трудность локализации болевого синдрома у пациентов с ХБР, вероятно, связана с сочетанным вовлечением различных компонентов ОДА и периферической нервной систем. В клинической картине ХБР нами наблюдалось сочетание суставных, мышечных и неврогенных болевых проявлений, ранее описываемое как синдром «полиартронейромиооссалгии». Однако данный термин следует рассматривать как клиническое описание сочетанного болевого синдрома, а не как синоним миалгии. Полученные результаты позволяют предположить, что именно преобладание мышечного компонента в структуре этого синдрома может иметь практическое значение при дифференциальной диагностике ХБР и СпА.

Лабораторная диагностика

Анемия выявлялась в обеих группах, однако достоверно чаще у пациентов со СпА по сравнению с ХБР (25,3% против 16,4%; p=0,04). Учитывая хроническое течение обоих заболеваний, наличие анемии может быть связано с длительным воспалительным процессом и не является специфичным для СпА. Вместе с тем более высокая частота анемии в группе СпА требует рассмотрения с учётом особенностей системного воспаления при данном заболевании.

Известно, что при хроническом воспалении развивается анемия хронического заболевания, в основе которой лежит нарушение обмена и утилизации железа. Провоспалительные цитокины, прежде всего интерлейкин-6, стимулируют

синтез гепсидина, что приводит к снижению доступности железа для эритропоэза. Дополнительное значение имеют снижение продукции эритропоэтина и недостаточный ответ костного мозга на него. У пациентов со СпА наличие анемии ассоциируется с более высокой активностью воспалительного процесса, что отражается повышением СОЭ и СРБ. Показано также, что эффективное подавление воспаления, в том числе терапия ингибиторами ФНО-α, сопровождается повышением уровня гемоглобина и уменьшением частоты анемии [354].

Таким образом, выявленная нами более высокая частота анемии при СпА может быть связана с большей выраженностью системного воспаления. Однако с учётом наличия анемии и у пациентов с ХБР данный показатель имеет ограниченное самостоятельное дифференциально-диагностическое значение и должен оцениваться в совокупности с другими клинико-лабораторными признаками.

Повышение СОЭ отмечалось с сопоставимой частотой в обеих группах, что подтверждает её низкую специфичность как маркера и ограниченную ценность для разграничения СпА и ХБР. Аналогичные выводы представлены и в литературе, где СОЭ рассматривается как универсальный показатель воспаления вне зависимости от его природы [119,p. 1168]. В то же время, С-реактивный белок достоверно чаще повышался у пациентов со СпА, что соответствует данным о его роли как одного из ключевых маркеров активности акс-СпА и предиктора структурного прогрессирования [120,p. 139]. Более высокая частота повышения СРБ при СпА, вероятно, отражает выраженность системного воспалительного ответа, тогда как при ХБР воспаление носит более вялый и волнообразный характер. Особого внимания заслуживает высокая частота выявления РФ у пациентов с ХБР. Данный феномен описан в литературе и рассматривается как проявление поликлональной активации иммунной системы при хронической инфекции, что может приводить к ложной интерпретации в пользу ревматоидного артрита [168,p. 120]. Выявление АЦЦП в обеих группах, хотя и с низкой частотой, также подтверждает возможность появления аутоантител при различных процессах, включая инфекционный, и требует осторожной интерпретации результатов.

Наиболее значимым дифференциальным маркером оказался HLA-B27. Его высокая распространённость в группе СпА соответствует литературным данным о тесной ассоциации данного антигена с заболеванием и его роли в патогенезе [117,с. 169] . Вместе с тем, выявление HLA-B27 у части пациентов с ХБР, включая больных с бруцеллёзным спондилитом, превышало популяционные значения и согласуется с данными отдельных исследований, где обсуждается возможная роль генетической предрасположенности в формировании осевого поражения на фоне инфекции [236,p. 526]. Однако отсутствие устойчивой связи между HLA-B27 и развитием спондилита при бруцеллёзе указывает на сложный и неоднозначный характер этого взаимодействия.

В целом, изменения параметров общего анализа крови не продемонстрировали высокой диагностической специфичности. При этом сходство ряда гематологических показателей в обеих группах подтверждает их ограниченную роль в дифференциальной диагностике.

Для подтверждения диагноза ХБР необходимы лабораторные методы - посев или серологические тесты [266,p. 14]. Результаты серологических тестов в настоящем исследовании отражают ограниченные диагностические возможности лабораторной верификации ХБР. ИФА показал наибольшую частоту выявления антител (IgG - 72,5%, IgA - 32,4%), а чувствительность агглютинационных реакций была существенно ниже: положительные результаты реакции Райта отмечены лишь у 35,7% пациентов, реакции Хаддлсона - у 57,3%. Эти данные сопоставимы с данными литературных источников, где также показана низкая чувствительность классических серологических тестов при хронических формах заболевания [268,p. 1599]. Снижение диагностической информативности серологических методов при ХБР связано с особенностями иммунного ответа. При хроническом течении инфекции преобладает клеточный иммунитет, тогда как гуморальный ответ может быть ослаблен, что приводит к ложноотрицательным или сомнительным результатам серологических реакций. Дополнительную роль играет внутриклеточная персистенция Brucella spp. и «феномен ускользания» от иммунного ответа, что также снижает уровень антител [172,p. 12]. Культуральные методы, несмотря на их высокую специфичность, обладают низкой чувствительностью при ХБР (5–20%) и требуют длительного времени для получения результата, что ограничивает их практическое применение [168,p. 120]. ПЦР-диагностика также не всегда демонстрирует высокую эффективность из-за низкого уровня бактериемии и влияния предшествующей антибактериальной терапии, что может снижать её чувствительность до 31% [271,p. 786].

Таким образом, даже при использовании комплекса лабораторных методов подтверждение диагноза ХБР может оставаться затруднительным. Полученные результаты подчёркивают необходимость интерпретации лабораторных данных в совокупности с клинической картиной и эпидемиологическим анамнезом, особенно в условиях эндемичных по бруцеллезу регионов. В целом, анализ лабораторных показателей показал, что их диагностическая ценность при дифференциальной диагностике СпА и ХБР является ограниченной и должна рассматриваться в комплексе с клиническими данными.

Инструментальные методы исследования

Полученные данные подтверждают также ограниченную диагностическую ценность методов визуализации при ранней дифференциальной диагностике между СпА и ХБР. Частота сакроилиита была достоверно выше при СпА, что соответствует его ключевой роли в патогенезе заболевания, тогда как при ХБР сакроилиит выявлялся реже. Это согласуется с литературными данными, показавшими, что рентгенография имеет низкую чувствительность на ранних стадиях СпА, а МРТ, несмотря на высокую чувствительность, не обладает достаточной специфичностью, поскольку отёк костного мозга и синовит могут наблюдаться как при СпА, так и при инфекционном процессе [73,p. 271]. Бруцеллезный сакроилиит обычно проявляется односторонним поражением КПС с выраженным отёком костного мозга**,** который распространяется на подвздошную или крестцовую стороны, а также скоплением жидкости/абсцессом в окружающих мягких тканях**.** Эти признаки помогают отличить инфекцию от раннего СпА, при котором

односторонний отёк возможен, но мягкотканого абсцесса обычно нет [272,p. 1644].

Поражение позвоночника также имело различный характер. При СпА чаще выявлялся спондилит, отражающий хроническое воспалительное поражение осевого скелета, тогда как при ХБР значительно реже регистрировались воспалительные изменения позвоночника, но выявлялись случаи спондилодисцита. В литературе спондилодисцит и остеомиелит рассматриваются при ХБР как проявление инфекционного процесса с вовлечением тел позвонков и межпозвонковых дисков [276,p. 928]. Несмотря на сходство отдельных МРТ-признаков, деструктивные изменения с вовлечением дисков и мягкотканных структур (спондилодисцит, абсцессы) более характерны для инфекционного поражения, тогда как изолированный сакроилиит и спондилит без выраженной деструкции - для СпА, что имеет принципиальное значение для их дифференциальной диагностики [278,p. 125].

Эффективность лечения при спондилоартрите и хроническом бруцеллезе.

Полученные нами результаты подтвердили высокую диагностическую значимость ответа на терапию при разграничении СпА и ХБР. Практически у всех пациентов со СпА наблюдался выраженный положительный эффект от приёма НПВП, что соответствует современным представлениям о ведущей роли воспалительных механизмов в патогенезе заболевания [355]. Хороший ответ на НПВП рассматривается как один из характерных признаков СпА и проявляется уменьшением интенсивности воспалительной боли в спине и продолжительности утренней скованности, а также снижением активности заболевания. По данным литературы, существенных различий в клинической эффективности между селективными и неселективными НПВП не выявлено [356]**.** У пациентов с ХБР эффективность НПВП была значительно ниже, а положительный клинический эффект наблюдался на фоне антибактериальной терапии. Наиболее выраженный эффект отмечен при применении фторхинолонов, что, вероятно, связано с их высокой тканевой проницаемостью и способностью накапливаться внутриклеточно, включая макрофаги и костно-суставную ткань [152,с. 354]. Следует отметить, что части пациентов с ХБР потребовались повторные курсы комбинированной антибактериальной терапии с применением доксициклина в сочетании с рифампицином или ципрофлоксацином. Это, вероятно, связано с хроническим течением инфекции и внутриклеточной персистенцией возбудителя. В отличие от ХБР, антибактериальная терапия у пациентов со СпА проводилась только при реактивном артрите, ассоциированном с инфекционным процессом, и не оказывала влияния на течение основного заболевания.

Независимые клинико-лабораторные признаки, имеющие наибольшее значение при дифференциальной диагностике спондилоартрита и хронического бруцеллеза с поражением опорно-двигательного аппарата

Проведённый многофакторный анализ позволил выделить независимые клинико-лабораторные признаки, имеющие наибольшее значение при дифференциальной диагностике СпА и ХБР. Построенная логистическая модель про-

демонстрировала высокую диагностическую эффективность, что подтверждалось высокими значениями коэффициентов детерминации, хорошим согласованием модели с эмпирическими данными и высокой площадью под ROC-кривой. Полученные результаты показывают, что сочетание клинических, лабораторных и эпидемиологических признаков позволяет проводить более точную дифференциальную диагностику СпА и ХБР с поражением ОДА.

Наиболее значимыми независимыми предикторами СпА являлись ВБС, утренняя скованность и HLA-B27-позитивность. Полученные результаты соответствуют современным представлениям о патогенезе и клинической структуре СпА, где ведущая роль принадлежит аксиальному воспалению и генетической предрасположенности [325,p. 73]. Особенно высокая ассоциация была выявлена для ВБС, что подтверждает её ключевое значение как основного клинического признака СпА. Вместе с тем широкий доверительный интервал для данного показателя, вероятно, связан с минимальным перекрытием распределения признака между группами и относительно небольшим числом пациентов с данным симптомом в группе ХБР. Подобная особенность является типичной для логистических моделей при анализе клинических данных и отражает высокую дискриминирующую способность признака, а не нестабильность результатов.

Интерес представляет выявленная ассоциация возраста с вероятностью диагноза СпА. Несмотря на то, что аксСпА традиционно рассматривается как заболевание с дебютом в молодом возрасте, в настоящем исследовании молодой возраст повышало вероятность диагноза СпА по сравнению с ХБР. Вероятно, это связано с особенностями исследуемой когорты, включавшей значительное число пациентов с длительным течением заболевания и уже сформировавшимися структурными изменениями позвоночника. Кроме того, в группе ХБР преобладали пациенты с хроническим инфекционным процессом без выраженного аксиального воспалительного синдрома.

Для ХБР наиболее характерными независимыми предикторами являлись эпидемиологический анамнез и миалгия. Полученные данные подчёркивают важность тщательного анализа факторов риска инфицирования и оценки системных инфекционных проявлений у пациентов с ХБС и суставным синдромом. Следует отметить, что миалгия сохраняла независимую ассоциацию с ХБР даже после корректировки на другие клинические признаки, что, вероятно, отражает системный характер хронической бруцеллёзной инфекции.

Отдельного внимания заслуживает тот факт, что ряд признаков, продемонстрировавших высокую значимость при однофакторном анализе, утратили независимую ассоциацию после включения в многофакторную модель. Это касалось псориаза, дактилита, энтезита, сакроилиита и спондилита. Подобные результаты отражают наличие межфакторных взаимосвязей и подтверждают, что часть клинических признаков не обладает самостоятельной дифференциально-диагностической ценностью вне общего клинического контекста. Кроме того, потеря статистической значимости отдельных признаков может быть обусловлена эффектом перекрытия симптоматики между СпА и ХБР, особенно у пациентов с ASAS-позитивным фенотипом ХБР.

Проведённый анализ показал, что часть пациентов с ХБР может соответствовать критериям ASAS и формировать клинический фенотип, близкий к аксСпА. У пациентов с ASAS-позитивным фенотипом ХБР значительно чаще выявлялись ВБС, сакроилиит, HLA-B27-позитивность, энтезиты и перемежающаяся боль в ягодицах по сравнению с другими пациентами с ХБР. Позитивность HLA-B27 у пациентов с ХБР может быть обусловлена как популяционной распространённостью антигена, так и инфекционно-индуцированной активацией иммунных механизмов, сходных с патогенезом спондилоартрита, что формирует ASAS-позитивный фенотип и затрудняет дифференциальную диагностику. Вместе с тем, даже среди пациентов с ASAS-позитивным фенотипом ХБР сохранялись признаки, позволяющие проводить дифференциальную диагностику. Наиболее значимыми независимыми предикторами СпА оставались ВБС, утренняя скованность, периферический артрит и энтезит, тогда как для ХБР были более характерны инфекционный синдром, эпидемиологический анамнез и проявления аффективного расстройства. Особое значение имел инфекционный синдром, включавший лихорадку, озноб и миалгию, который сохранял независимую ассоциацию с ХБР даже после корректировки на признаки аксиального воспаления. Это подтверждает, что проявления инфекционного синдрома остаются одним из ключевых дифференциально-диагностических критериев ХБР.

Следует отметить, что синдром вегетативной дисфункции и гепатомегалия не сохранили статистической значимости в многофакторной модели, несмотря на их высокую распространённость у пациентов с ХБР. Вероятно, это связано с взаимным влиянием клинических признаков и доминированием более сильных предикторов инфекционного процесса. Тем не менее данные признаки сохраняют клиническое значение и могут дополнять общую диагностическую картину заболевания.

Особого внимания заслуживает использование синдромального подхода при построении диагностической модели. Объединение взаимосвязанных симптомов в инфекционный, вегетативный синдромы и проявлении аффективных расстройств позволило уменьшить влияние мультиколлинеарности и повысить устойчивость модели. Кроме того, такой подход более точно отражал клиническую структуру ХБР, при котором отдельные симптомы редко существуют изолированно.

Разработанная нами балльная шкала для проведения дифференциальной диагностики между СпА и ХБР была основана не только на статистической значимости признаков, но и на их клинической интерпретируемости. Включение клинически значимых признаков с минимальным весом позволило сохранить практическую применимость модели и приблизить её к реальной клинической практике. Это особенно важно при диагностике заболеваний с перекрывающейся симптоматикой, где решение нередко принимается на основании совокупности признаков.

Проведенная внешняя валидация шкалы продемонстрировала хорошую диагностическую эффективность модели. Полученные значения чувствительности,

специфичности и площади под ROC-кривой свидетельствуют о способности разработанной шкалы дифференцировать пациентов со СпА и ХБР. Особое значение имеет отрицательная прогностическая ценность, указывающая на надежность исключения ХБР при отрицательном результате шкалы.

Несмотря на высокую диагностическую эффективность, наше исследование имеет ряд ограничений. Валидационная выборка была относительно небольшой, а часть данных в основной группе имела ретроспективный характер. Кроме того, исследование проводилось в эндемичном по бруцеллёзу регионе, что может ограничивать экстраполяцию результатов на другие популяции. Тем не менее, полученные данные демонстрируют перспективность использования разработанной модели в клинической практике и необходимость её дальнейшей апробации на независимых выборках.

Изучение осведомлённости врачей в вопросах дифференциальной диагностики СпА и ХБР показало, что даже в условиях частой встречаемости СпА и ХБР в клинической практике уровень знаний врачей по вопросам их дифференциальной диагностики остаётся недостаточным. Наибольшие затруднения вызывали вопросы интерпретации HLA-B27, оценки диагностической значимости серологических тестов при ХБР, а также анализ клинических ситуаций с перекрытием симптоматики двух заболеваний. Аналогичные трудности, вероятно, обусловлены сходством клинических проявлений СпА и ХБР, особенно при наличии сакроилиита, ВБС и внесуставных проявлений.

Особого внимания заслуживает тот факт, что статистически значимой связи между уровнем знаний, стажем работы и врачебной специальностью выявлено не было. Это свидетельствует о системном характере проблемы и указывает на недостаточную представленность вопросов дифференциальной диагностики СпА и ХБР в образовательных программах. При этом даже врачи, регулярно сталкивающиеся с пациентами ревматологического и инфекционного профиля, нередко испытывали сложности при интерпретации лабораторных показателей и клинических сценариев.

