

Серии научно-практических рецензируемых журналов

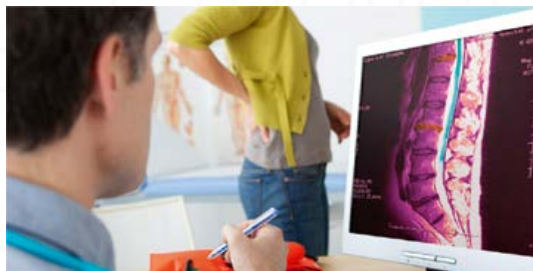
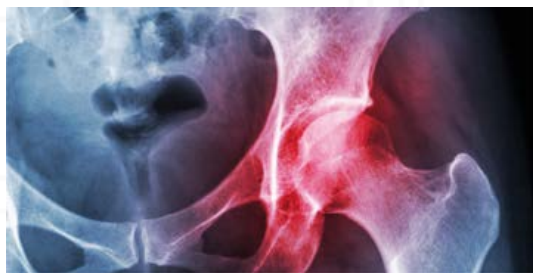


Медицинский алфавит

№ 31 / 2020

Rheumatology
in general medical practiceMEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

РЕВМАТОЛОГИЯ в общей врачебной практике (2)



- Современная диагностика и терапия воспалительных заболеваний позвоночника и суставов
 - спондилоартрита
 - ревматоидного артрита
 - псориатического артрита
 - остеоартрита
- Системные заболевания соединительной ткани
- Болезни внесуставных мягких тканей
- Лечебная физкультура и физиотерапия в комплексном лечении ревматологических заболеваний

ОСТЕОСТАТИКС^{1,2}

золедроновая кислота 5 мг

СТАРТ НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

ОСТЕОПОРОЗА

ХРУП КРЕПКОСТЬ



- **НАДЕЖНЫЙ КОНТРОЛЬ
ОСТЕОПОРОЗА:**
высокая антирезорбтивная
активность
- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:**
1 инфузия в год

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости)
- Профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости
- Остеопороз у мужчин
- Профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов
- Профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией)
- Костная болезнь Педжета

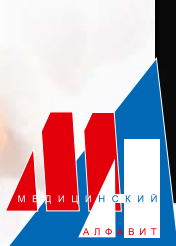


ООО «Фарм-Синтез»

249010, Калужская область,
г. Боровск, ул. Московская, д.30,
Тел.: (4842) 92-24-10

1 Регистрационное удостоверение №ЛП-005585

2 Информация для специалистов здравоохранения



Серии журналов для специалистов
Серия «Ревматология в общей врачебной
практике» (2)

МА №31 (445)

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com

Издатель: издательство медицинской
литературы ООО «Альфамед»
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес: 129515, г. Москва, а/я 94
Адрес редакции: 129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, оф. 804 А, Б

Главный редактор журнала
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала
«Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амходова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Шербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель проекта
«Ревматология в общей врачебной практике»
С. В. Фомина, medalfavit@inbox.ru, (495) 221-76-48
Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистиче-
ской правки текста без дополнительных согласований с авто-
рами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения
авторов опубликованных материалов. Редакция не несет
ответственности за последствия, связанные с неправильным
использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати
теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.
Рег. номер ПИ 77-11514 от 04.01.2002.
Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал МА обязательна. За
содержание рекламы ответственность несет рекламо-
датель. За достоверность сведений, изложенных в статье,
ответственность несет автор.

Подписан в печать 20 декабря 2020 года.

Для подписки по каталогу агентства «Роспечать»
индекс 36228. «Медицинский алфавит» (комплект)

Содержание

- 5 **Фенотипические варианты композиционного состава тела при ревматоидном артрите**
О. В. Добровольская, О. А. Никитинская, А. О. Ефремова, Н. В. Демин, Н. В. Торопцова, А. Ю. Феклистов
 - 9 **Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни)**
А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина, А. Л. Емельянова, И. В. Лекарева
 - 16 **Мультиплексный анализ лабораторных биомаркеров в оценке эффективности тоцилизумаба при лечении ревматоидного артрита**
А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Г. В. Лукина
 - 21 **Ингибиторы янус-киназ и инфекции у больных ревматологического профиля**
Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, Г. М. Тарасова, М. М. Баранова
 - 27 **Интерстициальное поражение легких при полимиозите и дерматомиозите (клинический случай)**
Л. П. Евстигнеева, Е. Ю. Ган, Т. В. Баркан
 - 34 **Болезнь Бехчета (клинический случай)**
Е. А. Бондаренко, Е. Г. Черкесова, Л. Н. Шилова, С. Л. Болотова
 - 38 **Клинические ассоциации псориаза, фибромиалгии и энтезиально-синовияльного воспаления**
О. А. Прутуло, А. А. Петров, А. В. Петров
 - 43 **Актуальные вопросы периоперационного ведения пациентов с ревматоидным артритом при эндопротезировании крупных суставов в условиях ортопедического отделения (обзор литературы)**
Д. В. Волченко, И. Ф. Ахтямов, А. Ю. Терсков, С. А. Лапшина, О. А. Созонов, М. Н. Величко, Е. Я. Шпиз
 - 48 **Подписка**
- ## Contents
- 5 **Body composition phenotypes in rheumatoid arthritis**
O. V. Dobrovolskaya, O. A. Nikitinskaya, A. O. Efremova, N. V. Dyomin, N. V. Toroptsova, A. Yu. Feklistov
 - 9 **Review of current recommendations for diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever (periodic disease)**
A. R. Babaeva, E. V. Kalinina, A. L. Emelyanova, E. V. Lekareva
 - 16 **Multiplex analysis of laboratory biomarkers in assessing effectiveness of tocilizumab in treatment of rheumatoid arthritis**
A. A. Novikov, E. N. Alexandrova, G. V. Lukina
 - 21 **Inhibitors of janus kinases and infection in patients of rheumatologic profile**
B. S. Belov, N. V. Muravyova, G. M. Tarasova, M. M. Baranova
 - 27 **Interstitial lung injury in polymyositis and dermatomyositis (clinical case)**
L. P. Evstigneeva, E. Yu. Gan, T. V. Barkan
 - 34 **Behcet's disease (clinical case)**
E. A. Bondarenko, E. G. Cherkesova, L. N. Shilova, S. L. Bolotova
 - 38 **Clinical associations of psoriasis, fibromyalgia, and enthesial-synovial inflammation**
O. A. Pritulo, A. A. Petrov, A. V. Petrov
 - 43 **Topical issues of perioperative management of patients with rheumatoid arthritis during arthroplasty of large joints in conditions of orthopedic department (literature review)**
D. V. Volchenko, I. F. Akhtyamov, A. Yu. Terskov, S. A. Lapshina, O. A. Sozonov, M. N. Velichko, E. Ya. Schpiz
 - 48 **Subscription**

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия

**Главный редактор серии
«Ревматология в общей врачебной практике»**

Бабаева Аида Руфатовна (Волгоград),
д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской
терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский
государственный медицинский университет»
Минздрава России, гл. внештатный специалист-
ревматолог Южного федерального округа

Дубиков Александр Иванович (Владивосток),
д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской
терапии и пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
гл. внештатный ревматолог Департамента
здравоохранения Приморского края

Лукина Галина Викторовна (Москва),
д.м.н., проф. ГБУЗ «Московский клинический
научно-практический центр имени А.С. Логинова
Департамента здравоохранения Москвы»,
зав. научно-исследовательским отделом
ревматологии, рук. Московского городского
ревматологического центра

Полунина Ольга Сергеевна (Астрахань),
д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней
педиатрического факультета
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Торопцова Наталья Владимировна (Москва),
д.м.н., зав. лабораторией по остеопорозу
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
ревматологии имени В.А. Насоновой»

Editorial Board

Editor-in-Chief

Babaeva A. R.
MD, DMSci, professor
Volgograd State Medical University, chief
supernumerary rheumatologist of the Southern
Federal District, Volgograd

Dubikov A. I.
MD, DMSci, professor
Pacific State Medical University, chief
supernumerary rheumatologist of the Primorsky
Krai Health Department, Vladivostok

Lukina G. V.
MD, DMSci, professor
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center,
head of Moscow City Rheumatology Centre,
Moscow

Polunina O. S.
MD, DMSci, professor
Astrakhan State Medical University, Astrakhan

Toroptsova N. V.
MD, DMSci
V.A. Nasonova Research Institute
of Rheumatology, Moscow

Журнал «**Медицинский алфавит**» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., следует оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С., Кострюкова И.В., Емельянова А.Л. Патогенетические и клинические аспекты блокады интерлейкина 17 при спондилоартритах. *Медицинский алфавит*. 2020; (15): 5–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-5-9>

For citation: Babaeva A. R., Kalinina E. V., Zvonorenko M. S., Kostryukova I. V., Emelyanova A. L. Pathogenetic and clinical aspects of interleukin 17 blockade in spondylitis. *Medical alphabet*. 2020; (15): 5–9. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-5-9>

Фенотипические варианты композиционного состава тела при ревматоидном артрите

О. В. Добровольская, к.м.н., н.с. лаборатории
О. А. Никитинская, к.м.н., с.н.с. лаборатории
А. О. Ефремова, м.н.с. лаборатории
Н. В. Демин, м.н.с. лаборатории
Н. В. Торопцова, д.м.н., зав. лабораторией
А. Ю. Феклисов, м.н.с. лаборатории

Лаборатория остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

Body composition phenotypes in rheumatoid arthritis

O. V. Dobrovolskaya, O. A. Nikitinskaya, A. O. Efremova, N. V. Dyomin, N. V. Toroptsova, A. Yu. Feklistov
V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia



О. В. Добровольская



О. А. Никитинская



Н. В. Демин



Н. В. Торопцова

Резюме

Цель исследования. Изучить варианты фенотипов композиционного состава тела и установить частоту остеопороза (ОП), саркопении (СП) и ожирения у женщин с РА в постменопаузе. **Материал и методы.** В исследование были включены 99 женщин в возрасте от 40 до 75 лет в постменопаузе с достоверным РА. Проводились анкетирование, антропометрические измерения, определение силы мышц, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия всего тела и отдельных локализаций. **Результаты.** Частота ОП составила 31,3%, а достоверной СП – 21,2%. Остеопенический фенотип встречался у 14,1%, остеосаркопении – у 6,1%, саркопеническое ожирение, остеосаркопеническое ожирение и изолированное ожирение – у 70,7% пациентов. Здоровый фенотип был диагностирован лишь у 7,1% женщин. **Заключение.** У пациентов с РА преобладали комбинированные варианты патологических фенотипов состава тела, при этом наиболее часто встречались фенотипы с ожирением, диагностированным денситометрически.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеопороз, саркопения, ожирение, минеральная плотность кости, денситометрия, композиционный состав тела.

Summary

Objective. To study body composition phenotypes, the frequency of osteoporosis (OP), sarcopenia (SP), and obesity in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA). **Material and methods.** 99 women (aged 40–75 years) with RA were enrolled in the study. All patients were interviewed using a special questionnaire. Anthropometric measurements and muscle strength determination were also performed. Bone mineral density and body composition were assessed with dual energy X-ray absorptiometry. **Results.** The frequency of OP was 31.3% and the confirmed SP was 21.2%. Isolated osteopenic phenotype was found in 14.1%, osteosarcopenia – in 6.1%, isolated sarcopenic phenotype – in 2.0%, and phenotypes with obesity (osteopenic obesity, osteosarcopenic obesity and isolated obesity) – in 70.7% of patients. Only 7.1% of women had healthy phenotype. **Conclusion.** Patients with RA had combined phenotypes of body composition more often than isolated ones. Phenotypes with obesity determined by densitometry were the most common.

Key words: rheumatoid arthritis, osteoporosis, sarcopenia, obesity bone mineral density, dual energy X-ray absorptiometry, body composition.

Для ревматоидного артрита (РА), относящегося к хроническим воспалительным аутоиммунным заболеваниям, характерны как необратимое патогенетически обусловленное повреждение суставов, так и поражения костей и мышц, проявляющиеся остеопорозом (ОП) и саркопенией (СП). Оба этих состояния при РА могут быть самостоятельными заболеваниями (постменопаузальный ОП, старческая СП), а также являться осложнениями РА и его терапии (глюкокортикоидный ОП, ОП на фоне хронического воспаления, вторичная СП). РА и прием глюкокортикоидных препаратов являются доказанными самостоятельными факторами риска возникновения

переломов, что позволило включить их в алгоритм расчета 10-летней вероятности остеопоротических переломов FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) [1]. Воспалительные цитокины, увеличение продукции которых характерно для патогенеза РА, также могут способствовать развитию СП [2]. Таким образом, возникает порочный круг, связанный с тем, что потеря мышечной массы и слабость мышц, характерные для СП, могут усугублять потерю двигательной активности больными РА, что также отрицательно влияет на костную ткань. Для больных РА, по сравнению с лицами без РЗ, характерно увеличение количества жировой ткани на фоне низкой мышечной массы, что приводит

к отсутствию изменений индекса массы тела (ИМТ) [3]. Указанные изменения особенно значимы у женщин в постменопаузе, когда имеется один из наиболее мощных конституциональных факторов, способствующих прогрессирующему снижению костной массы.

Цель исследования: изучить варианты фенотипов композиционного состава тела и установить частоту ОП, СП и ожирения у женщин с РА в постменопаузе.

Материал и методы

В исследование включены 99 женщин в возрасте от 40 до 75 лет в постменопаузе с достоверным РА, диа-

Таблица 1
Характеристика больных РА

Параметр	N = 99
Возраст, лет	61 [55; 66]*
Возраст наступления менопаузы, лет	50 [46; 52]*
Длительность постменопаузы, лет	12 [6; 18]*
Длительность РА, лет	8 [4; 14]*
Низкоэнергетические переломы в анамнезе, n (%)	26 (26,3)
СОЭ, мм/ч	22 [14; 38]*
СРБ, г/л	6,75 [1,75; 20,30]*
Индекс DAS 28	5,2 [4,5; 5,7]*
Прием ГК на момент исследования или в анамнезе, n (%)	53 (53,5)
Кумулятивная доза ГК, мг (в преднизолоновом эквиваленте)	7175,0 [3437,5; 16462,5]*
Прием базисных противовоспалительных препаратов, n (%)	73 (73,7)
Терапия генно-инженерными биологическими препаратами, n (%)	25 (25,3)

Примечание: * – Ме [25-й, 75-й перцентили].

гностированным согласно критериям ACR/EULAR 2010 года. В исследование не включались больные с III–IV функциональным классом РА, асептическими некрозами крупных костей верхних и нижних конечностей, имевшие тяжелые соматические заболевания с потенциально отрицательным влиянием на костную и мышечную ткань, а также лица с когнитивными и психическими нарушениями. Все женщины подписали информированное согласие, исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (Москва).

Работа проведена в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А19–119021190150–6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы».

На всех женщин была заполнена унифицированная анкета, специально разработанная для данного исследования, а затем проведены кистевая динамометрия и тест «Встать со стула» для выявления лиц с вероятной СП по критериям Европейской рабочей группы по изучению СП у пожилых людей (Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP2, 2018), а также измерение роста и веса с последующим расчетом ИМТ. Всем участницам исследования проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA – dual-energy X-ray absorptiometry, Discovery A, Hologic, США) для определения минеральной плотности костей (МПК) и композиционного состава тела. Анализировались абсолютные значения МПК в по-

ясничном отделе позвоночника (Л1–Л4), шейке бедра (ШБ) и общего показателя бедра (ОПБ), а также Т-критерий в этих областях для постановки диагноза ОП, остеопении и нормы.

Композиционный состав тела оценивался по показателям общей жировой массы (ЖМ) и аппендикулярной мышечной массы (суммарная мышечная масса верхних и нижних конечностей, АММ). Был рассчитан аппендикулярный мышечный индекс (АМИ) – отношение АММ к квадрату роста ($\text{кг}/\text{м}^2$). При АММ менее 15 кг или АМИ менее 6 $\text{кг}/\text{м}^2$ у лиц, имевших низкую мышечную силу, диагностировалась достоверная СП. Общее содержание ЖМ более 35 % расценивалось как ожирение по данным DXA.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, США). Количественные данные анализировались на соответствие закону нормального распределения с использованием теста Шапиро–Уилка. Большинство изучаемых показателей не соответствовали критериям нормального распределения, в связи с чем данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [25-й; 75-й процентиля]). Для сравнения независимых групп использовался U-тест Манна–Уитни. При $p < 0,05$ статистическая значимость считалась установленной.

Результаты

Характеристика группы по возрастным, клинико-лабораторным показателям активности и терапии

РА представлена в таблице 1. Среди обследованных лиц 37,4 % имели дополнительные факторы риска остеопоротических переломов, в том числе у 11,1 % женщин отмечена ранняя менопауза, 20,2 % – перенесли низкоэнергетические переломы до включения в исследование, а у 6,1 % пациентов имелось сочетание этих факторов риска. Только 5,0 % пациенток имели низкую активность заболевания по DAS 28, а 39,4 и 55,6 % – умеренную и высокую соответственно.

В анализируемой группе частота сниженной МПК составила 73,7 %. ОП хотя бы в одной области измерения установлен у 31 (31,3 %) женщины, остеопения – у 42 (42,4 %), нормальные показатели МПК – у 26 (26,3 %) пациенток. У 10 (10,1 %) пациенток ОП выявлен в обеих областях скелета.

Частота ОП, остеопении и нормальной МПК в различных областях измерения представлена на рисунке.

ОП в Л1–Л4 и в ШБ встречался значительно чаще, чем в ОПБ ($p = 0,017$ и $0,041$ соответственно).

При анализе антропометрических данных ожирение по ИМТ выявлено у 28,3 % женщин, в то же время, по данным DXA, у 70,7 % пациенток имелось высокое общее содержание ЖМ, соответствовавшее денситометрическому критерию ожирения (табл. 2).

Из 35 женщин с нормальной массой тела по ИМТ 15 (42,9 %) имели ожирение по результатам DXA, а из 36 пациенток с избыточной массой тела по ИМТ у 28 (77,8 %) общее содержание жировой массы также превысило 35,0 %. Только 1 (3,5 %) больная с РА не имела ожирения по результатам DXA при ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Вероятная СП, по результатам кистевой динамометрии и (или) теста «Встать со стула», выявлена у 87 (87,9 %) обследованных лиц. В то же время достоверная СП диагностирована только у 21 (21,2 %) женщины, из них 10 пациенток имели как низкую АММ, так и АМИ менее 6 $\text{кг}/\text{м}^2$, 10 обследованных лиц – низкий АМИ, а 1 больная – АММ менее 15 кг при нормальном АМИ.

В целом количественные соотношения ЖМ, мышечной и костной ткани у могут быть охарактеризованы восемью различными фенотипами (табл. 3).