Эти данные согласуются с результатами предыдущих разделов исследования, показавших возможность формирования ASAS-позитивного фенотипа при ХБР и ограниченную диагностическую ценность отдельных лабораторных маркеров. Вероятно, именно клиническое перекрытие иммуновоспалительных и инфекционных проявлений является одной из основных причин диагностических ошибок на этапе первичного обследования пациентов. Таким образом, результаты исследования подчёркивают необходимость повышения клинической настороженности врачей, совершенствования образовательных программ и внедрения практических алгоритмов дифференциальной диагностики СпА и ХБР, особенно в эндемичных по бруцеллёзу регионах.

Результаты клинического исследования, а также данные анкетирования врачей показали, что одной из основных причин диагностических ошибок при разграничении СпА и ХБР помимо клинического перекрытия данных заболеваний является также отсутствие структурированного подхода к их дифференциальной

диагностике. Наибольшие затруднения у врачей вызывали оценка ВБС, суставного синдрома и сакроилиита, а также клинических ситуаций с ASAS-позитивным фенотипом ХБР. Полученные данные подтвердили, что применение существующих классификационных критериев без учёта эпидемиологического анамнеза и признаков инфекционного процесса может приводить к гипердиагностике СпА в эндемичных по бруцеллёзу регионах. В то же время, ограниченная чувствительность серологических методов при ХБР дополнительно затрудняет своевременную верификацию диагноза.

С учётом выявленных клинико-лабораторных особенностей, результатов многофакторного анализа и данных анкетирования нами был разработан алгоритм ранней диагностики СпА в условиях эндемичности по бруцеллёзу. В отличие от стандартного диагностического подхода предложенный алгоритм основан на комплексной оценке клинической картины заболевания и эпидемиологического анамнеза. Принципиально важным является включение в алгоритм этапов оценки инфекционного синдрома, поражения нервной и репродуктивной систем, эпидемиологического анамнеза и ответа на антибактериальную терапию. Такой подход позволяет не только повысить точность дифференциальной диагностики, но и снизить риск необоснованного назначения иммуносупрессивной терапии пациентам с хронической инфекцией.

Повторное анкетирование показало положительную динамику знаний врачей после внедрения алгоритма дифференциальной диагностики ХБР и СпА. Средний интегральный индекс знаний увеличился с 2,10±0,93 до 3,27±0,93 балла. Доля врачей с высоким уровнем знаний возросла с 38,3% до 78,5%, тогда как доля низкого уровня снизилась с 21,9% до 5,9%. Различия в распределении уровней знаний были статистически значимыми (χ^2=44,42; p<0,001; Cramér's V=0,41).

Наиболее заметные изменения отмечены в вопросах, связанных с практической дифференциальной диагностикой. Вопрос №10 включал клинический случай, требовавший учитывать ХБР и серонегативный СпА: доля правильных ответов увеличилась с 44,5% до 79,3% (+34,8 п.п.; p<0,001). Вопрос №15 оценивал знание диагностических возможностей ИФА при ХБР; правильный ответ дали 62,2% врачей против 25,8% при первичном анкетировании (+36,4 п.п.; p<0,001). По вопросу №13, посвящённому интерпретации HLA-B27, доля правильных ответов увеличилась с 21,9% до 91,9% (+70,0 п.п.; p<0,001).

Высокая доля правильных ответов получена по вопросам №11 и №17. Возможность одновременного наличия СпА и ХБР у одного пациента правильно указали 97,8% врачей. Возможность ХБР у городских жителей учитывали 87,4% участников.

Ряд вопросов при повторном анкетировании оставался более сложным. По вопросу №6, посвящённому основным проявлениям аксиального СпА, полный набор правильных признаков указали 39,3% врачей. По вопросу №16 о возможных причинах отрицательного результата ИФА правильный набор ответов дали 51,9%, по вопросу №9 о костно-суставных проявлениях ХБР - 53,3%.

Вопрос №12 отражал субъективную оценку диагностических трудностей. Доля врачей, указавших на наличие трудностей, увеличилась с 59,4% до 76,3%. Показатель характеризует восприятие сложности дифференциальной диагностики самими врачами и не может использоваться как самостоятельная оценка качества диагностики.

Первичное и повторное анкетирование проводилось в независимых группах, поскольку результаты не были персонально сопоставлены между двумя этапами. Поэтому динамика отражает изменения на уровне групп и не позволяет оценить индивидуальное изменение знаний каждого врача. Отсутствие контрольной группы также ограничивает возможность связывать выявленные изменения исключительно с внедрением алгоритма.

Несмотря на это, полученные данные повторного анкетирования показывают, что после внедрения алгоритма врачи чаще правильно ориентировались в ключевых клинических ситуациях, интерпретации HLA-B27 и оценке лабораторных данных. Наряду с положительной динамикой сохранились отдельные сложные вопросы, связанные с клиническими проявлениями СпА и ХБР и причинами отрицательных результатов ИФА. Алгоритм может использоваться в практической работе как дополнительная схема для последовательной оценки клинических, эпидемиологических и лабораторных данных при проведении дифференциальной диагностики.

Таким образом, результаты многофакторного анализа и внешней валидации подтвердили, что дифференциальная диагностика СпА и ХБР не может основываться на оценке отдельных симптомов или лабораторных показателей. Наибольшую диагностическую ценность имеет комплексный анализ клинических, лабораторных, инструментальных и эпидемиологических данных. Разработанная диагностическая модель продемонстрировала высокие показатели чувствительности и специфичности, что позволяет рассматривать её как перспективный инструмент для систематизации оценки пациентов с хронической болью в спине и суставным синдромом, снижения риска диагностических ошибок и оптимизации маршрутизации пациентов в эндемичных по бруцеллёзу регионах.

Несмотря на это, полученные данные повторного анкетирования показывают, что после внедрения алгоритма врачи чаще правильно ориентировались в ключевых клинических ситуациях, интерпретации HLA-B27 и оценке лабораторных данных. Наряду с положительной динамикой сохранились отдельные сложные вопросы, связанные с клиническими проявлениями СпА и ХБР и причинами отрицательных результатов ИФА. Алгоритм может использоваться в практической работе как дополнительная схема для последовательной оценки клинических, эпидемиологических и лабораторных данных при проведении дифференциальной диагностики.

Разработанный алгоритм и диагностическая шкала могут рассматриваться как практико-ориентированные инструменты для систематизации диагностического поиска у пациентов с хронической болью в спине и суставным синдромом в эндемичных по бруцеллёзу регионах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ранней дифференциальной диагностики СпА и хронического бруцеллёза остаётся одной из наиболее сложных в клинической практике регионов, эндемичных по бруцеллёзу. Оба заболевания могут проявляться сходным спектром симптомов со стороны ОДА - хронической болью в спине, сакроилиитом, периферическим артритом и системными признаками воспаления. В условиях реальной клинической практики такое клиническое перекрытие нередко приводит к диагностическим ошибкам, длительному наблюдению пациентов с неверным диагнозом и значительной задержке назначения адекватной терапии. В связи с этим мы поставили цель - разработка алгоритма дифференциальной диагностики раннего серонегативного спондилоартрита и хронического бруцеллеза с поражением опорно-двигательного аппарата на основе сравнительного анализа клинических, лабораторных и инструментальных признаков в условиях эндемичности по бруцеллёзу.

Проведённый сравнительный анализ групп пациентов с СпА и ХБР с поражением опорно-двигательного аппарата позволил выделить признаки, значительно повышающие вероятность диагноза СпА. Наиболее выраженную диагностическую значимость продемонстрировали воспалительная боль в спине, перемежающаяся боль в ягодицах, наличие HLA-B27 и признаки сакроилиита по данным инструментальных методов исследования. Для ХБР, напротив, более характерным оказалось сочетание суставного синдрома с эпидемиологическими факторами риска, системными проявлениями инфекции и положительными серологическими реакциями.

При многофакторном анализе были определены независимые предикторы каждого заболевания и их вклад в вероятность постановки диагноза. Использование многомерной модели позволило исключить влияние взаимосвязанных факторов и сформировать совокупность признаков, обладающих наибольшей диагностической значимостью. Полученная статистическая модель стала основой для разработки клинико-статистической дифференциально-диагностической шкалы. Показатели чувствительности и специфичности свидетельствуют о её способности надёжно дифференцировать СпА и ХБР у пациентов с воспалительными заболеваниями ОДА. Проведённая валидация модели показала, что использование суммарного балла шкалы позволяет объективизировать клиническое решение и повышает вероятность раннего выявления СпА.

Отдельным направлением исследования стало изучение уровня знаний врачей по вопросам дифференциальной диагностики данных заболеваний. Анализ ответов показал, что респондентов часто сталкиваются с пациентами со СпА, в то же время выявлены заметные пробелы в знаниях. Особенно это касалось оценки диагностической роли HLA-B27 и серологических тестов на бруцеллез. Связи между уровнем знаний и специальностью врача или стажем работы обнаружено не было, что указывает на системный характер проблемы.

Полученные клинические и социологические данные послужили основой для разработки алгоритма ранней диагностики СпА в условиях эндемичности по

бруцеллёзу. Алгоритм предполагает последовательную оценку воспалительной боли в спине, клинических признаков СпА, эпидемиологического анамнеза, лабораторных показателей и результатов визуализации КПС. Его применение позволяет систематизировать диагностический процесс и уменьшить вероятность диагностических ошибок. Предложенные в настоящем исследовании шкала и алгоритм позволяют восполнить отсутствие структурированного диагностического подхода при дифференциальной диагностике СпА и ХБР и создают основу для более раннего выявления СпА у пациентов с хронической болью в спине в эндемичных по бруцеллёзу регионах.

Выводы

1. Несмотря на типичную ревматологическую картину, у части пациентов со СпА выявлены симптомы, потенциально сходные с хроническим бруцеллёзом (субфебрилитет, слабость, потливость, лимфаденопатия и др. - у 18,0% пациентов). Кроме того, у 37,3% пациентов со СпА имел место положительный эпидемиологический анамнез по бруцеллёзу при отрицательных серологических тестах на *Brucella* spp. Хронический бруцеллез с поражением ОДА представляет собой мультисистемное заболевание с преимущественным вовлечением суставов (артралгии - 91,0%, полиартрит мелких суставов кистей - 63,3% от всех полиартритов), периартикулярных структур (бурситы - 16,4%, тендиниты - 12,2%), нервной (поражение ПНС - 22,7%) и вегетативной систем (дисфункция - 66,1%). Несмотря на наличие общих со СпА проявлений (сакроилиит - 34,4%, преимущественно односторонний - 21,5%), ХБР демонстрирует отличительные черты: преобладание полиартрита (50,0% vs 19,2% при СпА), механический характер боли в спине (78,8% vs 9,1%), выраженные аффективные расстройства (34,9%), системные инфекционные проявления (74,0%), положительный РФ (24,3% vs 8,0%) и хороший клинический ответ на фторхинолоны (71,4% vs 12,7%).

2. Оценка применимости классификационных критериев ASAS (2009, 2011) у пациентов с синдромом воспалительной боли в спине и суставном синдроме показала что в 27,5% (52 из 189) клинические критерии у пациентов с хроническим бруцеллёзом полностью соответствуют критериям ASAS, а в 26% (49 из 189) – соответствуют частично, что указывает на выраженное клинико-диагностическое перекрытие между данными заболеваниями. Оценка соответствия пациентов с достоверным диагнозом спондилоартрит стандартному определению случая хронического бруцеллеза показала, что в 10% отмечалось сочетание клинических симптомов, характерные для бруцеллеза (инфекционный синдром, симптомы вегетативной дисфункции и аффективные расстройства), а положительный эпиданамнез был установлен у 37,3% пациентов с СпА, что обуславливает высокий риск диагностических ошибок. Результаты исследования показали, что у пациентов хроническим бруцеллёзом может клинически формироваться ASAS-позитивный фенотип, что приводит к снижению специфичности критериев ASAS до 72,5% при постановке диагноза спондилоартрита в эндемичных по бруцеллезу регионах.

3. На основании однофакторного анализа установлены ключевые дифференциально-диагностические признаки, позволяющие разграничивать спондилоартрит (СпА) и хронический бруцеллёз (ХБР) в эндемичных регионах: д**ля СпА** наиболее значимыми маркерами являются: воспалительная боль в спине (91,9% против 21,2% при ХБР), двусторонний сакроилиит (89,9% против 12,9%), HLA-B27-позитивность (72,1% против 24,3%), хороший ответ на НПВП (99,3%), энтезиты (22,0% против 10,0%), дактилиты (12,7% против 1,6%) и семейный анамнез по СпА (46,7%); д**ля ХБР** наиболее значимыми являются: положительный эпидемиологический анамнез (80,4% против 37,3%), инфекционный синдром (74,0% против 18,0%), поражение нервной системы (вегетативная дисфункция - 66,1%, аффективные расстройства - 34,9%) и хороший ответ на антибактериальную терапию (71,4% против 12,7%). На основании многофакторного анализа между группами СпА (n=150) и общей группой ХБР (n=189) были выявлены 4 признака, ассоциированных с диагнозом СпА – воспалительная боль в спине, утренняя скованность, возраст пациента меньше 45 лет, позитивность антигена HLA B27, а также 2 признака, связанных с диагнозом ХБР - положительный эпидемиологический анамнез и миалгия. По результатам многофакторного анализа, проведённого в группах пациентов со СпА (n = 150) и ASAS-позитивным ХБР (n = 52), независимыми предикторами СпА были периферический артрит и энтезиты, тогда как для ХБР - признаки инфекционного синдрома и проявления аффективных расстройств

4. Разработанная балльная дифференциально-диагностическая шкала, основанная преимущественно на клинических признаках с синдромальным объединением инфекционных, вегетативных проявлений и аффективных расстройств при ХБР, при внешней валидации показала высокую диагностическую эффективность в разграничении СпА и ХБР (AUC=0,95; чувствительность 93%; специфичность 91%).

5. Исследование продемонстрировало, что более половины врачей испытывают трудности при дифференциальной диагностике СпА и ХБР, причём эти сложности не связаны со стажем или специальностью, что свидетельствует о системном характере проблемы. Полученные данные обосновывают необходимость разработки и внедрения в клиническую практику доступных дифференциально-диагностических алгоритмов и образовательных программ для врачей первичного звена и узких специалистов в эндемичных регионах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациентов с хронической болью в спине и/или суставным синдромом в регионах, эндемичных по бруцеллёзу, наряду с оценкой клинических признаков СпА необходимо целенаправленно оценивать эпидемиологический анамнез, характер болевого синдрома и наличие миалгии как признаков, повышающих вероятность ХБР с поражением, ОДА.

2. Разработанную балльную диагностическую шкалу рекомендуется использовать на этапе первичного обследования пациентов с подозрением на СпА и ХБР. Шкала позволяет комплексно учитывать клинические, лабораторные и эпидемиологические признаки и определять направление дальнейшего диагностического поиска.

3. Балльная шкала предназначена для использования врачами первичной медико-санитарной помощи, ревматологами и инфекционистами при дифференциальной диагностике СпА и хронического бруцеллёза, особенно у пациентов, клиническая картина которых соответствует классификационным критериям СпА.

4. У пациентов с признаками, повышающими вероятность хронического бруцеллёза, рекомендуется проводить целенаправленное обследование на бруцеллёз с учётом эпидемиологического анамнеза и результатов серологических исследований до установления окончательного диагноза и назначения длительной противовоспалительной терапии.

5. У пациентов с клиническими признаками СпА при отсутствии убедительных данных в пользу бруцеллёзной инфекции обследование и дальнейшее ведение следует осуществлять в соответствии с действующими диагностическими подходами к СпА с последующей маршрутизацией к врачу-ревматологу.

6. У пациентов с хроническим бруцеллёзом, имеющих клинические признаки, соответствующие классификационным критериям СпА, не следует устанавливать диагноз СпА только на основании соответствия критериям ASAS. В эндемичных по бруцеллёзу регионах таким пациентам рекомендуется дополнительная оценка эпидемиологического анамнеза, характера болевого синдрома, наличия миалгии и проведение обследования на бруцеллёз.

7. Разработанный дифференциально-диагностический алгоритм рекомендуется использовать при обследовании пациентов с хронической болью в спине и суставным синдромом в эндемичных по бруцеллёзу регионах. Алгоритм предусматривает последовательную оценку клинических, лабораторных и эпидемиологических признаков и позволяет определить дальнейшую тактику диагностического поиска и маршрутизации пациента.

8. Для практического использования разработанной шкалы создан онлайн-калькулятор, позволяющий автоматически рассчитывать диагностический балл на основании выявленных у пациента признаков. Калькулятор может использоваться врачом при первичном контакте с пациентом как дополнительный инструмент дифференциальной диагностики СпА и хронического бруцеллёза.

9. Для повышения качества диагностики рекомендуется внедрение разработанной образовательной программы в последипломное обучение врачей первичной медико-санитарной помощи, ревматологов и инфекционистов. Образовательная программа должна включать вопросы клинической диагностики СпА и хронического бруцеллёза, оценки эпидемиологического анамнеза, особенностей болевого синдрома, выявления миалгии, интерпретации результатов обследования на бруцеллёз, а также практическое применение разработанных диагностической шкалы и алгоритма.

10. Разработанные диагностическая шкала, алгоритм и онлайн-калькулятор рекомендуются для внедрения в работу медицинских организаций регионов, эндемичных по бруцеллёзу, прежде всего на уровне первичной медико-санитарной помощи, ревматологической и инфекционной служб. Их использование направлено на повышение своевременности диагностики СпА и хронического бруцеллёза, снижение риска ошибочной диагностики и оптимизацию маршрутизации пациентов.