Наиболее характерным фенотипом для женщин с РА в постменопаузе оказалось остеопеническое ожирение, которое выявлено у 40,4 % пациенток. Изолированные низкая МПК и ожирение встречались примерно с одинаковой частотой – 14,1 и 17,2 % соответственно. Остеосаркопеническое ожирение обнаружено у 13,1 % обследованных лиц. Реже встречались остеосаркопения и изолированная саркопения – у 6,1 и 2,0 % больных соответственно. Ни у одной пациентки в нашей когорте не было обнаружено саркопенического ожирения. Лишь 7,1 % женщин не имели изменений в композиционном составе тела, по данным DXA. При этом у троих пациенток с нормальным составом тела ИМТ соответствовал избыточной массе тела. Нами не выявлено различий по возрасту и длительности РА между разными фенотипическими подгруппами.

Обсуждение

В нашем исследовании у 75 (75,7 %) женщин были выявлены патологические фенотипы состава тела, включавшие низкую костную плотность и (или) сниженную АММ. Более 2/3 пациенток из этого числа также имели и увеличение общего количества ЖМ. В представленной выборке 53 % пациентов получали лечение ГК, что могло оказывать негативное воздействие как на костную и мышечную ткань, так и приводить к развитию ожирения. У данных больных потеря костной массы происходит быстрее, а противоостеопоротические препараты назначаются уже при Т-критерии $\leq 1,5$ СО. В целом по частоте ОП и СП наши результаты соотносятся с данными, полученными в ряде других исследований. Так, низкая МПК, соответствующая ОП и остеопении, в нашей когорте обнаружена у 73,7 % женщин. В то же время в работе С. Е. Мясеодовой с соавт. сниженная МПК диагностирована у 91,5 % женщин с РА [4]. По данным зарубежных авторов, общая частота ОП и остеопении достигала 60,0–85, % [5,6, 7].

СП в обследованной группе выявлена у 21,2 % пациенток, примерно такая же ее частота показана в работах М. Barone с соавт. [8] и J. T. Giles с со-

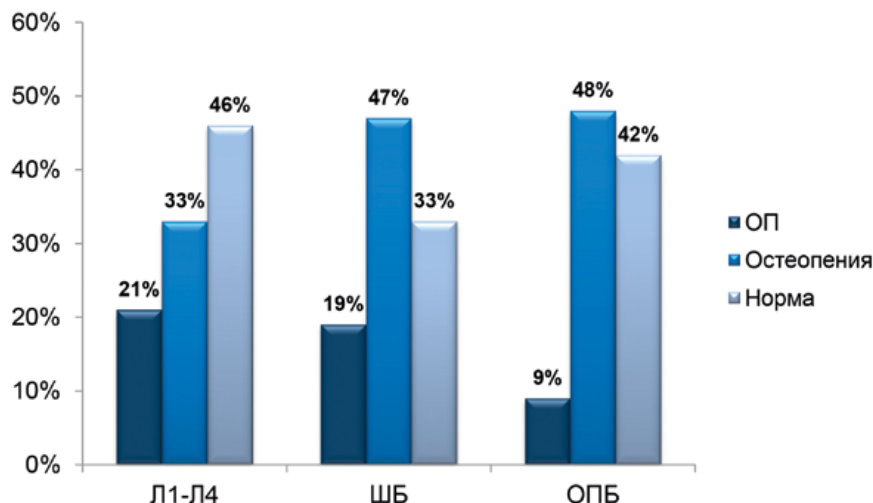


Рисунок. МПК в различных отделах осевого скелета у женщин с РА.

Таблица 2
ИМТ и композиционный состав тела у женщин с РА

Показатель	N = 99
Индекс массы тела (ИМТ), Ме [25; 75 перцентиль], кг/м ²	26,6 [24,0; 31,2]
Недостаточная масса тела (ИМТ < 18 кг/м ²), n (%)	0
Нормальная масса тела (18 ≤ ИМТ < 25 кг/м ²), n (%)	35 (35,4)
Избыточная масса тела (25 ≤ ИМТ < 30 кг/м ²), n (%)	36 (36,4)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%)	28 (28,3)
Общая ЖМ, Ме [25; 75 перцентиль], кг	27,4 [22,3; 32,8]
Общая ЖМ, Ме [25; 75 перцентиль], %	39,1 [34,5; 41,9]
ЖМ > 35 %, n (%)	70 (70,7)
АММ, Ме [25; 75 перцентиль], кг	18,0 [16,0; 19,5]
АММ < 15 кг, n (%)	11 (11,1)
АМИ, Ме [25; 75 перцентиль], кг/м ²	7,0 [6,4; 7,7]
АМИ < 6 кг/м ² , n (%)	20 (20,2)

Таблица 3
Характеристика фенотипов состава тела и их частота у женщин с РА

Фенотип	Низкая МПК	СП	Высокая ЖМ	n (%)
Нормальный	Нет	Нет	Нет	7 (7,1)
Остеопенический	Да	Нет	Нет	14 (14,1)
Саркопенический	Нет	Да	Нет	2 (2,0)
Ожирение	Нет	Нет	Да	17 (17,2)
Остеопеническое ожирение	Да	Нет	Да	40 (40,4)
Остеосаркопения	Да	Да	Нет	6 (6,1)
Саркопеническое ожирение	Нет	Да	Да	0
Остеосаркопеническое ожирение	Да	Да	Да	13 (13,1)

авт. [9] – 21,0 и 25,9 % соответственно. Применение различных критериев для постановки диагноза СП, использование этого термина в ряде случаев для обозначения только низкой мышечной массы, включение в состав анализируемых групп лиц более старших возрастов приводило к сообщениям о значимо большей частоте СП у пациентов с РА, которая, по данным М. Torii с соавт. и А. Ngeuleu с соавт., достигала 37,1 и 39,8 % [10, 11].

Мы выявили ожирение, по данным денситометрического обследования, у 70,7 % пациенток, что было в 2,5 раза больше, чем по ИМТ. В работе М. F. Guimarães с соавт. также отмечено несовпадение данных по выявлению ожирения по DXA и ИМТ – 59,8 и 31,7 % соответственно [12]. В исследовании мексиканских авторов доля лиц, имевших ЖМ более 35,0 %, составила 92,1 %, в то же время частота ИМТ ≥ 30 кг/м² составила лишь 38,6 % [13],

что может быть связано с уменьшением мышечной массы у больных РА и замещением ее на жировую ткань, что выявлялось только при определении композиционного состава тела.

В обследованной группе женщин с РА не было ни одной пациентки с саркопеническим ожирением, а наиболее частым фенотипом оказалось остеопеническое ожирение, которое выявлено у 40,4% пациенток, кроме того, в 13,1% случаев встречалось остеосаркопеническое ожирение. В то же время в работе С. Е. Мясоедовой с соавт. [4] частота остеосаркопенического ожирения была в два раза ниже и составила 6,0%, а также было меньше больных с изолированным ОП и остеопенией (5,6%) по сравнению с 14,1% в нашей когорте.

В целом работы по изучению композиционного состава тела в соотношении с показателями МПК у больных РА позволяют более полно определить функциональный статус пациентов с учетом вклада всех компонентов костно-мышечного аппарата. Кроме того, полу-

ченые данные, что низкая мышечная масса является независимым предиктором падений и переломов [14], что может дополнительно повлиять на решение о назначении противоостеопоротической терапии пациентам с РА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы не получали гонорар за статью

Список литературы

1. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, et al. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2010; 21 (S2): 407–413. DOI: 10.1007/s00198-010-1253-y.
2. Díaz BB, González DA, Gannar F, et al. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunology Letters*. 2018; 203: 1–5. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.09.002.
3. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios G, Koutedakis Y et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66 (10): 1316–1321. DOI: 10.1136/ard.2006.060319.
4. С. Е. Мясоедова, О. А. Рубцова, Е. Е. Мясоедова. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист*. 2016; 10 (3): 41–45. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-41-45.
5. Book C, Karlsson M, Akesson K, Jacobsson L. Disease activity and disability but probably not glucocorticoid treatment predicts loss in bone mineral density in women with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2008; 37 (4): 248–54. DOI: 10.1080/03009740801998747.
6. Heberlein I, Demary W, Bloching H, Braun J, Buttgerit F, Dreher R, Kuhn C, Lange U, Pollähne W, Zink A, Zeidler H, Häntzschel H, Raspe H. Medikamentöse

Osteoporoseprophylaxe und -Therapie bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (ORA-Studie) [Prophylaxis and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis (ORA study)]. *Z Rheumatol*. 2011; 70 (9): 793–8, 800–2. German. DOI: 10.1007/s00393-011-0872-9.

7. Hämläinen H, Kautiainen H, Kaarela K, Kotaniemi A. The development of bone mineral density and the occurrence of osteoporosis from 15 to 20 years of disease onset in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23 (2): 193–8. PMID: 15895889.
8. Barone M, Viggiani MT, Anelli MG, et al. Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. *Journal of Clinical Medicine*. 2018; 7 (12): 504. DOI: 10.3390/jcm7120504.
9. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum*. 2008; 59: 807–815.
10. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*. 2019; 29 (4): 589–595. DOI: 10.1080/14397595.2018.1510565.
11. Ngeuleu A, Allali F, et al. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatology International*. 2017; 37 (6): 1015–1020. DOI: 10.1007/s00296-017-3665-x.
12. Guimarães MF, da Costa Pinto MR, Raid RG, et al. Which is the best cutoff of body mass index to identify obesity in female patients with rheumatoid arthritis? A study using dual energy X-ray absorptiometry body composition. *Rev Bras Reumatol*. 2017; 57 (4): 279–285. DOI: 10.1016/j.rbr.2015.09.008.
13. Tello-Winniczuk N, Vega-Morales D, García-Hernández PA, et al. Value of body mass index in the diagnosis of obesity according to DEXA in well-controlled RA patients. *Reumatol Clin*. 2017; 13 (1): 17–20. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.02.003.
14. Hars M, Biver E, Chevalley T et al. Low Lean Mass Predicts Incident Fractures Independently From FRAX: a Prospective Cohort Study of Recent Retirees. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016; 31 (11): 2048–2056. DOI: 10.1002/jbmr.2878.

Для цитирования: Добровольская О. В., Никитинская О. А., Ефремова А. О., Демин Н. В., Торопцова Н. В., Фекистов А. Ю. Фенотипические варианты композиционного состава тела при ревматоидном артрите. *Медицинский алфавит*. 2020; (31): 5–8. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-5-8>.

For citation: Dobrovolskaya O. V., Nikitinskaya O. A., Efremova A. O., Dyomin N. V., Toroptsova N. V., Feklistov A. Yu. Body composition phenotypes in rheumatoid arthritis. *Medical alphabet*. 2020; (31): 5–8. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-5-8>.



Всемирный день борьбы с артритом – 2020. Благотворительная акция «Все в твоих руках – действуй!»

В Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ имени И. М. Сеченова отметили Всемирный день борьбы с артритом.

Во многих странах по инициативе Всемирной организации здравоохранения с 1996 года отмечают Всемирный день борьбы с артритом – World Arthritis Day (WAD). Россия в этом году отпраздновала его в 14-й раз. 9 октября 2020 года Межрегиональная благотворительная общественная организация «Возрождение» совместно с Университетской детской клинической больницей Первого МГМУ имени И. М. Сеченова провела благотворительную акцию под лозунгом «Все в твоих руках – действуй!»

Цель мероприятия – привлечь внимание общественности к проблемам людей с ревматическими болезнями и показать пациентам и их семьям, что эти диагнозы не приговор, с ними можно жить, трудиться, путешествовать и заниматься любимым делом. В 2020 году праздник прошел под лозунгом «Все в твоих руках – действуй!» – это призыв не опускать руки, а стремиться к поставленным целям и воплощать в жизнь заветные желания. Веселый праздник помог малышам отвлечься от проблем со здоровьем.

Маленькие пациенты, столкнувшиеся с тяжелым заболеванием в раннем возрасте, крайне нуждаются в поддержке со стороны окружающих. Понимание того, что

тысячи людей равнодушны к твоей проблеме, и ощущение заботы – те составляющие, которые помогут детям быстрее выздороветь.

В этом году из-за сложной эпидемиологической ситуации праздник прошел в формате онлайн. Звездные участники обратились с экрана к больным детям с воодушевляющими словами и пожеланиями, поделились собственным опытом преодоления трудностей в разных сферах жизни.

МБОО «Возрождение» запустила в интернете челлендж: сложи оригами в виде бабочки или нарисуй ее! Пользователи сети поддержали инициативу и выложили свои работы. Бабочка символизирует возрождение, перерождение, способность к превращениям и напоминает о быстротечности жизни, поэтому надо радоваться каждому дню! Эти ролики дети увидели на большом экране, а затем попробовали повторить – во время мастер-класса собственноручно сделали бабочку!

Изображение бабочки выбрано неслучайно. Именно порхающие бабочки – символ общественной организации «Возрождение», которой 24 сентября 2020 года исполнилось 13 лет! И все эти годы она помогает детям с ревматическими болезнями.



Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни)

А. Р. Бабаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой
Е. В. Калинина, к.м.н., доцент кафедры
А. Л. Емельянова, к.м.н., доцент кафедры
И. В. Лекарева, к.м.н., доцент кафедры

Кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

Review of current recommendations for diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever (periodic disease)

A.R. Babaeva, E.V. Kalinina, A.L. Emelyanova, E.V. Lekareva
 Volgograd State Medical University, Volgograd



А. Р. Бабаева



Е. В. Калинина



А. Л. Емельянова

Резюме

В обзорной статье представлены современные представления о генетических и клинических аспектах проблемы семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ), называемой ранее «периодической болезнью» и являющейся самой частой формой аутовоспалительных синдромов. Большое внимание уделено патогенным мутациям гена *MEFV*, ассоциированным с манифестацией и тяжестью проявлений ССЛ. Дана характеристика клинических проявлений заболевания, диагностических критериев, применяемых у детей и взрослых, а также классификационных критериев Eurofever / PRINTO (2019), включающих генетические маркеры в качестве основного признака ССЛ. В работе приведены рекомендации EULAR (2016) по ведению пациентов с ССЛ с анализом основных положений по традиционной терапии с применением колхицина и альтернативных препаратов из группы ингибиторов ИЛ-1. Дан краткий анализ результатов клинических наблюдений и рандомизированных исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность канакинумаба в лечении резистентных форм ССЛ и вторичного амилоидоза почек.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, ген *MEFV*, аутовоспалительные синдромы, амилоидоз, колхицин, канакинумаб.

Summary

In the presented article contemporary conceptions of genetics and clinical aspects of familial Mediterranean fever (FMF) used to termed 'Periodic disease' and being the commonest form of autoinflammatory syndrome have been discussed. Great attention is paid to gen *MEFV* pathogenic mutations, which are associated with sever FMF clinical manifestation. FMF characteristic clinical picture, criteria for diagnosis in children and adults as well as classification criteria Eurofever / PRINTO (2019) for FMF, considering genetic marker as major criterion, have been presented. Management of FMF according to EULAR recommendations (2016) based on traditional use of colchicine and alternative treatment with IL-1 inhibitors is analyzed. Brief review of clinical data and results of randomized trials have demonstrated high efficacy and safety of canakinumab in resistant FMF as well as in secondary amyloidosis treatment.

Key words: familial Mediterranean fever, *MEFV* gen, autoinflammatory syndrome, amyloidosis, colchicine, canakinumab.

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), называемая ранее «периодической болезнью», относится к группе заболеваний, классифицируемых как аутовоспалительные синдромы и характеризующихся системным воспалением в отсутствие аутоиммунных реакций [18]. ССЛ представляет собой самую частую форму аутовоспалительных синдромов, она поражает преимущественно те этнические группы, происхождение которых ограничено Восточным Средиземноморьем. ССЛ относится с моногенным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования. В 1997 году была установлена связь между мутациями гена *MEFV*

(marenostin-encoding fever), расположенного в 16-й хромосоме, и развитием ССЛ [4, 15].

Особенностью фенотипа ССЛ, как и других периодических синдромов, являются эпизоды лихорадки, сочетающиеся с признаками полисерозита (чаще асептического перитонита и [или] плеврита) и повышением острофазовых маркеров воспаления. Клинические проявления ССЛ обусловлены биологическими эффектами пирин – белка, кодируемого геном *MEFV*. Мутированный пирин вызывает усиленный воспалительный ответ, реализуемый интерлейкином-1 (ИЛ-1). Следует отметить, что, наряду с эпизодами типичных либо атипичных атак ССЛ, возможно субкли-

ническое течение заболевания, которое, как и манифестные формы, может привести к наиболее тяжелому осложнению ССЛ – АА-амилоидозу, определяющему прогноз для жизни у лиц с этим аутовоспалительным синдромом [2].

В настоящее время установлено, что тяжесть течения ССЛ, острота клинической манифестации и риск развития вторичного амилоидоза в значительной степени зависят от генотипа пациента, вида патогенных мутаций *MEFV*. Более того, показано, что наличие неблагоприятных вариантов мутаций *MEFV* ассоциировано с недостаточным ответом пациентов на традиционную терапию колхицином. С учетом роли

Таблица 1
Частота обнаружения мутаций среди лиц соответствующих национальностей

Популяция	Частота носительства	Ссылка на источник
Армяне	1:5	Саркисян Т.Ф. и др., 2007
Турки	1:5	Bakkaloglu A., 2003
Евреи-ашкенази	1:4,5	Stoffman N. et al., 2000
Евреи-неашкенази	1:3,5	Stoffman N. et al., 2000; Sharkia R. et al., 2013
Арабы	1:4,3	Sharkia R. et al., 2013

Таблица 2
Предполагаемая распространенность ССЛ среди населения Юга России

Регион	Численность населения, чел.	Национальный состав (армяне, азербайджанцы, турки)	Предполагаемое число пациентов с FMF
Астраханская область	1 017 514	13 600	28
Адыгея республика	454 762	17 026	34
Волгоградская область	2 521 276	47 500	95
Дагестан	3 063 885	136 112	273
Кабардино-Балкария	865 828	21 030 (вкл. 13 965 турков)	42
Краснодарский край	5 603 420	300 400	601
Карачаево-Черкессия	466 305	19 967	40
Саратовская область	2 462 950	43 409	87
Северная Осетия – Алания	701 765	35 546	71
Ставропольский край	2 803 573	171 805	344
Ростовская область	4 220 452	164 500	329

ИЛ-1 в реализации аутовоспаления при ССЛ в последние годы разработаны альтернативные подходы к терапии с включением ингибиторов ИЛ-1 и других антицитокиновых средств, позволяющих добиться более продолжительной ремиссии и уменьшить риск развития амилоидоза почек [8].

Эпидемиология ССЛ

Хотя единичные случаи ССЛ регистрируются у представителей разных этнических групп, это заболевание преимущественно поражает популяции ближневосточного происхождения, исторически населяющие территории Восточного Средиземноморья, – арабов, турков, евреев, армян, греков, итальянцев, иранцев, этнических евреев, проживающих в Северной Африке, Европе (евреи-сефарды, реже евреи-ашкенази). С учетом нарастающей миграции населения в последние десятилетия, специалистами отмечается рост числа случаев ССЛ в странах, далеких от региона Средиземноморья, в частности в США. Так, в специализированном центре по диагностике и лечению ССЛ при Калифорний-

ском университете в Лос-Анжелесе наблюдаются более 700 пациентов с этим заболеванием [20].