Онлайн-калькулятор разработанной диагностической шкалы доступен по адресу: https://rheumatologist.site-expert.kz/calc/

QR ссылка на онлайн-калькулятор: (рисунок 13).

Рисунок 13

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Poddubnyy D. Classification vs diagnostic criteria: The challenge of diagnosing axial spondyloarthritis // Rheumatology (United Kingdom). – 2020. – Vol. 59. – P. 6–17.

2 Stolwijk C., Onna M., Boonen A., Tubergen A. Global prevalence of spondyloarthritis: a systematic review and meta-regression analysis // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2016. – Vol. 68, №9. – P. 1320–1331.

3 Zanghelini F., Xydopoulos G., Howard Wilsher S. et al. What is the economic burden of delayed axial spondyloarthritis diagnosis in the UK? // Rheumatology. – 2025. – Vol. 64, №9. – P. 4913–4920.

4 Ziade N., Rassi J., Elzorkany B. et al. What is peripheral spondyloarthritis? Identifying proportion, phenotype and burden in post hoc analysis of the ASAS-PerSpA study // Semin. Arthritis Rheum. – 2022. – Vol. 55. – P. 152.

5 Strand V., Singh J.A. Patient burden of axial spondyloarthritis // Journal of Clinical Rheumatology. – 2017. – Vol. 23, №7. – P. 383–391.

6 Boonen A., Chorus A., Miedema H. et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60, №11. – P. 1033–1039.

7 Sharip A., Kunz J. Understanding the pathogenesis of spondyloarthritis // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10, №10. – P. 1–20.

8 Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике // Научно-практическая ревматология. – 2010. – Т.48, №2. – С. 43–48.

9 Deodhar A. Editorial: Sacroiliac Joint Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Axial Spondyloarthritis: “A Tiny Bit of White on Two Consecutive Slices” May Be Objective, but Not Specific // Arthritis & Rheumatology. – 2016. – Vol. 68, №4. – P. 775–778.

10 Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М., Сейжанова Б.Б., Курманбекова М.Б. Трудности дифференциальной диагностики раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эпидемичной зоны по бруцеллезу // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. – 2021. - №1. – С. 208–214.

11 Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М., Омарова К.С., Абдрахманова А.Е. Диагностические критерии серонегативных спондилоартритов: этапы развития и оптимизации. Сравнительный анализ. Обзор // Вестник КазНМУ. – 2022. – Т. 61, №2. – С. 158–182.

12 Hay C.A., Packham J., Ryan S. et al. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review // Clinical Rheumatology. – 2022. – Vol. 41, №7. – P. 1939–1950.

13 Rudwaleit M., Van Der Heijde D., Landewé R. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, №6. – P. 777–783.

14 Dubreuil M., Deodhar A.A. Axial spondyloarthritis classification criteria: the debate continues // Current Opinion in Rheumatology. – 2017. – Vol. 29. – P. 317–322.

15 Wiąk-Walerowicz K., Wielosz E. Delayed diagnosis of axial spondyloarthritis // Rheumatology Forum. – 2024. – Vol. 10, №2. – P. 72–77.

16 Braun J., Sieper J. Fifty years after the discovery of the association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis // RMD Open. – 2023. – Vol. 9, №3. – P. 19-27.

17 Dadar M., Fakhri Y., Shahali Y., Mousavi Khaneghah A. Contamination of milk and dairy products by Brucella species: a global systematic review and meta-analysis // Food Research International. – 2020. – Vol. 128. – P. 108-775.

18 Dadar M., Shahali Y., Fakhri Y., Godfroid J. The global epidemiology of Brucella infections in terrestrial wildlife: a meta-analysis // Transbound. Emerg. Dis. – 2021. – Vol. 68, №2. – P. 715–729.

19 Esmaeilnejad-Ganji S.M., Esmaeilnejad-Ganji S.M. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: a review // World J. Orthop. – 2019. – Vol. 10, №2. – P. 54–62.

20 Khaidarova Y., Masoodi M., Kurmanova G., Seizhanova B. Polymorphism of osteoarticular manifestation of brucellosis infection. A review // Interdisciplinary Approaches to Medicine. – 2020. – Vol. 1, №1. – P. 22–33.

21 Bazzazi N., Yavarikia A., Keramat F. Ocular involvement of brucellosis // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 20, №1. – P. 95–97.

22 Pappas G., Papadimitriou P., Akritidis N. et al. The new global map of human brucellosis // Lancet Infect. Dis. – 2006. – Vol. 6, №2. – P. 91–99

23 Laine C.G., Johnson V.E., Scott H.M., Arenas-Gamboa A.M. Global estimate of human brucellosis incidence // Emerg. Infect. Dis. – 2023. – Vol. 29, №9. – P. 1789–1797.

24 Пономаренко Д.Г., Матвиенко А.Д., Хачатурова А.А., и др. Анализ ситуации по бруцеллезу в мире и Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций. – 2024. – №2. – С. 36–50.

25 Askarov A.M., Bekshin Zh.M., Kundashev K.U. et al. Brucellosis – analysis of the epidemiological and epizootological situation in the world and the Republic of Kazakhstan // Microbiology and Virology. – 2024. – Vol. 46, №3. – P. 9–31.

26 MEDINFORM 2000–2018 гг. http://www.medinfo.kz/#/dpsraion 16.08.2025.

27 Heidari B., Heidari P. Rheumatologic manifestations of brucellosis // Rheumatol. Int. – 2011. – Vol. 31, №6. – P. 721–724.

28 Ye C., Shen G.F., Li S.X. et al. Human brucellosis mimicking axial spondyloarthritis: a challenge for rheumatologists when applying the 2009 ASAS criteria // J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. – 2016. – Vol. 36, №3. – P. 368–371.

29 Gupta A., Shyam A.M., Sancheti P.K., Aiyer S.N. Brucellosis sacroiliitis masquerading as inflammatory spondyloarthropathy // Indian Spine Journal. – 2022. – Vol. 5, №2. – P. 241–245.

30 Wang Y., Gao D., Ji X. et al. When brucellosis met the Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for spondyloarthritis: a comparative study // Clin. Rheumatol. – 2019. – Vol. 38, №7. – P. 1873–1880.

31 Garip Y., Eser F., Erten S., Yilmaz O., Yildirim P. Brucellosis in spondyloarthritis mimicking an exacerbation // Acta Reumatol. Port. – 2014. – Vol. 39, №4. – P. 351–352.

32 Fattorini F., Gentileschi S., Cigolini C. et al. Axial spondyloarthritis: one year in review 2023 // Clin. Exp. Rheumatol. – 2023. – Vol. 41, №11. – P. 2142–2150.

33 Zochling J., Brandt J., Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis // Rheumatology. – 2005. – Vol. 44, №12. – P. 1483–1491.

34 Magrey M.N., Danve A.S., Ermann J., Walsh J.A. Recognizing axial spondyloarthritis: a guide for primary care // Mayo Clin. Proc. – 2020. – Vol. 95. – P. 2499–2508.

35 Raychaudhuri S.P., Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis // J. Autoimmun. – 2014. – Vol. 48–49. – P. 128–133.

36 Healy P.J., Helliwell P.S. Classification of the spondyloarthropathies // Curr. Opin. Rheumatol. – 2005. – Vol. 17, №4. – P. 395–399.

37 Boyer G.S., Templin D.W., Cornoni-Huntley J.C. et al. Prevalence of spondyloarthropathies in Alaskan Eskimos // J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 21, №12. – P. 2292–2297.

38 Strand V., Rao S.A., Shillington A.C. et al. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2013. – Vol. 65, №8. – P. 1299–1306.

39 Исаева Б.Г., Сапарбаева М.М., Хабижанова В.Б. и др. Динамика распространенности основных ревматических заболеваний в Республике Казахстан за 2012–2016 годы // Медицина. – 2018. –Т. 189, №3. – С. 17–22.

40 Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Статистические данные по заболеваемости анкилозирующим спондилоартритом (МКБ-10: М45) в Республике Казахстан за 2019–2023 гг. – Астана, 2025.

41 Boel A., López-Medina C., Van Der Heijde D.M., Van Gaalen F.A. Age at onset in axial spondyloarthritis around the world: data from the Assessment in SpondyloArthritis International Society Peripheral Involvement in Spondyloarthritis study // Rheumatology (United Kingdom). – 2022. – Vol. 61, №4. – P. 1468–1475.

42 Brionez T.F., Assassi S., Reveille J.D. et al. Psychological correlates of self-reported functional limitation in patients with ankylosing spondylitis // Arthritis Research & Therapy. – 2009. – Vol. 11, №6. – P. 182.

43 Raskina T.A., Malyshenko O.S., Pirogova O.A., Volykova M.A. Efficiency of anti-inflammatory therapy in patients with ankylosing spondylitis according to the results of a prospective follow-up study // Rheumatology Science and Practice. – 2016. – Vol. 54, №1. – P. 49–54.

44 Kerola A.M., Kazemi A., Rollefstad S. et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a nationwide registry study // Rheumatology (United Kingdom). – 2022. – Vol. 61, №12. – P. 4656–4666.

45 Wang R., Ward M.M. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update // Current Opinion in Rheumatology. – 2018. – Vol. 30, №2. – P. 137–143.

46 Deodhar A., Mittal M., Reilly P. et al. Ankylosing spondylitis diagnosis in US patients with back pain: identifying providers involved and factors associated with rheumatology referral delay // Clin. Rheumatol. – 2016. – Vol. 35, №7. – P. 1769–1776.

47 Rudwaleit M., Van Der Heijde D., Khan M.A., Braun J., Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63, №5. – P. 535–543.

48 Feldtkeller E., Khan M., van der Heijde D. et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis // Rheumatol. Int. – 2003. – Vol. 23, №2. – P. 61–66.

49 Walsh J.A., Magrey M. Clinical manifestations and diagnosis of axial spondyloarthritis // J. Clin. Rheumatol. – 2021. – Vol. 27. – P. 547–560.

50 Van Gaalen F.A., Bakker P.A., De Hooge M. et al. Assessment of sacroiliitis by radiographs and MRI: where are we now? // Current Opinion in Rheumatology. – 2014. – Vol. 26, №4. – P. 384–388.

51 Zhao S.S., Pittam B., Harrison N.L. et al. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis // Rheumatology. – 2021. – Vol. 60, №4. – P. 1620–1628.

52 Jovani V., Blasco-Blasco M., Pascual E., Ruiz-Cantero M.T. Challenges to conquer from the gender perspective in medicine: the case of spondyloarthritis // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, №10. – P. 205-751.

53 Passia E., Vis M., Coates L.C. et al. Sex-specific differences and how to handle them in early psoriatic arthritis // Arthritis Res. Ther. – 2022. – Vol. 24, №1. – P. 19-27.

54 Jovaní V., Blasco-Blasco M., Ruiz-Cantero M.T., Pascual E. Understanding how the diagnostic delay of spondyloarthritis differs between women and men: a systematic review and meta-analysis // J. Rheumatol. – 2017. – Vol. 44, №2. – P. 174–183.

55 Rusman T., Vollenhoven R.F., van der Horst-Bruinsma I.E. Gender differences in axial spondyloarthritis: women are not so lucky // Current Rheumatology Reports. – 2018. – Vol. 20, №6. – P. 23-46.

56 Ortolan A., Kiltz U., Doria A., Aggarwal A., Ramonda R. Do we believe in non-radiographic axial spondyloarthritis? A debate // Autoimmun. Rev. – 2021. – Vol. 20, №1. – P. 102-703.

57 Ward M.M. Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46, №1. – P. 223–231.

58 Reveille J.D., Ximenes A., Ward M.M. Economic considerations of the treatment of ankylosing spondylitis // Am. J. Med. Sci. – 2012. – Vol. 343, №5. – P. 371–374.

59 Samini F., Gharedaghi M., Khajavi M., Samini M. The etiologies of low back pain in patients with lumbar disk herniation // Iran Red Crescent Med. J. – 2014. – Vol. 16, №10. – P. 156.

60 Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J. Commentary: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52, №4. – P. 1000–1008.

61 Braun J., Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69. – P. 1264–1268.

62 Poddubnyy D., Callhoff J., Spiller I. et al. Diagnostic accuracy of inflammatory back pain for axial spondyloarthritis in rheumatological care // RMD Open. – 2018. – Vol. 4, №2. – P. 825.

63 Lopalco G., Cito A., Iannone F. et al. Beyond inflammation: the molecular basis of bone remodeling in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis // Front. Immunol. – 2025. – Vol. 16. – P. 159.

64 Weisman M.H., Witter J.P., Reveille J.D. The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–2010 // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72, №3. – P. 369–373.

65 Rudwaleit M., Metter A., Listing J., Sieper J., Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54, №2. – P. 569–578.

66 Belousova E., Abdulganieva D., Odintsova A. et al. Performance of ASAS criteria for inflammatory back pain in patients with inflammatory bowel disease // J. Crohns Colitis. – 2017. – Vol. 11, №1. – P. 160.

67 Yap K.S., Ye J.Y., Li S., Gladman D.D., Chandran V. Back pain in psoriatic arthritis: defining prevalence, characteristics and performance of inflammatory back pain criteria in psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2018. – Vol. 77, №11. – P. 1573–1577.

68 Bentaleb I., Abdelghani K.B., Rostom S., Amine B., Laatar A., Bahiri R. Reactive arthritis: update // Curr. Clin. Microbiol. Rep. – 2020. – Vol. 7, №4. – P. 124–132.

69 Sieper J., van der Heijde D., Landewé R. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, №6. – P. 784–788.

70 Dougados M., van der Linden S., Juhlin R. et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol. 34, №10. – P. 1218–1227.

71 Karreman M.C., Luime J.J., Hazes J.M., Weel A.E. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis // Journal of Crohn's and Colitis. – 2017. – Vol. 11, №5. – P. 631–642.

72 Poddubnyy D., Jadon D.R., Van den Bosch F. et al. Axial involvement in psoriatic arthritis: an update for rheumatologists // Semin. Arthritis Rheum. – 2021. – Vol. 51, №4. – P. 880–887.

73 Prakash D., Prabhu S.M., Irodi A. Seronegative spondyloarthropathy-related sacroiliitis: CT, MRI features and differentials // Indian J. Radiol. Imaging. – 2014. – Vol. 24, №3. – P. 271–278.

74 Kang Y., Hong S.H., Kim J.Y. et al. Unilateral sacroiliitis: differential diagnosis between infectious sacroiliitis and spondyloarthritis based on MRI findings // Am. J. Roentgenol. – 2015. – Vol. 205, №5. – P. 1048–1055.

75 de Winter J.J., van Mens L.J., van der Heijde D. et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis // Arthritis Res. Ther. – 2016. – Vol. 18, №1. – P. 196.

76 López-Medina C., Moltó A., Sieper J. et al. Prevalence and distribution of peripheral musculoskeletal manifestations in spondyloarthritis including psoriatic arthritis: results of the worldwide, cross-sectional ASAS-PerSpA study // RMD Open. – 2021. – Vol. 7, №1. – P. 1450.

77 Schett G., Lories R.J., D'Agostino M.A. et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment // Nat. Rev. Rheumatol. – 2017. – Vol. 13, №12. – P. 731–741.

78 Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70, №1. – P. 25–31.

79 Шостак Н.А. Серонегативные спондилоартропатии: новое в диагностике и лечении // Consilium Medicum. - 2014. - Т. 16, №12. - С. 32-34.

80 Palominos P.E., de Campos A.P., Ribeiro S.L. et al. Correlation of enthesitis indices with disease activity and function in axial and peripheral spondyloarthritis: a cross-sectional study comparing MASES, SPARCC and LEI // Adv. Rheumatol. – 2019. – Vol. 59, №1. – P. 23.

81 López-Medina C., Moltó A., Dougados M. Peripheral manifestations in spondyloarthritis and their effect: an ancillary analysis of the ASAS-COMOSPA study // J. Rheumatol. – 2020. – Vol. 47, №2. – P. 211–217.

82 Granados R.E., Ladehesa-Pineda M.L., Puche-Larrubia M.A. et al. Enthesitis indices identify different patients with this characteristic in axial and peripheral spondyloarthritis and also in psoriatic arthritis: ASAS-PerSpA data // Arthritis Res. Ther. – 2023. – Vol. 25, №1. – P. 99.

83 Klauser A.S., Wipfl E., Dejaco C., Moriggl B., Duftner C., Schirmer M. et al. Diagnostic values of history and clinical examination to predict ultrasound signs of chronic and acute enthesitis // Clin. Exp. Rheumatol. – 2008. – Vol. 26. – P. 548–552.

84 Tévar-Sánchez M.I., Navarro-Compán V., Aznar J.J. et al. Prevalence and characteristics associated with dactylitis in patients with early spondyloarthritis: results from the ESPeranza cohort // Clin. Exp. Rheumatol. – 2018. – Vol. 36, №5. – P. 879–883.

85 Li S.S., Du N., He S.H. et al. Dactylitis is associated with more severe axial joint damage and higher disease activity in axial psoriatic arthritis // J. Rheumatol. – 2022. – Vol. 49, №9. – P. 1012–1019.