Вместе с тем «несредиземноморское» происхождение пациента не исключает диагноза ССЛ. Более того, описаны случаи с типичной клинической картиной ССЛ у лиц, идентифицируемых как «чистые» японцы, китайцы, европейцы. По данным Ben-Chetrit & Touitou [7], регистрируемая в японской популяции ССЛ, характеризующаяся генотипами M694I и E148Q, является следствием миграции носителей патогенных мутаций *MEFV* из Турции по Великому шелковому пути.

Эпидемиология ССЛ связана с носительством гена *MEFV* в разных популяциях. Как следует из представленных в таблице 1 данных, частота обнаружения мутаций этого гена достигает 20–25% среди лиц соответствующих национальностей. Что касается распространенности ССЛ в РФ, то в связи с отсутствием популяционных исследований и недостаточно полным статистическим учетом можно говорить о расчетных цифрах, базирующихся на численности целевого контингента в регионах РФ и средних показателях

частоты регистрации ССЛ в указанных этнических группах. В таблице 2 приведены данные по предполагаемой распространенности ССЛ среди населения Юга России. Как следует из представленного анализа, число пациентов в южных регионах РФ может быть более тысячи, а в целом по РФ – более 3 тысяч. Безусловно, для получения достоверных показателей истинной распространенности ССЛ необходимо проведение молекулярно-генетического тестирования групп риска.

Этиология ССЛ

В настоящее время доказано, что развитие ССЛ обусловлено мутациями гена *MEFV*, кодирующего синтез белка пирина или маренострина (синоним пирина). Этот ген, локализованный в хромосоме 16.p13.3, состоит из 10 экзонов. Как следует из результатов молекулярно-генетического анализа, у лиц с ССЛ чаще регистрируются мутации в 10-м экзоне *MEFV*, причем выделены наиболее значимые патогенные мутации (их девять) и мутации неопределенного значения (их пять). К патогенным мутациям относятся M694V, M694I, M680I, V726A, R761H, A744S, I692del, E167D, T267I, тогда как вариантами неустановленного значения являются E148Q, K695R, P396S, F479L, I591T. Как показывают результаты молекулярно-генетического анализа, самая частая мутация – M694V, определяемая в популяциях армян, турков, арабов и евреев. Вторая по частоте мутация в турецкой популяции – это M680I, а у армян, арабов и евреев – V726A. При этом у лиц армянской национальности мутация M680I является третьей по частоте. Что касается генотипа M694I, то он преимущественно регистрируется у представителей арабской популяции. У пациентов с ССЛ в Японии чаще обнаруживается генотип E148Q, затем по частоте следуют M694I и L110P [7, 11].

Интерес к полиморфизму генотипа, ассоциированного с ССЛ, вполне оправдан, поскольку установлена связь между тяжестью клинических проявлений ССЛ, частотой развития вторичного амилоидоза и наличием определенных мутаций *MEFV*. Так, большинство специалистов отмечают,

что у гомозиготных носителей M694V наблюдается клинически манифестная форма ССЛ с более частыми эпизодами обострения. Кроме того, наличие указанной мутации ассоциировано с более высоким риском амилоидоза почек. В противоположность этому мутация E148Q в экзоне 2 рассматривается как наиболее благоприятный вариант, сочетающийся с мягким течением болезни либо с ее субклиническим вариантом [15].

По данным N. Zadeh *et al.*, пять наиболее частых мутаций M694V, M694I, M680I, V726A, E148Q ответственны за 85 % случаев классического течения ССЛ [20]. Вместе с тем авторы отмечают, что нередко случаи, когда у пациентов соответствующей этнической принадлежности с типичной картиной ССЛ обнаруживается мутация в одной аллели, что не может рассматриваться как подтверждающий ССЛ генотип, поскольку тип наследования заболевания – рецессивный. В связи с этим справедливо утверждение о том, что сомнительные или даже отрицательные результаты генотипирования не могут рассматриваться как исключающие ССЛ тесты. В таких случаях показан расширенный молекулярно-генетический анализ с секвенированием других участков ДНК.

Что касается российской популяции, то у лиц разных возрастных групп с клиническим диагнозом ССЛ чаще регистрировались мутации M694V, V726A, M680I, R761H [3].

Среди пациентов с мутациями в гене *MEFV* (67 человек) был проведен анализ их генотипов. Чаще всего у пациентов с ССЛ выявлялись мутации в состоянии компаунд-гетерозигот – 41,79 %. Мутации гена *MEFV* в гомо- и гетерозиготном состоянии встречались с практически одинаковой частотой – 29,85 и 28,36 % соответственно. Таким образом, 71,64 % больных с ССЛ – жителей Ростовской области имели две мутантные аллели в экзоне 10 гена *MEFV* [3]. Следует подчеркнуть, что эти результаты в полной мере согласуются с международными исследованиями и подтверждают связь клинически манифестной ССЛ с указанными патогенными мутациями гена *MEFV*.

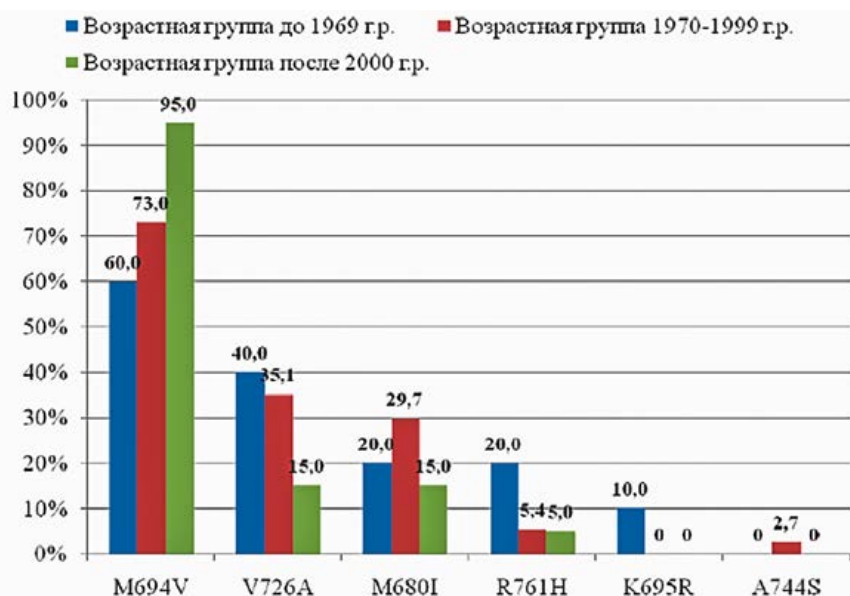


Рисунок. Частота регистрации мутаций среди жителей Ростовской области (по возрастным группам), у которых проведено секвенирование экзона 10 гена *MEFV*.

Патогенез ССЛ

Как следует из представленных данных молекулярно-генетического анализа, определенные мутации генов, ответственных за синтез ключевых факторов патогенеза ССЛ, определяют фенотипические особенности заболевания и риск развития его осложнений. Обсуждая патогенез ССЛ, необходимо подчеркнуть, что развитие аутовоспаления тесно связано с гиперпродукцией провоспалительных агентов, прежде всего интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β). Патогенные мутации *MEFV* определяют продукцию мутантного пирина, характеризующегося неингибируемой активностью. Следствием этого является неконтролируемый синтез интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β).

Существуют две гипотезы, объясняющие механизм влияния мутаций гена *MEFV* на развитие данного заболевания. Секвестрационная гипотеза, согласно которой мутантный пирин не способен оказывать подавляющее влияние на каспазу 1 – фермент, необходимый для превращения неактивного про-ИЛ-1 β в активную форму, что ведет к гиперпродукции ИЛ-1 β и развитию воспаления. Более популярной в последние годы является гипотеза пириновой инфламмы, согласно которой пирин участвует в формировании инфламмы – внутриклеточного супрамолекулярного комплекса, участвующего в активации прокаспазы 1, что ведет

к активации системы ИЛ-1 β . В свою очередь, биологические эффекты ИЛ-1 β обуславливают эпизоды лихорадки с сопутствующим воспалением в брюшине, плевре и суставах [4, 15].

Клиническая и молекулярно-генетическая диагностика ССЛ

Значение исследования генотипа пациента для верификации диагноза ССЛ, как и других моногенных периодических синдромов, подтверждается тем фактом, что наличие и варианты мутации гена *MEFV* включены в качестве классификационных критериев ССЛ согласно рекомендациям международных организаций Eurofever / PRINTO. При этом выделены подтверждающий и неподтверждающий генотипы ССЛ, однако даже при неподтверждающем генотипе диагноз ССЛ может быть установлен при наличии необходимого набора клинических признаков [9, 11].

Что касается клинической диагностики ССЛ, то у взрослых пациентов обычно применяются критерии Тель-Хашомера [13], а у детей – модифицированные критерии Yalcinskaaya-Ozen [19], представленные в соответствующих таблицах 3 и 4.

Для постановки диагноза требуется соответствие одному и более большим критериям, или двум и более малым критериям, или одному малому плюс пяти и более поддерживающим

Таблица 3
Критерии Тель-Хашомера как основа клинической диагностики FMF у взрослых

Критерии диагностики FMF	
Большие критерии	Типичные приступы 1. Перитонит (генерализованный) 2. Плеврит (односторонний) или перикардит 3. Monoarthritis (тазобедренного, коленного, голеностопного суставов)
Малые критерии	1–3. Неполный приступ с вовлечением ≥ 1 из следующих локализаций: 1. Живот 2. Грудь 3. Суставы 4. Боль в ногах при нагрузке 5. Хороший ответ на терапию колхицином
Поддерживающие критерии	1. Наличие случаев FMF в семейном анамнезе 2. Принадлежность к соответствующей этнической группе 3. Возраст начала заболевания до 20 лет 4–7. Характеристики приступов 4. Тяжелый, приковывающий к постели 5. Спонтанное разрешение приступа 6. Наличие бессимптомных промежутков 7. Повышение уровня лабораторных маркеров воспаления с возрастанием значений ≥ 1 из следующих признаков: количество лейкоцитов, СОЭ, SAA или фибриноген 8. Эпизоды протеинурии/гематурии 9. Неудачная лапаротомия или удаление «белого» аппендикса 10. Кровнородственный брак родителей

Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Arthritis Rheum. 1997; 40: 1879–85.