86 Duba A.S., Mathew S.D. The seronegative spondyloarthropathies // Prim. Care Clin. Office Pract. – 2018. – Vol. 45, №2. – P. 271–287.

87 Chorus A.M.J., Miedema H.S., Boonen A., Van Der Linden S. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62, №12. – P. 1178–1184.

88 Brophy S., Pavy S., Lewis P. et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors // J. Rheumatol. – 2001. – Vol. 28, №12. – P. 2667–2673.

89 Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A. et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update // Ann. Rheum. Dis. – 2023. – Vol. 82, №1. – P. 19–34.

90 Sharma S.M., Jackson D. Uveitis in the spondyloarthropathies // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2017. – Vol. 31, №6. – P. 846–862.

91 Zarco P., González C.M., Rodríguez de la Serna A. et al. Extra-articular disease in patients with spondyloarthritis. Baseline characteristics of the spondyloarthritis cohort of the AQUILES study // Reumatol. Clin. – 2015. – Vol. 11, №2. – P. 83–89.

92 Zeboulon N., Dougados M., Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67, №7. – P. 955–959.

93 Stolwijk C., Van Tubergen A., Castillo-Ortiz J.D., Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74, №1. – P. 65–73.

94 Toufik H., Ghassem M.A., Majjad A. et al. Spondyloarthritis associated with uveitis: a review // Middle East Afr. J. Ophthalmol. – 2023. – Vol. 30. – P. 177–181.

95 Sanz-Sanz J., Gutiérrez-Casbas A., Plaza Z. et al. Prevalence of undiagnosed inflammatory bowel disease in spondyloarthritis patients // J. Clin. Med. – 2025. – Vol. 14, №13. – P. 4569.

96 De Vos M., Cuvelier C., Mielants H. et al. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy // Gastroenterology. – 1989. – Vol. 96, №2. – P. 339–344.

97 Simenon G., Van Gossum A., Adler M. et al. Macroscopic and microscopic gut lesions in seronegative spondyloarthropathies // J. Rheumatol. – 1990. – Vol. 17, №11. – P. 1491–1494.

98 Rudwaleit M., Haibel H., Baraliakos X. et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 60, №3. – P. 717–727.

99 Lucasson F., Richette P., Aouad K. et al. Prevalence and consequences of psoriasis in recent axial spondyloarthritis: an analysis of the DESIR cohort over 6 years // RMD Open. – 2022. – Vol. 8, №1. – P. 1986.

100 Boel A., Van Lunteren M., López-Medina C. et al. Geographical prevalence of family history in patients with axial spondyloarthritis and its association with HLA-B27 in the ASAS-PerSpA study // RMD Open. – 2022. – Vol. 8, №1. – P. 2174.

101 Kim H.W., Choe H.R., Lee S.B. et al. Phenotype difference between familial and sporadic ankylosing spondylitis in Korean patients // J. Korean Med. Sci. – 2014. – Vol. 29, №6. – P. 782–787.

102 Stolwijk C., Boonen A., van Tubergen A., Reveille J.D. Epidemiology of spondyloarthritis // Rheum. Dis. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 38, №3. – P. 441–476.

103 Li Z., Van Der Linden S.M., Khan M.A. et al. Heterogeneity of axial spondyloarthritis: genetics, sex and structural damage matter // RMD Open. – 2022. – Vol. 8, №1. – P. 2302.

104 Ez-Zaitouni Z., Hilkens A., Gossec L. et al. Is the current ASAS expert definition of a positive family history useful in identifying axial spondyloarthritis? Results from the SPACE and DESIR cohorts // Arthritis Res. Ther. – 2017. – Vol. 19, №1. – P. 118.

105 van den Berg R., de Hooge M., van Gaalen F. et al. Percentage of patients with spondyloarthritis in patients referred because of chronic back pain and performance of classification criteria: experience from the Spondyloarthritis Caught Early (SPACE) cohort // Rheumatology (United Kingdom). – 2013. – Vol. 52, №8. – P. 1492–1499.

106 van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 76, №6. – P. 978–991.

107 Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis // Arthritis Rheum. – 1984. – Vol. 27, №4. – P. 361–368.

108 Kellgren J.H. Diagnostic criteria for population studies // Bull. Rheum. Dis. – 1962. – Vol. 13. – P. 291–292.

109 Bennett P.H., Burch T.A. Population studies of the rheumatic diseases. Excerpta Medica Foundation. – Amsterdam, 1968. – P. 456–457.

110 Gofton J.P., Lawrence J.S., Bennett P.H., Burch T.A. Sacroiliitis in eight populations // Ann. Rheum. Dis. – 1966. – Vol. 25, №6. – P. 528–533.

111 Amor B., Dougados M., Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies // Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. – 1990. – Vol. 57, №2. – P. 85–89.

112 Jamal M., van Delft E.T., den Braanker H. et al. Increase in axial spondyloarthritis diagnoses after the introduction of the ASAS criteria: a systematic review // Rheumatol. Int. – 2023. – Vol. 43, №4. – P. 639–649.

113 Barkham N., Keen H.I., Coates L.C. et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 60, №4. – P. 946–954.

114 Puche-Larrubia M.A., López-Medina C., Ziadé N. Peripheral spondyloarthritis: what have we learned? // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2023. – Vol. 37, №3. – P. 101-862.

115 Bowness P. HLA-B27 // Annu. Rev. Immunol. – 2015. – Vol. 33. – P. 29–48.

116 Boel A., Moltó A., van der Heijde D. et al. Do patients with axial spondyloarthritis with radiographic sacroiliitis fulfil both the modified New York criteria and the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Results from eight cohorts // Ann. Rheum. Dis. – 2019. – Vol. 78, №11. – P. 1545–1549.

117 Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М., Омарова К.С., Абдрахманова А.Е. Роль антигенов HLA-B27 в патогенезе серонегативной спондилоартропатии // Фармация Казахстана. – 2022. – Т.243, №4. – С. 169–180.

118 Ziade N.R. HLA-B27 antigen in Middle Eastern and Arab countries: systematic review of the strength of association with axial spondyloarthritis and methodological gaps // BMC Musculoskelet. Disord. – 2017. – Vol. 18. – P. 280.

119 Li Z., Wu X., Leo P.J. et al. Polygenic risk scores have high diagnostic capacity in ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. – 2021. – Vol. 80, №9. – P. 1168–1174.

120 Liu D., Xie Y., Tu L. et al. A guideline on biomarkers in the diagnosis and evaluation in axial spondyloarthritis // Front. Immunol. – 2024. – Vol. 15. – P. 139.

121 van der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W.P. et al. Clinical and MRI remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis who received long-term open-label adalimumab treatment: 3-year results of the ABILITY-1 trial // Arthritis Res. Ther. – 2018. – Vol. 20, №1. – P. 61.

122 Antonelli M.J., Magrey M. Sacroiliitis mimics: a case report and review of the literature // BMC Musculoskelet. Disord. – 2017. – Vol. 18, №1.– P. 170.

123 Canella C., Schau B., Ribeiro E. et al. MRI in seronegative spondyloarthritis: imaging features and differential diagnosis in the spine and sacroiliac joints // Am. J. Roentgenol. – 2013. – Vol. 200, №1. – P. 149–157.

124 van den Berg R., Lenczner G., Feydy A. et al. Agreement between clinical practice and trained central reading in reading of sacroiliac joints on plain pelvic radiographs: results from the DESIR cohort // Arthritis Rheumatol. – 2014. – Vol. 66, №9. – P. 2403–2411.

125 Hermann K.G., Baraliakos X., Van Der Heijde et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group // Ann. Rheum. Dis. – 2012. – Vol. 71, №8. – P. 1278–1288.

126 Rudwaleit M., Jurik A.G., Hermann K.G. et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, №10. – P. 1520–1527.

127 Carvalho P.D., Machado P.M. How to investigate: early axial spondyloarthritis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2019. – Vol. 33, №4. – P. 1014.

128 Mau W., Zeidler H., Mau R., Majewski A., Freyschmidt J., Stangel W. et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: results of a 10-year follow-up // J. Rheumatol. – 1988. – Vol. 15, №7. – P. 1109–1114.

129 Эрдес Ш.Ф. Развитие концепции спондилоартритов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т. 52, №5. – С. 474–476.

130 Ebrahimiadib N., Berijani S., Ghahari M., Pahlaviani F.G. Ankylosing spondylitis // J. Ophthalmic Vis. Res. – 2021. – Vol. 16, №3. – P. 462–469

131 Lewis T., Gregory W.J. Identifying and diagnosing inflammatory arthritis: a narrative literature review of sex-related differences // Rheumato. – 2025. – Vol. 5, №3. – P. 12.

132 Злобина Т.И., Кан И.В. Ранняя диагностика спондилоартритов // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2016. – №7. – С. 47–52.

133 Jois R.N., Macgregor A.J., Gaffney K. Recognition of inflammatory back pain and ankylosing spondylitis in primary care // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47, №9. – P. 1364–1366.

134 Danve A., Deodhar A. Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities // Clin. Rheumatol. – 2019. – Vol. 38, №3. – P. 625–634.

135 Crossfield S.S.R., Marzo-Ortega H., Kingsbury S.R., Pujades-Rodriguez M., Conaghan P.G. Changes in ankylosing spondylitis incidence, prevalence and time to diagnosis over two decades // RMD Open. – 2021. – Vol. 7, №3. – P. 1888.

136 Fallahi S., Jamshidi A.R. Diagnostic delay in ankylosing spondylitis: related factors and prognostic outcomes // Arch. Rheumatol. – 2016. – Vol. 31, №1. – P. 24–30.

137 Lambert R.G., Bakker P.A., Van Der Heijde D. et al. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75, №11. – P. 1958–1963.

138 Weber U., Lambert R.G., Pedersen S.J. et al. Assessment of structural lesions in sacroiliac joints enhances diagnostic utility of magnetic resonance imaging in early spondyloarthritis // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2010. – Vol. 62, №12. – P. 1763–1771.

139 Rudwaleit M., Landewé R., Van Der Heijde D. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis: classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, №6. – P. 770–776.

140 Sieper J., Braun J., Dougados M., Baeten D. Axial spondyloarthritis // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2015. – Vol. 1. – P. 150.

141 Reveille J.D. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 20, №3. – P. 601–609.

142 Zhang S., Wang Y., Peng L. et al. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with axial spondyloarthritis: results from a cohort of 4,131 patients // Front. Med. (Lausanne). – 2020. – Vol. 7. – P. 609.

143 Bakland G., Alsing R., Singh K., Nossent J.C. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27 // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2013. – Vol. 65, №3. – P. 448–453.

144 Shuinshkalieva Zh., Akparova A.T. et al. HLA-B27 subtypes distribution among the healthy population in Kazakhstan // 4th International Scientific Conference "Regenerative Medicine & Healthy Aging": Abstract Book. – Astana: Nazarbayev University, 2016. – 136 p.

145 Wang Y., Zhang W., Ke Y. et al. Human brucellosis, a heterogeneously distributed, delayed, and misdiagnosed disease in China // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 56, №5. – P. 750–751.

146 Arkun R., Mete B. Musculoskeletal brucellosis // Semin. Musculoskelet. Radiol. – 2011. – Vol. 15, №5. – P. 470–479.

147 Jiang W., Chen J., Li Q. et al. Epidemiological characteristics, clinical manifestations and laboratory findings in 850 patients with brucellosis in Heilongjiang Province, China // BMC Infect. Dis. – 2019. – Vol. 19, №1. – P. 1–6.

148 Bozgeyik Z., Aglamis S., Bozdag P.G., Denk A. Magnetic resonance imaging findings of musculoskeletal brucellosis // Clin. Imaging. – 2014. – Vol. 38, №5. – P. 719–723.

149 Buzgan T., Karahocagil M.K., Irmak H. et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature // Int. J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 14, №6. – P. 469–478.

150 Charalambides C., Papademetriou K., Sgouros S., Sakas D. Brucellosis of the spine affecting multiple non-contiguous levels // Br. J. Neurosurg. – 2010. – Vol. 24, №5. – P. 589–591.

151 Feng Q., Song Y., Xing Y., Ha X. Clinical and diagnostic insights into brucellar arthritis: a single-center retrospective cohort study // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2025. – Vol. 15. – P. 161.

152 Курманова К.Б., Дуйсенова А.К. Бруцеллез. Клинические аспекты. – Алматы: Кітап, 2002. – 354 с.

153 Rolando I., Olarte L., Vilchez G., Lluncor M., Otero L., Paris M. et al. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46, №9. – P. 1338–1345.

154 Tuncer Ertem G., Tanyel E., Tulek N. et al. Osteoarticular involvement of brucellosis and HLA-B27 antigen frequency in Turkish patients // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 48, №4. – P. 243–245.

155 Dean A.S., Crump L., Greter H. et al. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2012. – Vol. 6, №12. – P. 1929.

156 Rubach M.P., Halliday J.E., Cleaveland S., Crump J.A. Brucellosis in low-income and middle-income countries // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 26, №5. – P. 404–412.

157 Pappas G., Panagopoulou P., Christou L., Akritidis N. Biological weapons // Cell. Mol. Life Sci. – 2006. – Vol. 63, №19–20. – P. 2229–2236.

158 Beauvais W., Coker R., Nurtazina G., Guitian J. Policies and livestock systems driving brucellosis re-emergence in Kazakhstan // EcoHealth. – 2017. – Vol. 14, №2. – P. 399–407.

159 Charypkhan D., Sultanov A.A., Ivanov N.P. et al. Economic and health burden of brucellosis in Kazakhstan // Zoonoses Public Health. – 2019. – Vol. 66, №5. – P. 487–494.

160 Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Ответ на обращение №ЖТ-2025-04100323 о предоставлении статистических данных по заболеваемости бруцеллёзом в Республике Казахстан за 2015–2025 гг. – Астана, 2025.

161 Samadin A. Brucellosis in Kazakhstan: a retrospective analysis of epidemiological trends and organization of medical care (2019–2024) // Journal of Health Development. – 2025. – Vol. 60, №3. – P. 4.

162 Амиреев С.А. Пути повышения эффективности системы эпидемиологического надзора и этиопатогенетической терапии: заключительный отчет. – Алматы, 1995. – 122 с.

163 Young E.J. Brucella species // Principles and Practice of Infectious Diseases / ed. by G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. – 7th ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010. – P. 2921–2925.

164 Wyatt H.V. Brucellosis and Maltese goats in the Mediterranean // Journal of Maltese History. – 2009. – Vol. 1, №2. – P. 4–11.

165 Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods // Clin. Mol. Hepatol. – 2014. – Vol. 20, №4. – P. 327–337.

166 Dean A.S., Crump L., Greter H., Schelling E., Zinsstag J. Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2012. – Vol. 6, №10. – P. 1865.

167 Yagupsky P., Morata P., Colmenero J.D. Laboratory diagnosis of human brucellosis // Clin. Microbiol. Rev. – 2020. – Vol. 33, №1. – P. 73-19.

168 Freire M.L., de Assis T.S.M., Silva S.N., Cota G. Diagnosis of human brucellosis: systematic review and meta-analysis // PLoS Neglected Tropical Diseases. – 2024. – Vol. 18, №3. – P. 120.

169 Zribi M., Ammari L., Masmoudi A. et al. Aspects cliniques, microbiologiques et thérapeutiques de la brucellose: étude de 45 cas // Pathologie Biologie. – 2009. – Vol. 57, №5. – P. 349–352.

170 Colmenero J.D., Reguera J.M., Martos F. et al. Complications Associated with Brucella melitensis Infection: A Study of 530 Cases // Medicine. – 1996. – Vol. 75, №4. – P. 195–211.

171 Vered O., Simon-Tuval T., Yagupsky P. et al. The Price of a Neglected Zoonosis: Case-Control Study to Estimate Healthcare Utilization Costs of Human Brucellosis // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, №12. – P. 29-43.

172 Araj G.F. Update on Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2010. – Vol. 36, №1. – P. 12-18.

173 Corbel M.J. Brucellosis in Humans and Animals. – Geneva: World Health Organization, 2006. – P. 16-27.

174 Centers for Disease Control and Prevention. Case Definitions: Nationally Notifiable Diseases and Conditions. – Atlanta: CDC, 2012.

175 Gul H.C., Erdem H. Brucellosis (Brucella species). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases / eds. J.E. Bennett, R. Dolin, M.J. Blaser. – 9th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2020. – P. 2753–2759.

176 Pappas G., Akritidis N., Bosilkovski M., Tsianos E. Brucellosis // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352, №22. – P. 2325–2336.

177 Karcaaltincaba D., Sencan I., Kandemir O. et al. Does Brucellosis in Human Pregnancy Increase Abortion Risk? Presentation of Two Cases and Review of Literature // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2010. – Vol. 36, №2. – P. 418–423.

178 Davies J.E. Chronic Brucellosis in General Practice // British Medical Journal. – 1957. – Vol. 2, №5053. – P. 1082–1087.

179 Castaño M.J., Solera J. Chronic Brucellosis and Persistence of Brucella melitensis DNA // Journal of Clinical Microbiology. – 2009. – Vol. 47, №7. – P. 2084–2089.

180 Spink W.W. Follow-up Study of Therapy in Forty-Eight Culturally Proved Cases of Brucellosis // AMA Archives of Internal Medicine. – 1951. – Vol. 88, №4. – P. 419–433.