Таблица 4
Критерии Yalcinskaya-Ozen как основа клинической диагностики FMF у детей

Критерии	Описание
Лихорадка	Температура в подмышечной впадине $> 38^{\circ}\text{C}$, продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 приступов
Боль в животе	Продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 приступов
Боль в груди	Продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 приступов
Артрит	Продолжительность 6–72 ч, ≥ 3 приступов; олигоартрит
Наличие случаев FMF в семейном анамнезе	

Yalcinskaya F, Özen S, et al. Rheumatology. 2009; 48: 395–8.

критериям, или одному малому критерию плюс четырем и более из первых пяти поддерживающих критериев.

Для постановки диагноза достаточно одного клинического критерия при наличии семейного анамнеза по ССЛ.

С учетом значения молекулярно-генетического анализа в верификации диагноза ССЛ, как отмечалось выше, были разработаны и предложены классификационные критерии Eurofever / PRINTO (2019) [10]. В качестве основного признака они включают генотип пациента. Обязательным условием соответствия пациента классификационным критериям ССЛ является обнаружение мутации гена *MEFV*. Возможны следующие варианты:

- 1) наличие подтверждающего генотипа гена *MEFV* и как минимум один из следующих критериев – продолжительность эпизода 1–3 суток, артрит, боли в грудной клетке, боли в животе;

- 2) наличие неподтверждающего генотипа гена *MEFV* и как минимум два из следующих критериев: продолжительность эпизода 1–3 суток, артрит, боли в грудной клетке, боли в животе.

Подтверждающий генотип *MEFV* характеризуется гомозиготными или транс- (или биаллельными) компунд-гетерозиготными мутациями. Неподтверждающий генотип *MEFV* диагностируется в том случае, когда имеет место мутация в компунд-гетерозиготном состоянии, где одна мутация в гене *MEFV* патогенная, а вторая является вариантом неопределенного значения, или оба биаллельных варианта неопределенного значения, или одна патогенная мутация в гетерозиготном состоянии [10, 11].

Клиническая картина ССЛ

Следует отметить, что клиническая картина ССЛ характеризуется полимор-

физмом, который обусловлен не только генотипом пациента, но и влиянием средовых факторов. Классическое течение ССЛ представляет собой непродолжительные рецидивирующие атаки лихорадки (более трех эпизодов), сочетающиеся с болями в животе, в груди и (или) в суставах вследствие серозита либо синовита [1, 4]. Заболевание обычно манифестирует в детском или юношеском возрасте: у 80 % дебют в возрасте до 10 лет, у 90 % – до 20 лет. Продолжительность эпизодов – 24–72 часа, примерно половина пациентов отмечают короткую prodrome. Частота атак колеблется от еженедельных до чрезвычайно редких (раз в несколько лет). В среднем при клинически манифестных формах регистрируется одна атака в месяц. В ряде случаев пациенты отмечают связь обострения с вирусной инфекцией, физической нагрузкой либо эмоциональным стрессом, температурными перепадами, месячными у женщин.

При анализе клинической картины ССЛ необходимо учитывать вероятность нетипичных эпизодов ССЛ, так называемых неполных атак, отличающихся невыраженной температурной реакцией или ее отсутствием, более коротким эпизодом боли (реже удлинением периода болевого синдрома), меньшей интенсивностью боли, отсутствием перитонеальных знаков, наличием умеренной артралгии без явных признаков синовита [14].

Самая частая форма полисерозита – это асептический перитонит, проявляющийся резкой болью в животе, симптомами раздражения брюшины, что в сочетании с выраженными острофазовыми показателями [12] нередко служит основанием для оперативных вмешательств. Так, по данным Э.М. Эседова и соавт. [5], у 11 пациентов из 21 человека с клинически верифицированным диагнозом ССЛ были оперативные вмешательства, причем у 4 человек – неоднократные. Этот факт говорит о важности своевременной диагностики ССЛ и в плане предупреждения неоправданных аппендэктомий и других инвазивных вмешательств.

Другой типичной формой полисерозита является плеврит, чаще односторонний, с типичной плевральной

болью, одышкой, кашлем, шумом трения плевры. Реже наблюдается массивный выпот в зоне поражения. Перикардит, как проявление полисерозита, наблюдается значительно реже либо может перекрываться клиникой плеврита. Вместе с тем наличие ретростеральной боли, усиливающейся при глубоком вдохе либо в положении на левом боку, признаков сердечной недостаточности в сочетании с типичными изменениями на электрокардиограмме и эхо-кардиографическими признаками подтверждает диагноз перикардита. Важным признаком перикардита при ССЛ является его транзиторный характер.

Суставный синдром при ССЛ характеризуется рецидивирующим моно- или асимметричным олигоартритом с длительностью атаки в среднем 4–7 дней. Следует подчеркнуть, что чаще наблюдается артралгия в крупных суставах (коленном, тазобедренном, голеностопном, плечевом), нежели объективные признаки артрита, хотя современные методы визуализации могут подтвердить наличие избыточного выпота в суставах либо признаки синовита. Описаны случаи суставной боли в височно-нижнечелюстном суставе, грудинно-ключичном и илеосакральном сочленениях.

Поражения кожи при ССЛ встречаются реже и характеризуются розеоподобной (эризипелоидной) эритемой, как правило, расположенной на разгибательных поверхностях конечностей, размером от 10 до 35 см², сохраняющейся в течение нескольких дней. Пальпация пораженных участков болезненна, границы эритемы четкие. В отличие от рожистого воспаления, формирования булл не происходит.

Следует подчеркнуть, что в отсутствие лечения высок риск развития осложнений, приводящих к существенному снижению качества жизни и сокращению ее продолжительности. Рецидивирующий асептический полисерозит с поражением органов брюшной полости и малого таза ведет к формированию спаек, нарушающих моторную функцию кишечника, а у женщин адгезивный процесс в области придатков матки может приво-

дить к бесплодию. Другим серьезным осложнением ССЛ является АА-амилоидоз с поражением внутренних органов, щитовидной железы, яичек. Распространенные отложения амилоида обнаруживаются у пациентов старше 40 лет. Самая частая клиническая ситуация, определяющая прогноз при осложненной ССЛ, – это амилоидоз почек, который развивается исподволь, субклинически, манифестируя лишь на стадии нефротического синдрома и (или) почечной недостаточности [2, 17]. Обнаружена связь между частотой развития амилоидоза почек и принадлежностью к определенным этническим группам. Так, установлено, что у евреев, проживающих на территории Северной Африки, у армян и турков с ССЛ чаще регистрируется амилоидоз почек, тогда как у евреев-ашкенази такое осложнение развивается редко [20]. Большинство экспертов объясняют высокий риск развития амилоидоза почек наличием неблагоприятного генотипа, характеризующегося гомозиготной мутацией М694V, хотя обсуждается и роль гена, кодирующего синтез сывороточного АА-амилоида (SAA), как фактора, влияющего на риск этого осложнения при ССЛ. Это предположение базируется на том факте, что SAA1 α-аллель у пациентов с ССЛ находится в тесной взаимосвязи с амилоидозом [14].

Рекомендации EULAR (2016) по ведению пациентов с ССЛ

Согласно консенсусу, достигнутому экспертами из разных стран, были сформулированы рекомендации, одобренные Европейской противоревматической лигой [16].

1. Диагностикой и лечением FMF должны заниматься врачи, имеющие опыт ведения пациентов с такой патологией.
2. Конечной целью лечения FMF является достижение полного контроля над неспровоцированными приступами и минимизация субклинического воспаления в межприступный период.
3. Лечение колхицином должно быть начато сразу после установки клинического диагноза.
4. Прием препарата может быть как однократным, так и в разделен-

ных дозах, в зависимости от толерантности и приверженности к лечению.

5. Персистирование приступов или субклинического воспаления является показанием для увеличения дозы колхицина.
6. Пациентов, не дающих ответа на максимально допустимую дозу колхицина, необходимо считать резистентными. Таким больным показано лечение генно-инженерными биологическими препаратами.
7. Лечение FMF должно быть интенсифицировано при наличии у пациента амилоидоза АА посредством использования максимально допустимых доз колхицина и, при необходимости, генно-инженерных биологических препаратов.
8. Периоды физического либо эмоционального стресса могут представлять собой триггерные факторы для развития новых приступов, по этой причине допустимо временное увеличение дозы колхицина.
9. Ответ на лечение, токсичность препарата и приверженность к терапии должны мониторироваться каждые 6 месяцев.
10. Пациентам с ССЛ, получающим колхицин, должен проводиться регулярный мониторинг уровня печеночных ферментов. Если их уровень повышен более чем в два раза от верхней границы нормы, доза колхицина должна быть уменьшена.
11. У пациентов со сниженной функцией почек отмечается возрастание риска побочных эффектов колхицина, что может потребовать снижения дозы препарата.
12. Токсичность колхицина является серьезным осложнением. Необходим тщательный подход к распознаванию и предотвращению ее развития.
13. В случае когда возникает приступ, в обязательном порядке должны быть рассмотрены другие возможные причины данного состояния. Во время приступа должен быть продолжен прием обычной дозы колхицина в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами.