181 Shi Y., Gao H., Pappas G. et. al. Clinical Features of 2041 Human Brucellosis Cases in China // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13, №11. – P. 205.

182 Goldman’s Cecil Medicine / eds. L. Goldman, A.I. Schafer. – 24th ed. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. – 130 p.

183 Беклемишев Н.Д. Хронический бруцеллез. – Алма-Ата: АН КазССР, 1957.

184 Loeb M., Niścigorska-Olsen J. Brucellosis. In: Parczewski M., Rymer W., Stefaniak J., Wroczyńska A., Zaborowski P. (eds). McMaster Textbook of Internal Medicine. - Kraków: Medycyna Praktyczna, 2024. – 199 p.

185 Bodenham R.F., Lukambagire A.H.S., Ashford R.T. et. al. Prevalence and Speciation of Brucellosis in Febrile Patients from a Pastoralist Community of Tanzania // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 23-47.

186 Young E.J., Hasanjani Roushan M.R., Shafae S., Genta R.M., Taylor S.L. Liver Histology of Acute Brucellosis Caused by Brucella melitensis // Human Pathology. – 2014. – Vol. 45, №10. – P. 2023–2028.

187 de Figueiredo P., Ficht T.A., Rice-Ficht A. et al. Pathogenesis and Immunobiology of Brucellosis // American Journal of Pathology. – 2015. – Vol. 185, №6. – P. 1505–1517.

188 Ariza J., Pujol M., Valverde J. et al. Brucellar Sacroiliitis: Findings in 63 Episodes and Current Relevance // Clinical Infectious Diseases. – 1993. – Vol. 16, №6. – P. 761–765.

189 Bolaños Toro O.F., Saldarriaga Rivera L.M., Murcia Rojas E.J., Hoyos Pulgarin J.A. Brucellosis and Sacroiliitis: A Differential Diagnosis to Keep in Mind // Revista Colombiana de Reumatología (English). – 2022. – Vol. 29, №2. – P. 145–150.

190 Zheng R., Xie S., Lu X. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiology and Clinical Manifestations of Human Brucellosis in China // BioMed Research International. – 2018. – Vol. 2. – P. 1–22.

191 Касаткина И.Л. Патогенез поражений суставов при бруцеллёзе. – Алма-Ата, 1976. – 230 с.

192 Guven T., Ugurlu K., Ergonul O. et al. Neurobrucellosis: Clinical and Diagnostic Features // Clinical Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 56, №10. – P. 1407–1412.

193 Soares C.N., Angelim A.I.M., Brandão C.O., Santos R.Q., Mehta R., Silva M.T. Neurobrucellosis: The Great Mimicker // Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. – 2022. – Vol. 55. – P. 567.

194 Zhuang W., He T., Tuerheng J. et. al. Neurobrucellosis: Laboratory Features, Clinical Characteristics, Antibiotic Treatment, and Clinical Outcomes of 21 Patients // BMC Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 24, №1.– P. 485.

195 Bouferraa Y., Bou Zerdan M., Hamouche R. et al. Neurobrucellosis // Neurologist. – 2021. – Vol. 26, №6. – P. 248–252.

196 Abuzinadah A.R., Milyani H.A., Alshareef A. et al. Brucellosis Causing Subacute Motor Polyradiculopathy and the Pathological Correlation of Pseudomyopathic Electromyography: A Case Report // Clinical Neurophysiology Practice. – 2020. – Vol. 5. – P. 130–134.

197 Montazeri M., Sadeghi K., Khalili H., Davoudi S. Fever and Psychosis as an Early Presentation of Brucella-Associated Meningoencephalitis: A Case Report // Medical Principles and Practice. – 2013. – Vol. 22, №5. – P. 506–509.

198 Ghaffarinejad A. et al. Psychosis as an early presentation of neuro-brucellosis // Iranian Journal of Medical Sciences. – 2008. – Vol. 33, №1. – P. 57-59

199 Obuaya C.C., Gangatharan G.T., Karra E. Brucella-Induced Acute Psychosis: A Novel Cause of Acute Psychosis // Case Reports in Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 2. – P. 1–4.

200 Gul H.C., Erdem H., Bek S. Overview of Neurobrucellosis: A Pooled Analysis of 187 Cases // International Journal of Infectious Diseases. – 2009. – Vol. 13, №6. – P. 339–343.

201 Evlice O., Çeviker S.A., Filik A., Ağın A. Ocular Involvement of Brucellosis: A Pooled Analysis Study // Ocular Immunology and Inflammation. – 2023. – Vol. 31, №8. – P. 1677–1686.

202 Akyol L., Aslan K., Özgen M., Sayarlioglu M. Bilateral Sacroiliitis and Uveitis Comorbidity: Brucellosis? Ankylosing Spondylitis? // BMJ Case Reports. – 2015. – Vol. 2. – P. 201.

203 Sungur G.K., Hazirolan D., Gurbuz Y., Unlu N., Duran S., Duman S. Ocular Involvement in Brucellosis // Canadian Journal of Ophthalmology. – 2009. – Vol. 44, №5. – P. 598–601.

204 Ma C., Li H., Lu S. et al. Ocular Lesions in Brucella Infection: A Review of the Literature // Infection and Drug Resistance. – 2022. – Vol. 15. – P. 7601–7617.

205 Güngör K., Bekir N.A., Namiduru M. Ocular Complications Associated with Brucellosis in an Endemic Area // European Journal of Ophthalmology. – 2002. – Vol. 12, №3. – P. 232–237.

206 Xi H., Zhang L., Xu B., Liu H., Li S. Metagenomic Next-Generation Sequencing to Investigate Infectious Endophthalmitis of Brucella: A Case Report // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 847.

207 Oray M., Cebeci Z., Kir N. et al. Endogenous Brucella Endophthalmitis: A Case Report // Saudi Journal of Ophthalmology. – 2017. – Vol. 31, №2. – P. 106–108.

208 Günlü S., Aktan A. Cardiac Arrhythmias, Conduction System Abnormalities, and Autonomic Tone in Patients with Brucellosis // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2022. – Vol. 26, №24. – P. 9473–9479.

209 Herrick J.A., Lederman R.J., Sullivan B. et al. Brucella Arteritis: Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis // The Lancet Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 14. – P. 520–526.

210 Jin M., Fan Z., Gao R. et al. Research Progress on Complications of Brucellosis // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2023. – Vol. 13. – P. 113.

211 Cascio A., Iaria C. Brucellar Aortitis and Brucellar Spondylitis // The Lancet Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 15. – P. 145–146.

212 Roop R.M., Gaines J.M., Anderson E.S., Caswell C.C., Martin D.W. Survival of the Fittest: How Brucella Strains Adapt to Their Intracellular Niche in the Host // Medical Microbiology and Immunology. – 2009. – Vol. 198. – P. 221–238.

213 Karaköse A., Yuksel M.B., Aydoğdu Ö., Hamidi A.A. Epididymoorchitis as the First Finding in Patients with Brucellosis // Advances in Urology. – 2013. – Vol. 2.– P. 765.

214 Zhou Y., Xie S., Zheng R. et al. Brucellar Reproductive System Injury: A Retrospective Study of 22 Cases and Review of the Literature // Journal of International Medical Research. – 2020. – Vol. 48, №6. – P. 300.

215 Bosilkovski M., Krteva L., Dimzova M. et al. Human Brucellosis in Macedonia: 10 Years of Clinical Experience in an Endemic Region // Croatian Medical Journal. – 2010. – Vol. 51, №3. – P. 327–336.

216 Kayaaslan B., Bastug A., Aydin E. et al. A Long-Term Survey of Brucellosis: Is There Any Marker to Predict the Complicated Cases? // Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 48, №3. – P. 215–221.

217 Adetunji S.A., Ramirez G., Foster M.J., Arenas-Gamboa A.M. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Osteoarticular Brucellosis // PLoS Neglected Tropical Diseases. – 2019. – Vol. 13, №1. – P. 15-27.

218 Gür A., Geyik M.F., Dikici B. et al. Complications of Brucellosis in Different Age Groups: A Study of 283 Cases in Southeastern Anatolia of Turkey // Yonsei Medical Journal. – 2003. – Vol. 44, №1. – P. 33–44.

219 Barroso García P., Rodríguez-Contreras Pelayo R., Gil Extremera B. et. al. Study of 1,595 Brucellosis Cases in the Almeria Province (1972–1998) Based on Epidemiological Data from Disease Reporting // Revista Clínica Española. – 2002. – Vol. 202, №11. – P. 577–582

220 Arslan F., Karagöz E., Arslan B.Y., Ceylan B., Mert A. Spinal Brucellosis Diagnosed with Positron Emission Tomography Combined with Computed Tomography (PET/CT) // The Spine Journal. – 2016. – Vol. 16, №6. – P. 381–382.

221 Zhao Y.T., Yang J.S., Liu T.J. et al. Sclerosing Vertebra in the Spine: Typical Sign of Spinal Brucellosis // The Spine Journal. – 2015. – Vol. 15, №3. – P. 550–551.

222 Alp E., Doganay M. Current Therapeutic Strategy in Spinal Brucellosis // International Journal of Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 12, №6. – P. 573–577.

223 Pellegrini J.M., Gorvel J.P., Mémet S. Immunosuppressive Mechanisms in Brucellosis in Light of Chronic Bacterial Diseases // Microorganisms. – 2022. – Vol. 10, №7. – P. 1260.

224 Scholz H.C., Vergnaud G. Molecular Characterisation of Brucella Species // Revue Scientifique et Technique. – 2013. – Vol. 32, №1. – P. 149–162.

225 Young E.J. An Overview of Human Brucellosis // Clinical Infectious Diseases. – 1995. – Vol. 21, №2. – P. 283–290.

226 Pesce Viglietti A.I., Arriola Benitez P.C., Gentilini M.V. et al. Brucella abortus Invasion of Osteocytes Modulates Connexin 43 and Integrin Expression and Induces Osteoclastogenesis via Receptor Activator of NF-κB Ligand and Tumor Necrosis Factor Alpha Secretion // Infection and Immunity. – 2015. – Vol. 84, №1. – P. 11–20.

227 Giambartolomei G.H., Scian R., Acosta-Rodríguez E. et al. Brucella abortus-Infected Macrophages Modulate T Lymphocytes to Promote Osteoclastogenesis via IL-17 // American Journal of Pathology. – 2012. – Vol. 181, №3. – P. 887–896.

228 Lu P., Luo B., Wang Q. et al. Progress in Brucellosis Immune Regulation, Inflammatory Mechanisms and Diagnostic Advances // European Journal of Medical Research. – 2025. – Vol. 30, №1. – P. 39-48.

229 Celli J. The Intracellular Life Cycle of Brucella spp // Microbiol. Spectr. – 2019. – Vol. 7, №2. – P. 201.

230 Yu H., Gu X., Wang D. et al. Brucella Infection and Toll-Like Receptors // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2024. – Vol. 14. – P. 134.

231 Rengel Y., Ospelt C., Gay S. Proteinases in the Joint: Clinical Relevance of Proteinases in Joint Destruction // Arthritis Research & Therapy. – 2007. – Vol. 9, №5. – P. 221.

232 Vandooren B., Kruithof E., Yu D.T. et. al. Involvement of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Peripheral Synovitis and Down-Regulation by Tumor Necrosis Factor α Blockade in Spondylarthropathy // Arthritis & Rheumatism. – 2004. – Vol. 50, №9. – P. 2942–2953.

233 Schittenhelm R.B., Sian T.C., Wilmann P.G., Dudek N.L., Purcell A.W. Revisiting the Arthritogenic Peptide Theory: Quantitative Not Qualitative Changes in the Peptide Repertoire of HLA-B27 Allotypes // Arthritis Rheumatol. – 2015. – Vol. 67, №3. – P. 702–713.

234 Hodinka L., Gömör B., Merétey K. et. al. HLA-B27-Associated Spondylarthritis in Chronic Brucellosis // The Lancet. – 1978. – Vol. 311, №8062. – P. 499.

235 Alarcón G.S., Gotuzzo E., Hinostroza S.A. et. al. HLA Studies in Brucellar Spondylitis // Clinical Rheumatology. – 1985. – Vol. 4, №3. – P. 312–314.

236 Dawes P.T., Ghosh S.K. Tissue Typing in Brucellosis // Annals of the Rheumatic Diseases. – 1985. – Vol. 44, №8. – P. 526–528.

237 Санникова И.В., Попов П.Н., Павлова О.М. и др. Бруцеллез (клиника, диагностика, лечение, организация медицинской помощи): методическое пособие для врачей-инфекционистов и врачей общей практики. – Ставрополь, 2014. – 166 с.

238 Bravo M.J., Colmenero J.D., Alonso A., Caballero A. HLA-B*39 Allele Confers Susceptibility to Osteoarticular Complications in Human Brucellosis // Journal of Rheumatology. – 2003. – Vol. 30, №5. – P. 1051–1053.

239 Khateeb M.I., Araj G.F., Majeed S.A., Lulu A.R. Brucella Arthritis: A Study of 96 Cases in Kuwait // Annals of the Rheumatic Diseases. – 1990. – Vol. 49, №12. – P. 994–998.

240 Ayaşlıoğlu E., Özlük Ö., Kılıç D. et. al. A Case of Brucellar Septic Arthritis of the Knee with a Prolonged Clinical Course // Rheumatology International. – 2005. – Vol. 25, №1. – P. 69–71.

241 Hasanoglu I., Guven T., Maras Y. et. al. Brucellosis as an Aetiology of Septic Arthritis // Tropical Doctor. – 2014. – Vol. 44, №1. – P. 48–49.

242 Zhang S., Hu J., An S. et. al. Prevalence and Relevant Factors of Positive RF in Brucellosis Patients with Arthralgia // PLoS Neglected Tropical Diseases. – 2021. – Vol. 15, №9.– P. 9749.

243 Fehringer M., Vogl T. Molecular Mimicry in the Pathogenesis of Autoimmune Rheumatic Diseases // Journal of Translational Autoimmunity. – 2025. – Vol. 8. – P. 100-269.

244 Yumuk Z., Afacan G., Çalişkan Ş. et. al. Relevance of Autoantibody Detection to the Rapid Diagnosis of Brucellosis // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2007. – Vol. 58, №3. – P. 271–273.

245 Deyo R.A., Weinstein J.N. Low Back Pain // New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 344, №5. – P. 363–370.

246 Gheita T.A., Sayed S., Azkalany G.S. et al. Subklinische Sakroiliitis bei Brucellose: Klinisches Bild und MRT-Befunde // Zeitschrift für Rheumatologie. – 2015. – Vol. 74, №3. – P. 240–245.

247 Bosilkovski M., Krteva L., Caparoska S., Dimzova M. Osteoarticular Involvement in Brucellosis: Study of 196 Cases in the Republic of Macedonia // Croatian Medical Journal. – 2004. – Vol. 45, №6. – P. 727–733.

248 Smailnejad Gangi S.M., Hasanjani Roushan M.R., Janmohammadi N. et al. Outcomes of Treatment in 50 Cases with Spinal Brucellosis in Babol, Northern Iran // Journal of Infection in Developing Countries. – 2012. – Vol. 6, №9. – P. 654–659.

249 Moreno E. Retrospective and Prospective Perspectives on Zoonotic Brucellosis // Frontiers in Microbiology. – 2014. – Vol. 5. – P. 213.

250 Turan H., Serefhanoglu K., Karadeli E. et al. Osteoarticular Involvement among 202 Brucellosis Cases Identified in Central Anatolia Region of Turkey // Internal Medicine. – 2011. – Vol. 50, №5. – P. 421–428.

251 Bodur H., Erbay A., Akinci E., et al. Neurobrucellosis in an Endemic Area of Brucellosis // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 35, №2. – P. 94–97.

252 Feng Q., Ha X., Yuan X. et al. Clinical and Diagnostic Insights into Brucella Spondylitis: A Comprehensive Retrospective Study // Frontiers in Immunology. – 2025. – Vol. 16. – P. 163.

253 Fowler T.P., Keener J., Buckwalter J.A. et al. Brucella Osteomyelitis of the Proximal Tibia: A Case Report // Iowa Orthopaedic Journal. – 2004. – Vol. 24. – P. 30–32.

254 Jokar M.H., Pezeshkirad M. Brucella Osteomyelitis of the Pubic Bones: Report of Two Cases // Iranian Journal of Radiology. – 2009. – Vol. 6, №1. – P. 13–17.

255 Mansoori D., Gangi E.N., Touzet P. Brucellosis of the Pubic Symphysis: Apropos of a Case. Review of the Literature // Revue de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'Appareil Moteur. – 1996. – Vol. 82, №8. – P. 753–756.

256 Gouliouris T., Aliyu S.H., Brown N.M. Spondylodiscitis: Update on Diagnosis and Management // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2010. – Vol. 65, №3. – P. 11–24.

257 Soffer R.J., Rosenblatt M.A. Teaching Ultrasound-Guided Interscalene Blocks: Description of a Simple and Effective Technique // Journal of Clinical Anesthesia. – 2007. – Vol. 19, №3. – P. 241–242.

258 Guglielmino A., Sorbello M., Murabito P. et al. A Case of Lumbar Sciatica in a Patient with Spondylolysis and Spondylolisthesis and Underlying Misdiagnosed Brucellar Discitis // Minerva Anestesiologica. – 2007. – Vol. 73, №5. – P. 307–312.

259 Chelli Bouaziz M., Ladeb M.F., Chakroun M., Chaabane S. Spinal Brucellosis: A Review // Skeletal Radiology. – 2008. – Vol. 37, №9. – P. 785–790.

260 Elzein F.E., Sherbeeni N. Brucella Septic Arthritis: Case Reports and Review of the Literature // Case Reports in Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 2. – P. 468.

261 Franco M.P., Mulder M., Gilman R.H., Smits H.L. Human Brucellosis // Lancet Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 7, №12. – P. 775–786.

262 Kazak E., Akalın H., Yılmaz E. et al. Brucellosis: A Retrospective Evaluation of 164 Cases // Singapore Medical Journal. – 2016. – Vol. 57, №11. – P. 624–629.

263 Zangeneh M., Rezvanfar K., Khosravani-Nejad Y., Faghani Y., Dezfulinejad M., Saadat Fakhr M. Infection of Tendon Sheaths, Joints, Bursae, Soft Tissue, and Tendon Rupture by Brucella: A Case Report // Clinical Case Reports. – 2023. – Vol. 11, №11. – P. 18-27.

264 Geyik M.F., Gür A., Nas K., Cevik R., Saraç J., Dikici B., Ayaz C. Musculoskeletal Involvement of Brucellosis in Different Age Groups: A Study of 195 Cases // Swiss Medical Weekly. – 2002. – Vol. 132, №7–8. – P. 98–105.

265 Esmaeilnejad-Ganji S.M., Roushan M.R., Ebrahimpour S., Babazadeh A. Brucellosis as a Rare Cause of Olecranon Bursitis: Case-Based Review // Rheumatology International. – 2019. – Vol. 39, №12. – P. 2185–2187.

266 Mizanbayeva S., Smits H.L., Zhalilova K., Abdoel T.H., Kozakov S., Ospanov K.S. The Evaluation of a User-Friendly Lateral Flow Assay for the Serodiagnosis of Human Brucellosis in Kazakhstan // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2009. – Vol. 65, №1. – P. 14–20.

267 Espinosa B.J., Chacaltana J., Mulder M., Franco M.P., Blazes D.L., Gilman R.H. Comparison of Culture Techniques at Different Stages of Brucellosis // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2009. – Vol. 80, №4. – P. 625–627.

268 Shemesh A.A., Yagupsky P. Limitations of the Standard Agglutination Test for Detecting Patients with Brucella melitensis Bacteremia // Vector-Borne and Zoonotic Diseases. – 2011. – Vol. 11, №12. – P. 1599–1601.

269 Hasanjani Roushan M.R., Amin M.J., Abdoel T.H., Smits H.L. Application of a User-Friendly Brucella-Specific IgM and IgG Antibody Assay for the Rapid Confirmation of Rose Bengal-Positive Patients in a Hospital in Iran // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 2005. – Vol. 99, №10. – P. 744–750.

270 Fadeel M.A., Hoffmaster A.R., Shi J., Pimentel G., Stoddard R.A. Comparison of Four Commercial IgM and IgG ELISA Kits for Diagnosing Brucellosis // Journal of Medical Microbiology. – 2011. – Vol. 60, №12. – P. 1767–1773.

271 Marei A., Boghdadi G., Abdel-Hamed N., Hessin R., Abdoel T., Smits H. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis in Egypt and Persistence of the Pathogen Following Treatment // Journal of Infection in Developing Countries. – 2011. – Vol. 5, №11. – P. 786–791.

272 Bollow M., Hermann K.G., Biedermann T., Sieper J., Schöntube M., Braun J. Very Early Spondyloarthritis: Where the Inflammation in the Sacroiliac Joints Starts // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2005. – Vol. 64, №11. – P. 1644–1646.

273 Abid H., Chaabouni S., Frikha F., Toumi N., Souissi B., Lahiani D. Contribution of Imaging in the Diagnosis of Infectious Sacroiliitis: About 19 Cases // Pan African Medical Journal. – 2014. – Vol. 17. – P. 171.

274 Tu L., Liu X., Gu W. et al. Imaging-Assisted Diagnosis and Characteristics of Suspected Spinal Brucellosis: A Retrospective Study of 72 Cases // Medical Science Monitor. – 2018. – Vol. 24. – P. 2647–2654.

275 Wu N., Zhang Y., Yu Y.S. Pedro Pons' Sign of Brucellar Spondylitis // Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. – 2020. – Vol. 53.– P. 201.

276 Yang X., Zhang Q., Guo X. Value of Magnetic Resonance Imaging in Brucellar Spondylodiscitis // Radiologia Medica. – 2014. – Vol. 119, №12. – P. 928–933.

277 Gou L., Yang Y., Li J. et al. MRI Findings and Classification of Brucella Spondylitis: A China Multicenter Study // European Journal of Medical Research. – 2024. – Vol. 29, №1.– P. 469.

278 Guo H., Lan S., He Y. et al. Differentiating Brucella Spondylitis from Tuberculous Spondylitis by Conventional MRI and MR T2 Mapping: A Prospective Study // European Journal of Medical Research. – 2021. – Vol. 26, №1.– P. 125.

279 Soares C.N., da Silva M.T., Lima M.A. Neurobrucellosis // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2023. – Vol. 36, №3. – P. 192–197.

280 Qureshi K.A., Parvez A., Fahmy N.A. et al. Brucellosis: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment – A Comprehensive Review // Annals of Medicine. – 2023. – Vol. 55, №1. – P. 29-46.

281 Mahdavi F.S., Abbasi Khoshsirat N., Madanipour A. Lumbosacral Polyradiculitis Associated with Brucellosis // IDCases. – 2021. – Vol. 23.– P. 1028.

282 Ariza J., Pellicer T., Pallarés R. et al. Specific antibody profile in human brucellosis // Clin. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 14, №1. – P. 131–140.

283 Ozturk M., Yavuz F., Altun D. et al. Postpartum Bilateral Sacroiliitis Caused by Brucella Infection // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2015. – Vol. 9, №11. – P. 7–8.

284 Miossec P., Kolls J.K. Targeting IL-17 and Th17 Cells in Chronic Inflammation // Nature Reviews Drug Discovery. – 2012. – Vol. 11. – P. 763–776.

285 Tabarkiewicz J., Pogoda K., Karczmarczyk A. et al. The Role of IL-17 and Th17 Lymphocytes in Autoimmune Diseases // Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. – 2015. – Vol. 63, №6. – P. 435–449.

286 Davydova A., Kurochkina Y., Goncharova V. et al. The Interleukin-17 Cytokine Family: Role in Development and Progression of Spondyloarthritis, Current and Potential Therapeutic Inhibitors // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, №5. – P. 16-20.

287 Smith J.A., Colbert R.A. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis in Spondyloarthritis Pathogenesis: Th17 and Beyond // Arthritis & Rheumatology. – 2014. – Vol. 66, №2. – P. 231–241.

288 Rabbimova N.T. The Role of Cytokine Profile in the Pathogenesis of Chronic Brucellosis: A Review // Экономика и социум. – 2025. – №5(132). – С. 676–678

289 Esalatmanesh R., Sharif M.R., Esalatmanesh K. et al. Evaluation of Serum Interleukin-17 and Transforming Growth Factor-β Levels in Brucellosis Patients Before and After Treatment // Journal of Medical Microbiology and Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 10, №4. – P. 199–203.

290 Ganji A., Mosayebi G., Ghaznavi-Rad E. et. al. Evaluation of Regulatory T Cells in Patients with Acute and Chronic Brucellosis // Reports of Biochemistry and Molecular Biology. – 2017. – Vol. 5, №2. – P. 91–96.

291 Harms J.S., Lasarev M., Warner T. et al. Persistent articular infection and host reactive response contribute to Brucella-induced spondyloarthritis in SKG mice // mBio. – 2025. – Vol. 16, №6. – P. 542.

292 Furst D.E., Louie J.S. Targeting inflammatory pathways in axial spondyloarthritis // Arthritis Research and Therapy. – 2019. – Vol. 21, №1. – P. 135.

293 Zhang J.R., Pang D.D., Tong Q. et. al. Different Modulatory Effects of IL-17, IL-22, and IL-23 on Osteoblast Differentiation // Mediators of Inflammation. – 2017. – Vol. 2. – P. 595.

294 Bozgeyik Z., Ozdemir H., Demirdag K. et. al. Clinical and MRI findings of brucellar spondylodiscitis // European Journal of Radiology. – 2008. – Vol. 67, №1. – P. 153–158.

295 Курманова Г.М., Баратова Г.М., Акешова Н.А., и др. Клиническая характеристика хронического бруцеллеза с тяжелыми полиочаговыми проявлениями // Вестник КазНМУ. – 2016. – №3. – С. 1–10.

296 Morovati S., Bozorgomid A., Mohammadi A. et al. Brucellar arthritis and sacroiliitis: an 8-year retrospective comparative analysis of demographic, clinical, and paraclinical features // Therapeutic Advances in Infectious Disease. – 2024. – Vol. 11. – P. 11-30.

297 Stavropoulos P.G., Soura E., Kanelleas A. et al. Reactive arthritis // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2015. – Vol. 29, №3. – P. 415–424.

298 Lembke S., Macfarlane G.J., Jones G.T. The worldwide prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis // Rheumatology. – 2024. – Vol. 63, №12. – P. 3211–3220.

299 Pennisi M., Perdue J., Roulston T. et al. An overview of reactive arthritis // JAAPA. – 2019. – Vol. 32, №7. – P. 25–28.

300 Kim P.S., Klausmeier T.L., Orr D.P. Reactive arthritis: a review // Journal of Adolescent Health. – 2009. – Vol. 44. – P. 309–315.

301 García-Kutzbach A., Chacón-Súchite J., García-Ferrer H., Iraheta I. Reactive arthritis: update 2018 // Clinical Rheumatology. – 2018. – Vol. 37. – P. 869–874.

302 Al-Tawfiq J.A., AbuKhamsin A. A 24-year study of the epidemiology of human brucellosis in a health-care system in Eastern Saudi Arabia // Journal of Infection and Public Health. – 2009. – Vol. 2, №2. – P. 81–85.

303 Avdikou I., Maipa V., Alamanos Y. Epidemiology of human brucellosis in a defined area of Northwestern Greece // Epidemiology and Infection. – 2005. – Vol. 133, №5. – P. 905–910.

304 Malik G.M. A clinical study of brucellosis in adults in the Asir Region of Southern Saudi Arabia // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 1997. – Vol. 56, №4. – P. 375–377.

305 Young E.J. Brucella species // Principles and Practice of Infectious Diseases / ed. by G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. – 6th ed. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005. – P. 2669–2672

306 Yumuk Z., O'Callaghan D. Brucellosis in Turkey - an overview // International Journal of Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 16, №4. – P. 228–235.

307 Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis // Arthritis & Rheumatism. – 2012. – Vol. 64, №5. – P. 1388–1398.

308 Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et. al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study // Arthritis & Rheumatism. – 2006. – Vol. 54, №8. – P. 2665–2673.

309 Sieper J., Braun J., Kingsley G.H. et. al. Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis // Arthritis & Rheumatism. – 2000. – Vol. 43, №4. – P. 720–734.

310 Centers for Disease Control and Prevention. Brucellosis (Brucella spp.) 2010 Case Definition. – Atlanta, 2010.

311 Каральник Б.В., Денисова Т.Г., Жунусова Г.Б. и др. Эффективность различных реакций определения антител и теста антигенсвязывающих лимфоцитов в диагностике бруцеллеза у людей // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, №4. – С. 567–572.

312 Oztekin O., Calli C., Adibelli Z. et. al. Spondilodiscite brucellare: aspetti in risonanza magnetica con sequenze convenzionali e sequenze pesate in diffusione // Radiologia Medica. – 2010. – Vol. 115, №5. – P. 794–803.

313 Koo M., Yang S.W. Questionnaire use and development in health research // Encyclopedia. – 2025. – Vol. 5, №2. – P. 40-55.

314 Groves R.M., Fowler F.J., Couper M.P. et al. Survey Methodology. – 2nd ed. – Hoboken: Wiley, 2009. – 461 p.

315 Charan J., Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research? // Indian Journal of Psychological Medicine. – 2013. – Vol. 35, №2. – P. 121–126.

316 Hosmer D.W., Lemeshow S., Sturdivant R.X. Model-Building Strategies and Methods for Logistic Regression. Applied Logistic Regression. – 3rd ed. – Hoboken: John Wiley & Sons, 2013. – P. 89–151.

317 Steyerberg E.W. Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating. – 2nd ed. – New York: Springer, 2019. – 581 p.

318 Aggarwal R., Ringold S., Khanna D. et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? // Arthritis Care & Research. – 2015. – Vol. 67, №7. – P. 891–897.

319 Jurik A.G. Diagnostics of Sacroiliac Joint Differentials to Axial Spondyloarthritis Changes by Magnetic Resonance Imaging // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, №3. – P. 1039.

320 Kerami Z., van de Sande M., Fagerli K.M. et al. Sacroiliac damage on MRI in axial spondyloarthritis and chronic back pain, women with postpartum back pain, runners and healthy subjects // RMD Open. – 2025. – Vol. 11, №2. – P. 18-29.

321 Germann C., Kroismayr D., Brunner F. et al. Influence of pregnancy/childbirth on long-term bone marrow edema and subchondral sclerosis of sacroiliac joints // Skeletal Radiology. – 2021. – Vol. 50. – P. 1617–1628.

322 Хайдарова Ю.М., Лесняк О.М., Эрдес Ш.Ф. и др. Спондилоартрит и хронический бруцеллез с поражением опорно-двигательного аппарата: проблемы и возможности дифференциальной диагностики в эндемичном регионе // Научно-практическая ревматология. – 2026. – Т. 64, №1. – С. 77–88.

323 Loubet P., Magnan C., Salipante F. et al. Diagnosis of brucellosis: Combining tests to improve performance // PLoS Neglected Tropical Diseases. – 2024. – Vol. 18, №9. – P. 18-24.

324 Chimenti M.S., Alten R., D'Agostino M.A., et al. Sex-associated and gender-associated differences in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis: Addressing the unmet needs of female patients // RMD Open. – 2021. – Vol. 7, №3. – P. 16-36.

325 Sieper J., Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis // The Lancet. – 2017. – Vol. 390, №100. – P. 73–84.

326 Мамутова А.Е. Созылмалы бруцеллездің клиникалық көріністерінің ауыр металл тұздарымен улану жағдайындағы ерекшеліктері мен емдеу тәсілдері: мед. ғыл. канд. ... дис.: 14.00.10. – Алматы, 2009. – 128 б.

327 Фазылов В.Х., Гилмуллина Ф.С., Загидуллина А.И., Хамидуллина З.Л. Диагностика и лечение хронического бруцеллеза в реальной практике // Практическая медицина. – 2014. – Т. 83, №7. – С. 75–79.

328 López-Medina C., Dougados M., Ruyssen-Witrand A., Moltó A. Evaluation of concomitant peripheral arthritis in patients with recent onset axial spondyloarthritis: 5-year results from the DESIR cohort // Arthritis Research & Therapy. – 2019. – Vol. 21, №1. – P. 139.

329 Çakmak E.T. Acute Monoarthritis of the Wrist due to Brucellosis: A Report of Two Cases // Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi. – 2023. – Vol. 26, №2. – P. 248–252.

330 Elmas A., Ulutaş F. Peripheral Arthritis and Tenosynovitis in a Patient With Brucellosis // Cureus. – 2023. – Vol. 15, №2. – P. 352.

331 Özgül A., Yazicioğlu K., Gündüz Ş., Kalyon T.A., Arpacioğlu O. Acute brucella sacroiliitis: Clinical features // Clinical Rheumatology. – 1998. – Vol. 17, №6. – P. 521–523.

332 Pu Z., Liu Y., Bai M. et al. Association Between Diagnostic Delays and Spinal Involvement in Human Brucellosis: A Retrospective Case-Control Study // Open Forum Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 11, №7. – P. 357.

333 Wahl E.C., Smith D., Sesto M., Boissonnault W. Differential diagnosis of a patient with low back and toe pain // Journal of Manual & Manipulative Therapy. – 2013. – Vol. 21, №2. – P. 81–89.

334 Lim K.B., Kwak Y.G., Kim D.Y. et al. Back Pain Secondary to Brucella Spondylitis in the Lumbar Region // Annals of Rehabilitation Medicine. – 2012. – Vol. 36, №2. – P. 282–286.

335 Yilmaz C., Akar A., Civelek E. et al. Brucellar discitis as a cause of lumbar disc herniation: A case report // Neurologia i Neurochirurgia Polska. – 2010. – Vol. 44, №5. – P. 516–519.

336 Reşorlu H., Saçar S., İnceer B.Ş. et al. Cervical Spondylitis and Epidural Abscess Caused by Brucellosis: a Case Report and Literature Review // Folia Medica. – 2016. – Vol. 58, №4. – P. 289–292.

337 Nas K., Bükte Y., Üstün C. et al. A case of brucellar spondylodiscitis involving the cervical spine // Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation. – 2009. – Vol. 22, №2. – P. 121–123.

338 Healy P.J., Helliwell P.S. Dactylitis: Pathogenesis and clinical considerations // Current Rheumatology Reports. – 2006. – Vol. 8, №5. – P. 338–341.