14. Прием колхицина не должен быть прекращен во время зачатия, беременности или лактации – имеющаяся на сегодняшний день доказательная база не подтверждает необходимость выполнения амниоцентеза.
15. В целом мужчины не должны прекращать прием колхицина во время зачатия, однако в редких случаях азооспермии или олигоспермии, связанных с приемом препарата, допустимо временное уменьшение его дозы либо отмена.
16. Пациентам с ССЛ и хроническими артритам в ряде случаев необходимо назначение дополнительных медикаментозных средств, к примеру болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов, внутрисуставных инъекций стероидов или генно-инженерных биологических препаратов.
17. При затяжной фебрильной миалгии назначение глюкокортикоидов приводит к разрешению симптомов заболевания. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов интерлейкина-1 также может быть рассмотрено. Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты предложены для лечения болей в ногах, обусловленных физической нагрузкой.
18. Для пациентов с отсутствием приступов в течение 5 лет и нормальным уровнем острофазовых показателей должна быть рассмотрена необходимость снижения дозы препарата после консультации опытного специалиста при условии длительного мониторинга состояния.

В рекомендациях EULAR подчеркивается, что целью лечения является достижение контроля над острыми атаками, минимизация хронического и субклинического воспаления, предупреждение осложнений и обеспечение приемлемого качества жизни.

Кроме того, в рекомендациях указано, что колхицин является базовым медикаментозным средством для лечения ССЛ. В целом он обеспечивает достаточно эффективный контроль

заболевания, не вызывая серьезных нежелательных явлений. Общепринятые схемы лечения колхицином предусматривают стартовую дозу от 0,5 мг у детей до 1,0–1,5 мг у взрослых, хотя некоторые специалисты предпочитают применять низкие стартовые дозы и у взрослых. Более высокие дозы (выше 1,5 мг) могут быть применены на старте при высокой активности и наличии амилоидоза. В последующем происходит эскалация дозы под контролем маркеров воспаления (СРП, SAA) до максимальной – 2 мг/сут у детей и 3 мг/сут у взрослых. Залогом успешной терапии является приверженность пациентов и хорошая переносимость высоких доз колхицина. Вместе с тем, по данным литературы, не менее 5% пациентов не отвечают на лечение колхицином и столько же прерывают лечение из-за плохой переносимости этого препарата. В связи с этим ингибиторы ИЛ-1 рассматриваются как препараты второй линии в случае недостижения цели лечения либо непереносимости колхицина [8, 16].

В последние годы получены данные, свидетельствующие о возможности повышения эффективности и безопасности лечения ССЛ с помощью ингибиторов ИЛ-1. Целый ряд клинических наблюдений, результаты открытых проспективных исследований, а также рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний показали высокую эффективность и безопасность ингибиторов ИЛ-1 [8]. Так, полный ответ на лечение был получен в 76,5% случаев при применении анакинры и в 67,5% – при применении канакинумаба [6]. По результатам исследования CLUSTER, канакинумаб в дозе 150 мг раз в 4 недели продемонстрировал эффективность по сравнению с плацебо в достижении разрешения индексного обострения к 15-му дню и отсутствие новых обострений в течение 16 недель лечения. Кроме того, в этом же исследовании была показана эффективность канакинумаба в лечении других аутовоспалительных синдромов.

Эффективность канакинумаба была подтверждена в реальной прак-

тике. Быстрая и стойкая ремиссия заболевания у пациентов с ССЛ была достигнута через 2–3 месяца – как клиническая (у 79% пациентов через 2 месяца лечения) так и серологическая (у 92% пациентов после 3 месяцев лечения). Важно отметить, что под влиянием терапии канакинумабом произошло достоверное снижение уровня SAA, причем более чем у половины пациентов достигнуто значение SAA ниже 20 мг/мл после 40 недель лечения [6]. Этот факт говорит о возможности коррекции риска развития амилоидоза у пациентов с ССЛ.

Особый интерес представляет возможность применения ингибиторов ИЛ-1 в лечении осложненных форм ССЛ, прежде всего при амилоидозе почек с нарушением их функции. В таких случаях применение колхицина в целевых дозах ограничено сниженной скоростью клубочковой фильтрации. Единственным средством болезнь-модифицирующей терапии остается ингибитор ИЛ-1, опыт применения которого представлен в публикации В. Sazeri et al. [17]. Авторами дано описание клинического случая ССЛ у подростка 14 лет с гомозиготным генотипом M694V и морфологически доказанным амилоидозом почек, у которого, несмотря на высокую дозу колхицина 2 мг/сут, рецидивировали ежемесячные тяжелые атаки ССЛ и прогрессировал мочево-й синдром. Лечение канакинумабом привело к полному купированию клинических и лабораторных признаков воспаления уже через месяц, а последующая терапия в течение 2 лет позволила достичь стойкой ремиссии и существенного уменьшения протеинурии.

В материалах конгресса EULAR – 2020 были представлены данные по сравнительной эффективности канакинумаба в лечении АА-амилоидоза. При лечении канакинумабом 17 пациентов полный ответ получен у 49,1% (нормализация креатинина, белок до 1 г/сут), частичный ответ – у 6,2% (снижение протеинурии на 50,0%), прогрессирование – у 21,7%, смертность составила 8,7% в группе пациентов с фильтрацией

ниже 60 мл/мин. Полученные результаты позволяют обсуждать возможность применения канакинумаба в лечении вторичного АА-амилоидоза у пациентов с колхицин-резистентной ССЛ.

Таким образом, клинические и генетические аспекты ССЛ тесно взаимосвязаны и являются основанием для разработки патогенетически обоснованных терапевтических подходов. Несмотря на то что ССЛ не относится к числу распространенных ревматических заболеваний, информированность врачей общей практики, специалистов разного профиля об этом аутовоспалительном синдроме чрезвычайно важна. Современная правильная диагностика ССЛ позволит не только избежать необоснованного применения антибиотиков и предотвратить хирургические вмешательства, но и применить рекомендованную тактику лечения с целью достижения ремиссии и предупреждения фатальных осложнений.

Список литературы

1. Жогова О.В., Лагунова Н.В., Ивановский С.В. и др. Семейная средиземноморская лихорадка в Республике Крым: описание серии случаев с анализом исторических и этнографических аспектов заболевания. Научно-практическая ревматология. 2019; 57 (3): 339–344.
2. Лобанова О.С., Волошинова Е.В. Некоторые особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, осложненной развитием АА-амилоидоза. Архив внутренней медицины. 2015; № 21. С. 7–11.
3. Лянгасова О.В., Машкина Е.В., Луценко Е.В. и др. Исследование спектра мутаций гена MEV в популяции Ростовской области. Живые и биокосные системы. 2014. № 8. С. 13.
4. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2013. № 1. С. 24–30.
5. Э.М. Эседов, Р.А. Меджидова, Ф.Д. Ахмедова Проблема диагностики и лечения семейной средиземноморской лихорадки в Дагестане (обзор литературы и анализ собственного материала). Вестник ДГМА. 2019. Т. 31 (30). С. 61–66.
6. Benedetti FD et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. N Engl J Med 2018; 378: 1908–19.
7. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean fever in the world. Arthritis Rheum 2009; 16: 1447–1453.
8. Demirkaya E, Erer B, Ozen S, et al. Efficacy and safety of treatments in Familial Mediterranean Fever: a systematic review. Rheumatol Int 2015. DOI: 10.1007.
9. Federici S et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. Ann Rheum Dis 2015; 74: 799–805.
10. Gattorno M, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1025–1032.
11. Giancane G et al. Evidence-based recommendations for genetic diagnosis of familial Mediterranean fever. Pediatr Rheumatol Online J. (2014) 12 (Suppl. 1): 241.
12. Korkmaz C. et al. Acute phase response in familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2002; 61: 79–81.
13. Livneh A, et al. Criteria for diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997; 40: 1879–85.
14. Marek-Yagel D. et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum (2009) 60 (6): 1862–6.
15. Ozen S. Familial Mediterranean Fever: recent developments in pathogenesis and new recommendations for management. Frontiers in Immunology 2017; 8: 253.
16. Ozen S, et al. EULAR recommendations for management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis 2016; 75: 644–651.
17. Sazeri et al. The experience of canakinumab in renal amyloidosis secondary to Familial Mediterranean fever. Molecular et Cellular Pediatrics 2016; 3: 33.
18. Ter Haar et al. Recommendations for management of autoinflammatory diseases Ann Rheum Dis 2015; 74: 1636–44.
19. Yalcinskaya F, Ozen S, Ozcasar Z et al. A new set of criteria for diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. Rheumatology 2009; 48: 395–8.
20. N. Zadeh et al. Diagnosis and management of familial Mediterranean fever: Integrating medical genetics in a dedicated interdisciplinary clinic. Genetics in Medicine 2011; 13: 263–269.

Для цитирования: Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Емельянова А.Л., Лекарева И.В. Обзор современных рекомендаций по диагностике и лечению семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни). Медицинский алфавит. 2020; (31): 9–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-9-15>.

For citation: Babaeva A.R., Kalinina E.V., Emelyanova A.L., Lekareva E.V. Review of current recommendations for diagnosis and treatment of familial Mediterranean fever (periodic disease). Medical alphabet. 2020; (31): 9–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-9-15>.

Применение метотрексата в сочетании с rhTNFR:Fc эффективно предотвращает структурные повреждения суставов

Авторы недавно проведенного рандомизированного контролируемого открытого исследования, результаты которого опубликованы в *Scientific Reports*, пришли к выводу, что применение метотрексата (MTX) в сочетании с биоаналогом этанерцепта rhTNFR:Fc (гибридного белка рекомбинантного рецептора фактора некроза опухоли-α II и Fc-фрагмента IgG человека) может эффективно предотвращать развитие структурных повреждений суставов у пациентов с активной формой ревматического артрита (РА).