339 Ozgocmen S., Ardicoglu O., Ozcakar L. Dactylitis in a patient with brucellosis // Journal of Hand Surgery. – 2001. – Vol. 26, №2. – P. 171–172.

340 Batmaz A. A case of brucellosis with simultaneous dactylitis and sacroiliitis // Journal of Medical Cases. – 2012. – Vol. 3, №5. – P. 304–307.

341 Shattuck E.C., Muehlenbein M.P. Towards an integrative picture of human sickness behavior // Brain, Behavior, and Immunity. – 2016. – Vol. 57. – P. 255–262.

342 Khandaker G., Colasanti A., Harrison N. Inflammation, Sickness Behaviour and Depression // Textbook of Immunopsychiatry. – Cambridge: Cambridge University Press, 2021. – P. 109–138.

343 Chmielewski G., Majewski M.S., Kuna J. et al. Fatigue in Inflammatory Joint Diseases // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, №15. – P. 29-37.

344 Berry J.A., Elia C., Saini H.S., Miulli D.E. A review of lumbar radiculopathy, diagnosis, and treatment // Cureus. – 2019. – Vol. 11. – P. 5934.

345 Duruöz M.T., Bodur H., Ataman Ş. et al. Cross-sectional analysis of cardiovascular disease and risk factors in patients with spondyloarthritis: a real-life evidence from BIOSTAR nationwide registry // Rheumatology International. – 2024. – Vol. 44, №4. – P. 631–642.

346 Ozkan Y. Cardiac involvement in ankylosing spondylitis // Journal of Clinical Medicine Research. – 2016. – Vol. 8, №6. – P. 427–430.

347 Lu L.H., Song Y.Q., Wu Q.M. et al. Analysis of electrocardiogram among 108 patients with brucella // International Journal of General Medicine. – 2021. – Vol. 14. – P. 5251–5254.

348 Hassouneh L., Quadri S., Reto P.P. et al. An outbreak of brucellosis: an adult and pediatric case series // Open Forum Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 6, №10. – P. 384.

349 Kokoglu O.F., Hosoglu S., Geyik M.F. et al. Clinical and laboratory features of brucellosis in two university hospitals in Southeast Turkey // Tropical Doctor. – 2006. – Vol. 36, №1. – P. 49–51.

350 Sieper J., Poddubnyy D., Miossec P. The IL-23–IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis // Nature Reviews Rheumatology. – 2019. – Vol. 15, №12. – P. 747–757.

351 Wang J., Lou W., Li Y., Jiang Y., Jiang X., Yang L. Progress in targeted therapy for ankylosing spondylitis: A review // Medicine. – 2024. – Vol. 103, №47. – P. 407.

352 Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2009. – Vol. 68, №2. – P. 1–44.

353 Хайдарова Ю.М., Курманова Г.М., Кулембаева А.Б., Омарова К.С. Поражения опорно-двигательной системы при хроническом бруцеллезе. Результаты собственного исследования // Наука и здравоохранение. – 2023. – Т.25, №6. – С. 103–112.

354 Güler D., Yilmaz E., Pasin Ö., Kılıçoğlu M.S. Exploring the frequency of anemia in patients with Axial Spondyloarthritis: associations with inflammatory markers and response to Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)-α therapy // Peer J. – 2026. – №14. – P. 211.

355 Kroon F.P., van der Burg L.R., Ramiro S. et al. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) for Axial Spondyloarthritis (Ankylosing Spondylitis and

Non-radiographic Axial Spondyloarthritis) // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – №7. – P. 109.

356 Fan M., Liu J., Zhao B. et al. Indirect comparison of NSAIDs for ankylosing spondylitis: network meta-analysis of randomized, double-blinded, controlled trials // Exp. Ther. Med. – 2020. – Vol. 19. – P. 3031–3041.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Алгоритм дифференциальной диагностики раннего спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу

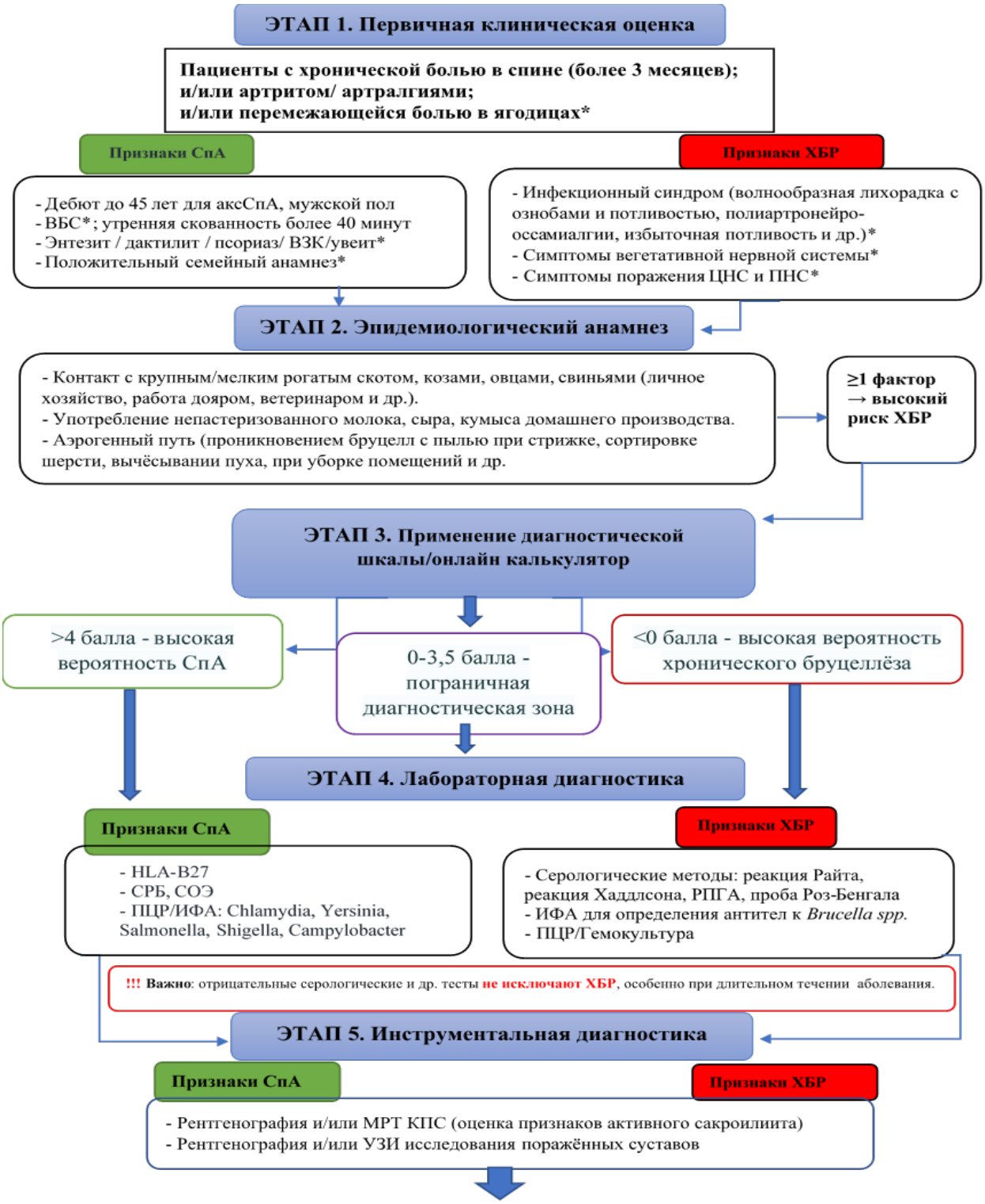
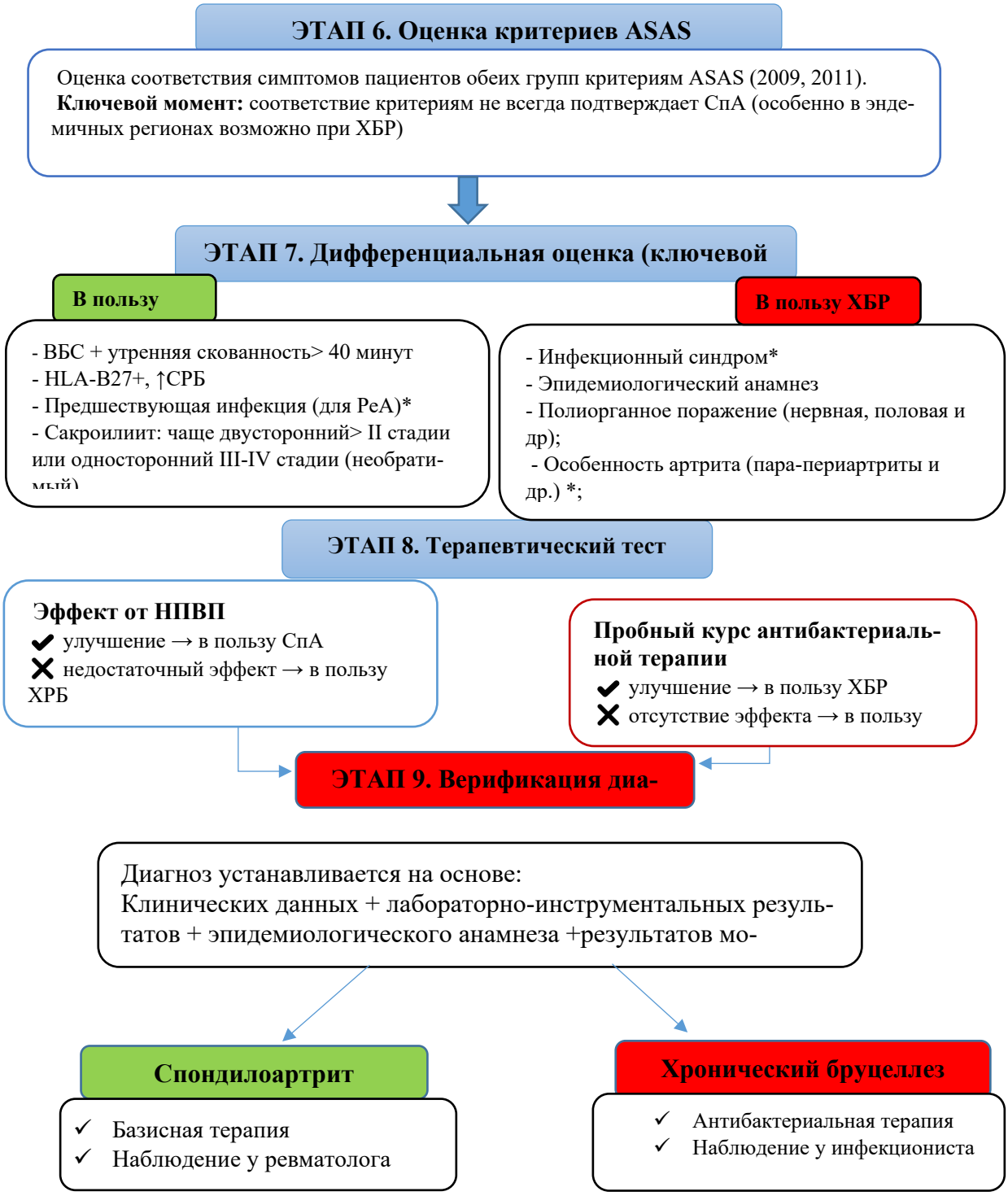


Рисунок А.1 - Дифференциально-диагностический алгоритм раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллезу, лист 1



ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society; СпА - спондилоартрит; аксСпА – аксиальный спондилоартрит; ХБР - хронический бруцеллёз; ВБС - воспалительная боль в спине; НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты; СРБ - С-реактивный белок; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; HLA-B27 - антиген главного комплекса гистосовместимости класса I; ПЦР - полимеразная цепная реакция; ИФА - иммуноферментный анализ; РПГА - реакция пассивной гемагглютинации; МРТ - магнитно-резонансная томография; УЗИ - ультразвуковое исследование; ВЗК - воспалительные заболевания кишечника; ВНС – вегетативная нервная система; ЦНС – центральная нервная система; ПНС – периферическая нервная система

Рисунок А.1, лист 2

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Заключение локального этического комитета

«ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ»
КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ
ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ИННОВАЦИЯЛЫҚ ҚЫЗМЕТ ЖӨНІНДЕГІ ДЕПАРТАМЕНТІ
ЖЕРГІЛІКТІ ЭТИКАЛЫҚ КОМИТЕТ

ЖЭК
ЛЭК

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ»
ДЕПАРТАМЕНТ ПО НАУКЕ И ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ЛОКАЛЬНЫЙ ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ

От 18.05.2026 № 849
На № 849 от 18.05.26.

Заключение Локального Этического комитета

1.	ФИО докторанта	Хайдарова Юлдуз Мадихановна
2.	Специальность (образовательная программа) докторантуры	8D10102– «Медицина»
3.	Период обучения в докторантуре	01.09.2019г- 26.06.2022г
4.	Тема диссертации, дата утверждения	Дифференциальная диагностика раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу, 23.10.2019г
5.	Данные о научных консультантах - Ф.И.О. (при его наличии), должности и места работы, ученые степени, гражданство	Курманова Гаухар Медеубаевна - д.м.н., профессор, заведующей кафедры общей врачебной практики ВШМ факультета медицины и здравоохранения КазНУ имени Аль-Фараби **Гражданство:** Республика Казахстан Лесняк Ольга Михайловна – д.м.н., профессор, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Минздрава России. **Гражданство:** Российская Федерация
6.	Объекты исследования	Пациенты с достоверным диагнозом «Спондилоартрит» и «Хронический бруцеллез» поражением опорно-двигательного аппарата.
7.	Нарушения в процессе планирования, оценки, отбора и проведения научных исследований	Не выявлены
8.	Нарушения в процессе распространения результатов научных исследований	Не выявлены
9.	Каким образом проводилась защита прав, безопасности и благополучия объектов исследования (в случае наличия объектов живой природы и среды обитания)?	Соблюдается конфиденциальность и анонимность данных. Обсервационный дизайн исследования минимизирует риски для участников исследования. Участие добровольное
10	Отсутствие или наличие фактов использования технологий искусственного интеллекта при подготовке диссертационного исследования	Факты использования технологий искусственного интеллекта при подготовке диссертационного исследования отсутствуют.
11	Номер одобрения	IRB – A091
12	Дата одобрения исследования	28.05.2020 (продлено до 20.05.2027)
13	Дата выдачи заключения для защиты	14.05.2026

Председатель ЛЭК _____ Усатаева Г.М.

Секретарь ЛЭК _____ Мадиев С.С.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Форма информированного согласия

Название проекта: «Дифференциально-диагностика раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичной зоны по бруцеллезу**»**

Дата:
Поставьте свои инициалы в каждой ячейке и свою подпись внизу

Таблица В.1

1. Я подтверждаю, что я прочла (или мне прочитали) и понял (а) «Информационный листок пациента» (версия XX, дата XX) для вышеуказанного исследования ……..	☐
2. Я подтверждаю, что мне была предоставлена возможность проанализировать информацию и задать вопросы и что я получила удовлетворительные ответы на эти вопросы.	☐
3. Я понимаю, что мое участие является добровольным и что я могу отказаться от участия в любое время без объяснения причин и это не повлияет на мое лечение или законные права.	☐
4. Я понимаю, что соответствующие разделы любых моих медицинских записей будут просматривать уполномоченные представители (НАИМЕНОВАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ) или регулирующих органов. Мне была предоставлена гарантия сохранения конфиденциальности информации, представленной в этих записях. Я даю этим лицам разрешение на доступ к моим записям.	☐
5. Я даю согласие на сохранение моих данных в случае моего отказа от дальнейшего участия в исследовании.	☐
6. Я даю согласие на участие в данном исследовании.	☐

Подпись или знак согласия

ФИО исследуемого: **Дата** **Подпись**

Подпись свидетеля или опекуна (если респондент не в состоянии читать или писать).
Пациент(ка) не в состоянии поставить свою подпись, и я в качестве свидетеля подтверждаю, что пациентке была предоставлена вся информация об исследовании на его (ее) вопросы были получены ответы, и он (а) в устной форме и на добровольной основе дал (а) согласие принять участие в исследовании.

Имя свидетеля: **Дата** **Подпись**

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Авторское свидетельство



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2026 жылғы «3» сәуір № 69550

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ХАЙДАРОВА ЮЛДУЗ МАДИХАНОВНА

Авторлық құқық объектісі: әдеби туынды

Объектінің атауы: Алгоритм дифференциальной диагностики раннего спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу/ Бруцеллез эндемиялық аймақтарда ерте спондилоартриттің дифференциалды диагностикасының алгоритмі

Объектіні жасаған күні: 29.03.2026

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

С. Ахметов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2026 жылғы «12» мамыр № 71710

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ХАЙДАРОВА ЮЛДУЗ МАДИХАНОВНА

Авторлық құқық объектісі: **әдеби туынды**

Объектінің атауы: **Дифференциально-диагностическая шкала для диагностики спондилоартритов и хронического бруцеллёза/Спондилоартриттер мен созылмалы бруцеллёзді диагностикалауға арналған дифференциалды-диагностикалық шкала**

Объектіні жасаған күні: **01.05.2026**

ҚР «Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК
РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» РМК

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

С. Ахметов

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2026 жылғы «3» сәуір № 69551

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ХАЙДАРОВА ЮЛДУЗ МАДИХАНОВНА

Авторлық құқық объектісі: **әдеби туынды**

Объектінің атауы: **Анкетирование для оценки осведомлённости врачей о трудностях дифференциальной диагностики раннего спондилоартрита в эндемичной зоне по бруцеллёзу / Бруцеллез бойынша эндемиялық аймақта ерте спондилоартриттің дифференциалды диагностикасының қиындықтары туралы дәрігерлердің хабардарлығын бағалауға арналған сауалнама.**

Объектіні жасаған күні: **08.08.2021**

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

С. Ахметов

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Акт о внедрении

УТВЕРЖДАЮ
КГП на ПХВ «Городская поликлиника №5» УОЗ г. Алматы
Директор Омарова К.С.
исходящий № 0542 от « 19 » мая 2026г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ
результатов диссертационной работы Хайдаровой Юлдуз Мадихановны
«Дифференциальная диагностика раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу»
в практическую деятельность КГП на ПХВ «Городская поликлиника №5» УОЗ г. Алматы

Настоящий акт составлен о том, что результаты диссертационной работы Хайдаровой Ю.М. на тему «Дифференциальная диагностика раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу» внедрены в практическую деятельность КГП на ПХВ «Городская поликлиника №5» УОЗ г. Алматы.

В практической деятельности используются разработанные автором:

- алгоритм ранней дифференциальной диагностики спондилоартрита и хронического бруцеллёза;
- дифференциально-диагностическая шкала оценки вероятности спондилоартрита;

онлайн-калькулятор для практического применения диагностической модели (**ссылка на онлайн калькулятор:** https://rheumatologist.site-expert.kz/calc/).

Разработанный алгоритм основан на комплексной оценке клинических проявлений, эпидемиологического анамнеза, лабораторных и инструментальных данных пациентов с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата и хронической болью в спине.

Применение диагностической шкалы позволяет повысить объективность клинической оценки, улучшить раннее выявление спондилоартрита, оптимизировать дифференциальную диагностику между спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом, а также снизить риск диагностических ошибок в условиях эндемичности по бруцеллёзу.

Внедрение результатов исследования способствует совершенствованию маршрутизации пациентов, своевременному направлению к профильным специалистам и более раннему назначению патогенетической терапии.

Использование разработанных инструментов в практической деятельности способствует повышению качества оказания медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата и повышению эффективности диагностического процесса.

Директор КГП на ПХВ
«Городская поликлиника №5»

м.п.

ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ

МЕДИЦИНА ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ФАКУЛЬТЕТІ

ФАКУЛЬТЕТ МЕДИЦИНЫ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

050040, Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы, 71.
Тел. +7 (727) 2211612. Телефакс +7 (727) 3773453.

050040, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 71.
Тел.: +7 (727) 2211612. Телефакс: +7 (727) 3773453.

20 25 жыл "12" 08

№ 111

А К Т

Внедрения результатов научно-исследовательской работы

в образовательный процесс

факультет медицины и здравоохранения КазНУ им аль Фараби

Наименование: **Факторы риска развития сепсиса у соматических пациентов**
Работа включена из инициативной НТП «Дифференциальная диагностика раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу
Руководитель: Курманова д.м.н., профессор, зав кафедрой ОВП
Форма внедрения Комплект тестовых заданий - ТБЛ, сценарий медицинской симуляции для ОСКЭ
Ответственный за внедрение и исполнитель: Хайдарова Ю.М.
Ст. преподаватель кафедры Внутренней медицины
Эффективность внедрения: Освоение обучающими клинических проявлений, диагностики, особенности в условиях эндемичной зоны, факторов риска, особенностей течения спондилитов, дифференциальная диагностика хронического бруцеллеза и серонегативных спондилоартритов, лечение пациентов, особенности биологической терапии; перспективы иммунной диагностики.
Сроки внедрения 2025-26 г.

Председатель комиссии — Тургумбаева А.А. – Зам. декана по НИР и МС

Члены комиссии — Бимурзаева Ф.А. – Зам. декана по УМР

Курманова Г.М. – Председатель Академического комитета по качеству преподавания и обучения факультета МиЗ

012664

ЖАУАПКЕРШІЛІГІ ШЕКТЕУЛІ СЕРІКТЕСТІК
«АСМЕД Тургут Озала»

asmed
емханалар · поликлиники

ТОВАРИЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
«АСМЕД Тургут Озала»

Республика Казахстан город Алматы, ул. Мынбаева, 104 Регистратура +7 701 102 87 98 БИН 020940005809

УТВЕРЖДАЮ
ТОО «АСМЕД Тургут Озала »
Генеральный директор Жаксыбай Р.
исходящий №147 от «20» мая 2026г

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

результатов диссертационной работы Хайдаровой Юлдуз Мадихановны «Дифференциальная диагностика раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу» в практическую деятельность

Настоящий акт составлен о том, что результаты диссертационной работы Хайдаровой Ю.М. внедрены в практическую деятельность ТОО «АСМЕД Тургут Озала »

В практической работе используется разработанный **автором алгоритм ранней дифференциальной диагностики** спондилоартрита и хронического бруцеллёза, основанный на комплексной оценке клинических, лабораторных, инструментальных и эпидемиологических данных пациентов.

Также внедрена **дифференциально-диагностическая шкала,** позволяющая оценивать вероятность спондилоартрита у пациентов с хронической болью в спине и поражением опорно-двигательного аппарата.

В практической деятельности используются разработанные автором диффенциально-диагностический **онлайн-калькулятор для практического применения** диагностической модели (**ссылка на онлайн калькулятор:** https://rheumatologist.site-expert.kz/calc/).

Применение разработанных инструментов способствует повышению точности дифференциальной диагностики, снижению частоты диагностических ошибок, оптимизации маршрутизации пациентов и своевременному назначению профильной терапии.

Ожидаемыми результатами внедрения являются повышение качества медицинской помощи, сокращение сроков установления диагноза и повышение эффективности работы медицинского персонала.

Сроки внедрения: 2026-2027 гг.

Генеральный директор **Жаксыбай Р.**

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ЖАМ. ОБЛ. ТАРАЗ Қ.
"JANUIA medical center"
ЖАУАПКЕРШІЛІГІ ШЕКТЕУЛІ СЕРІКТЕСТІГІ
ШЫҒЫС № 01-5-991
21 05 2026Ж.

УТВЕРЖДАЮ_____
ТОО « JANUIA medical center »
Главный врач Узденбаева Б.Б.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ
результатов диссертационной работы Хайдаровой Юлдуз Мадихановны
«Дифференциальная диагностика раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу»
в практическую деятельность

Настоящий акт составлен о том, что результаты диссертационной работы Хайдаровой Ю.М. внедрены в практическую деятельность **ТОО « JANUIA medical center »**

Разработанный алгоритм основан на комплексной оценке клинических, лабораторных, эпидемиологических и инструментальных данных пациентов с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Алгоритм предусматривает поэтапную оценку жалоб, клинических синдромов, эпидемиологического анамнеза и результатов дополнительных методов исследования для повышения точности дифференциальной диагностики между спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом.

В практической деятельности используется разработанная автором **дифференциально-диагностическая шкала,** позволяющая количественно оценивать вероятность спондилоартрита у пациентов с хронической болью в спине и суставным синдромом. Использование шкалы способствует повышению объективности клинической оценки и оптимизации диагностического процесса.

В практическую работу также внедрён **онлайн-калькулятор,** созданный на основе разработанной диагностической модели. Онлайн-калькулятор обеспечивает удобство применения шкалы в ежедневной клинической практике, автоматизирует расчёт диагностических баллов и облегчает интерпретацию результатов. Для удобства пользователей предусмотрена возможность выбора языка интерфейса.

Применение разработанного алгоритма и диагностической шкалы способствует более раннему выявлению пациентов со спондилоартритом, своевременному направлению к профильным специалистам и повышению эффективности лечебно-диагностического процесса.

Ожидаемые результаты внедрения включают: повышение диагностической точности, сокращение сроков установления диагноза, снижение частоты диагностических ошибок, улучшение междисциплинарного взаимодействия специалистов, повышение качества медицинской помощи пациентам с хронической болью в спине и суставным синдромом.

Срок внедрения: 2026- 2027 гг.

Главный врач ТОО « JANUIA medical center».

Узденбаева Б.Б. _____ КЕНСЕ

ШЖҚ «Қалалық ревматология орталығы» КМК

«УТВЕРЖДАЮ»
КГП на ПХВ Городской ревматологический центр УОЗ г.Алматы
_____А.Б. Кулембаева
«__» октября 2026г

Исх. номер 415/001-04

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

Результатов диссертационной работы Хайдаровой Ю.М. «Дифференциальная диагностика раннего серонегативного спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу» в практическую деятельность КГП на ПХВ «Городской ревматологический центр» УОЗ г.Алматы (далее-ГРЦ).

Настоящий акт составлен о том, что в практическую деятельность врачей ревматологов ГРЦ внедрены результаты научного исследования, изложенные в диссертационной работе Хайдаровой Ю.М. «Алгоритм ранней дифференциальной диагностики спондилоартрита в условиях эндемичности по бруцеллёзу», Дифференциально-диагностическая шкала спондилоартрита и хронического бруцеллеза, дифференциально-диагностический онлайн калькулятор (**ссылка на онлайн калькулятор:** https://rheumatologist.site-expert.kz/calc/)

В рамках внедрения используется разработанный автором **диагностический алгоритм**, основанный на комплексной оценке клинических проявлений, лабораторных показателей, эпидемиологического анамнеза и данных инструментальных методов исследования.

В практической работе применяется разработанная в диссертационном исследовании **дифференциально-диагностическая шкала,** позволяющая количественно оценивать вероятность спондилоартрита у пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата и хронической болью в спине. Использование шкалы позволяет повысить объективность клинической оценки, оптимизировать диагностический процесс и сократить сроки постановки диагноза.

Внедрение результатов исследования направлено на совершенствование ранней диагностики воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, повышение точности дифференциальной диагностики между спондилоартритом и хроническим бруцеллёзом, снижение частоты диагностических ошибок и оптимизацию маршрутизации пациентов. Применение разработанного алгоритма в практической деятельности позволяет улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с хронической болью в спине, ускорить направление пациентов к профильным специалистам и обеспечить более своевременное назначение патогенетической терапии.

Внедрение позволило повышение диагностической точности при обследовании пациентов с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата, сокращение сроков установления диагноза, улучшение клинических исходов лечения и повышение эффективности работы медицинского персонала.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Методические рекомендации для врачей



Рисунок Е.1

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Анкетирование для оценки осведомлённости врачей о трудностях дифференциальной диагностики раннего спондилоартрита в эндемичной зоне по бруцеллёзу

Вопросы для анкетирования.

1. Вы с какого города?

A) Алматы
B) Шымкент
C) Нурсултан
D) Караганда
E) Семей
F) Актобе
G) Другой город РК
H) Другая страна

2. Ваша специализация

A) Терапевт
B) Ревматолог
C) Инфекционист
D) Резиденты
E) Другое

3. Опыт работы в сфере медицины

A) До 3 лет
B) От 3-5 лет
C) От 5-10 лет
D) Больше 10 лет

4. Как часто вы в своей практике встречаете пациентов с симптомами серонегативного спондилоартрита (ССпА) (реактивный артрит, болезнь Бехтерева, псориатический артрит, суставной синдром при воспалительной болезни кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит))?

A) 1-3 пациента в неделю
B) 5-10 пациентов неделю
C) 1-3 пациентов месяц
D) Не встречал/а никогда

5. Как часто вы в своей практике встречаете пациентов с симптомами хронического бруцеллеза?

A) 1-3 пациента в неделю
B) 5-10 пациентов неделю
C) 1-3 пациентов месяц
D) Не встречал/а никогда

6. Какие **клинические проявления** характерны **только** для аксиального спондилоартрита согласно критериям ASAS? (выберите 4 ответа)

a) Артрит
b) Боль в спине
c) +Энтезит
d) +Псориаз
e) +Дактилит
f) +Утренняя скованность больше 1 часа
g) Позитивность по HLA B27

h) Поражение органов зрение

7. Выберите клинические симптомы, характерные **только** для хронического бруцеллеза, согласно стандартному определению случае бруцеллеза:

A) +Волнообразная лихорадка,
B) +Лимфоаденопатия,
C) +Полиартронейромиалгии,
D) Периферический артрит
E) Увеит
F) Потеря аппетита

8. Выберите клинические симптомы, встречающиеся и у пациентов с хроническим бруцеллезом и для СпА (выберите 4 ответа)

A) Лимфоаденопатия
B) Полиартронейромиалгии
C) +Боль в спине
D) Бурсит
E) +Артрит
F) +Сакроилеит
G) +Поражение органов зрение

9. Какие вариации поражения костно-суставной системы могут встречаться у пациентов с хроническим бруцеллезом? (выберите 4 ответа)

A) +Артрит (моно/олиго/поли)
B) Синовит
C) +Бурсит
D) +Тендовагинит
E) Утренняя скованность больше 1 часа
F) +Вторичный остеоартроз

10. Мужчина 33 лет обратился к врачу с жалобами на боли в нижней части

спины по утрам, усиливающиеся ночью и в покое, боли, припухлость и скованность по утрам около 40 минут в мелких суставах кистей рук, выраженная ночная потливость. Со слов пациента похудел на 8 кг за 2 месяца. Объективно: гипергидроз ладоней. Акт сжатия кистей рук неполное, симптом бокового сжатия положительный.

Какой диагноз необходимо исключить у данного пациента?

A) Серонегативный спондилоартрит
B) Периферический спондилоартрит
C) Хронический бруцеллез
D) +И хронический бруцеллез и Серонегативный спондилоартрит
E) Ревматоидный артрит
F) И Ревматоидный артрит, и ХБР

11. Может ли ОДИН и ТОТ ЖЕ ПАЦИЕНТ одновременно заболеть и ССпА и хроническим бруцеллезом?

A) +Да может
B) Нет не может

12. Сталкивались ли с проблемой дифференциальной диагностики пациентов с ранним серонегативным спондилитом в реальной клинической практике?

a) Да, всегда сталкиваюсь
b) Нет, не сталкивалась/ся
c) Не думаю, что есть такая проблема

13. Какое утверждение по вашему мнению наиболее правильное (один ответ): A-1, B-2, C-3

A) Носительство антигена HLA B27 характерно **только** для пациентов с серонегативным спондилоартритом –

B) +У пациентов с хроническим бруцеллезом могут положительный результат на антиген HLA B27, но не носит диагностическую ценность

C) У пациентов с бруцеллез никогда не встречается позитивность по антигену HLA B27

14. По вашему мнению, в чем трудность диагностики хронического бруцеллеза? A-1, B-2, C-3, D-4, 5-все правильные; 6 -два правильных ответа; 0- пустые

A) +Ненадежность серологических анализов

B) +Полиморфизм клинических проявлении

C) +Преобладание очаговой симптоматики над симптомами интоксикации

D) Нет трудности в диагностике данной патологии

15. Какой процент положительных результатов анализа методом ИФА для выявления бруцелл встречается у пациентов с хроническим бруцеллезом? (один ответ)

A) 95-100%

B) 15-20%

C) 70-80%

D) +40-50%

E) 2-5%

16. Почему у пациентов с хроническим бруцеллезом ИФА на бруцеллез чаще бывает отрицательным? (выберите 3 ответа): 1- 1правильный ответ; 2- 2 ответа правильный; 3- все ответы правильный; 0-нет правильного ответа; 5- пустые

A) +Иммунный ответ при бруцеллезе по Т клеточного типу

B) Иммунный ответ при бруцеллезе по гуморальному типу

C) Бруцелла внутриклеточный возбудитель и это затрудняет выработку антител

D) +Имеет место быть «феномен ускользания» от иммунной системы

E) +Антитела к бруцеллезу не играют защитную роль и выступает как «свидетель иммунитета»

F) Цитотоксический эффект бруцеллы по отношению к В лимфоцитам.

17. Какое утверждение по вашему мнению наиболее правильное (один ответ)

A) Бруцеллез встречается только у сельских жителей

B) Бруцеллезом могут заболеть только чабаны, работники скотобойни и ветеринары

C) +Бруцеллез встречается и у городских жителей

D) Городские жители и люди, не работающие скотом, никогда не болеют бруцеллезом

18. Как вы думаете, можно ли поставить диагноз «Хронический бруцеллез» на основании жалоб и клинических данных, при наличии эпиданамнеза и начать лечение, если все виды анализов на бруцеллез отрицательный? (один ответ)

A) Нет, конечно

B) +Да нужно

C) Лучше не надо

19. Поражаются ли органы зрения у пациентов с хроническим бруцеллезом

A) +Да поражается

B) Нет не поражается

C) Не знаю

20. Представьте клинический случай: у вашего пациента есть патология глаз и у него на МРТ был выявлен острый двухсторонний сакроилеит. Наличие данных признаков можно интерпретировать в пользу: (выберите 3 ответа): 1- 1правильный ответ; 2- 2 ответа правильный; 3- все ответы правильный; 0-нет правильного ответа; 5- пустые

A) +Ранний аксиальный спондилоартрит

B) +Бруцеллезный спондилит

C) +Реактивный артрит

D) Туберкулезный спондилит

E) Воспалительный процесс в малом тазу