Исследователи изучали эффективность и безопасность применения метотрексата в комбинации с поддерживающей терапией или отменой rhTNFR:Fc у пациентов с активной формой РА. В исследование включили 89 пациентов с активным РА. Через 52 недели пациентов распределили в следующие группы терапии: MTX в сочетании с rhTNFR:Fc в течение 52 недель (32 пациента), MTX в сочетании с rhTNFR:Fc в течение 24 недель (31 пациент) или MTX в качестве монотерапии (26 пациентов).

Основной конечной точкой было повреждение суставов, оцениваемое с помощью общего индекса Шарпа в модификации ван дер Хайде (mTSS). В группе MTX в сочетании с rhTNFR:Fc24 утрачен контакт для последующего наблюдения с одним пациентом. На 24-й и 52-й неделях показатель mTSS, по сравнению с исходным уровнем, был ниже в объединенной группе применения rhTNFR:Fc, чем в группе монотерапии MTX (см. рис.).

Более того, у пациентов в объединенной группе rhTNFR:Fc наблюдалась более высокая частота ответа ACR 50 и ACR 70 по сравнению с пациентами в группе монотерапии MTX.

Согласно результатам исследования, применение комбинации MTX и rhTNFR:Fc позволяет предотвратить по-

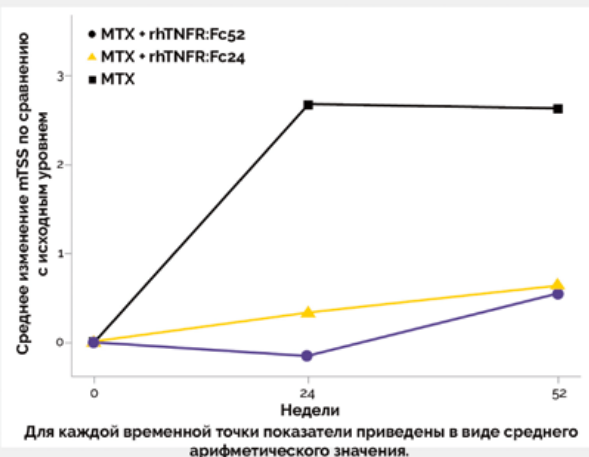


Рисунок. Показали конечные точки (изменение mTSS по сравнению с исходным уровнем) через 24 и 52 недели в трех группах.

вреждение суставов у пациентов с активной формой РА. Кроме того, комбинированная терапия MTX и rhTNFR:Fc хорошо переносится.

Однако в будущем необходимо проведение крупномасштабного проспективного исследования в когортах для изучения влияния поддерживающей терапии rhTNFR:Fc или ее отмены в ходе лечения РА на рентгенологическое прогрессирование заболевания.

Источник: Scientific reports



А. А. Новиков



Е. Н. Александрова



Г. В. Лукина

Мультиплексный анализ лабораторных биомаркеров в оценке эффективности тоцилизумаба при лечении ревматоидного артрита

А. А. Новиков, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии¹
Е. Н. Александрова, д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии¹
Г. В. Лукина, д.м.н., проф., в.н.с. лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов²

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

Multiplex analysis of laboratory biomarkers in assessing effectiveness of tocilizumab in treatment of rheumatoid arthritis

A. A. Novikov, E. N. Alexandrova, G. V. Lukina
 A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Moscow, Russia

Резюме

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов, включая гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к рецепторам интерлейкина-6 (IL-6R), обуславливает необходимость поиска предикторов эффективного ответа на проводимую терапию. Целью исследования стало определение роли мультиплексного анализа цитокинов в оценке эффективности применения тоцилизумаба (ТЦЗ) при РА. Материал и методы. Обследовано 43 пациента с РА. Группу сравнения составили 297 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Концентрацию IgM и IgA ревматоидных факторов (РФ) и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови измеряли иммунонефелометрическим методом; антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), матриксной металлопротеиназе-3 (ММП-3) – методом иммуноферментного анализа; цитокинов – методом мультиплексного анализа по технологии xMAP. Результаты. На 4-й неделе терапии ТЦЗ у пациентов с РА наблюдалось снижение СРБ, IgM РФ, АМЦВ, ММП-3; на 8-й – СОЭ, СРБ, IgM и IgA РФ, антител к цитруллинированным белкам, на 24-й – всех исследуемых биомаркеров, исключая АЦЦП. На 4-й, 8-й 24-й неделях терапии отмечено снижение сывороточных уровней всех исследуемых цитокинов (исключая IL-6–4-я неделя, IL-1ra на 8-й и 24-й неделях). Наиболее сильными факторами для прогнозирования эффективности ТЦЗ являются ММП-3 (ППК = 0,7), АЦЦП (0,7) и VEGF (0,7). Прогностическая модель, основанная на оценке уровней данных биомаркеров до начала терапии, позволяет с высокой диагностической точностью прогнозировать клинический ответ на ТЦЗ при РА (ППК = 0,85; ДИ: 0,7–1,0). Заключение. Таким образом, данные о связи базальных сывороточных концентраций АЦЦП, ММП-3 и VEGF с наличием хорошего ответа у пациентов с РА дали возможность создать многопараметрический диагностический индекс, позволяющий повысить точность прогнозирования эффективности ТЦЗ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, мультиплексный анализ биомаркеров.

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune rheumatic disease of unknown etiology, characterized by chronic erosive arthritis (synovitis) and that can involve other tissues and organs. The use of biologics in clinical practice, including humanized monoclonal antibodies (IgG1) to interleukin-6 (IL-6R) receptors, it's the cause to search for predictors of response to this therapy. The aim of this study was to determine the relevance of multiplex cytokine analysis in evaluating the effectiveness of tocilizumab (TCZ) in RA. Materials and methods. We examined serum samples from 43 patients with RA. The comparison group was 297 healthy subjects matched by gender and age. Serum concentration of IgM and IgA rheumatoid factors (RF) and C-reactive protein (CRP) in serum was measured by immunonephelometry; of antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), antibodies to modified citrullinated vimentin (anti-MCV), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) – by enzyme-linked immunosorbent assay; of cytokines – by xMAP technology. Results. At week 4 on TCZ therapy, patients with RA had a decrease serum levels of CRP, IgM RF, AMCV, MMP-3; on 8th – ESR, CRP, IgM and IgA RF, anti-CCP and anti-MCV, on the 24th – of all biomarkers, excluding anti-CCP. At 4th, 8th, 24th weeks of therapy, there was a decrease in serum levels of all studied cytokines (excluding IL-6 at 4th week and IL-1ra at 8th and 24th weeks). The most associated factors with effectiveness of TCZ are: MMP-3 (AUC 0.7), anti-CCP (0.7) and VEGF (0.7). A predictive model based on the assessment of serum levels of this biomarkers can predicting the clinical response to TCZ in RA (AUC = 0.85; CI: 0.7–1.0). Conclusion. The data about association of basal serum concentrations of anti-CCP, MMP-3 and VEGF with the response in RA patients, made it possible to create a multiparameter index for predicting the TCZ effectiveness.

Key words: rheumatoid arthritis, tocilizumab, multiplex biomarker assay.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. В основе патогенеза РА лежит генетически де-

терминированная и индуцированная факторами внешней среды (курение, инфекции и др.) персистирующая активация приобретенного и врожденного иммунного ответа против разнообразных патогенов, ведущая к потере иммунологической толерантности в отношении собственных антигенов

организма [2, 3]. Особенностью иммунопатологического процесса при РА является дефект В-клеточной толерантности, сопровождающийся продукцией аутоантител, и антиген-специфическая активация CD4⁺ Т-лимфоцитов по Th-1 типу с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов над

противовоспалительными [4, 5]. Провоспалительные цитокины вызывают активацию эндотелия и накопление лейкоцитов в полости сустава, секрецию матриксных металлопротеиназ, индуцируют костную деструкцию и образование паннуса, участвуют в развитии аутоиммунных нарушений и системных проявлений при РА [6, 7].

IL-6 представляет собой гликопротеин, синтезируемый лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами, эозинофилами, В-клетками, фибробластами, тучными клетками, эндотелиальными клетками, синовиальными фибробластами и макрофагами. Действие IL-6 реализуется через взаимодействие с рецептором (IL-6R), являющимся мономером, состоящим из 468 аминокислотных остатков и обладающим участком из 90 аминокислот, гомологичным определенным доменам иммуноглобулинов. В отличие от рецепторов к другим цитокинам, IL-6R имеет цитоплазматический участок, состоящий из 82 аминокислотных остатков, однако он не способен участвовать в передаче сигнала внутрь клетки, так как в его составе отсутствуют места связывания тирозинкиназ [8]. Механизм передачи сигнала IL-6 внутрь клетки состоит из связывания IL-6 с α -цепью IL-6R, присоединения комплекса IL-6 и IL-6R к gp130, ковалентной гомодимеризации gp130 и последующего каскада внутрицитоплазматического фосфорилирования с участием JAK1, JAK2, TYK2, STAT1, STAT3 [9]. Биологическая активность IL-6 может быть ингибирована как блокадой самого цитокина, так и IL-6R или молекулы gp130. Патологическое действие IL-6 при РА состоит в стимуляции пролиферации В-клеток, секреции иммуноглобулинов, синтеза С-реактивного белка (СРБ), дифференцировки плазматических клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. IL-6 может принимать участие в развитии околосуставного остеопороза и суставной деструкции через влияние на дифференцировку остеокластов, увеличение активности протеолитического фермента аггреканы и ускорение деградации протеогликана. Уровень IL-6 при РА коррелирует с активностью заболевания и степенью эрозивного поражения суставов [10].

Значительный прогресс в лечении РА связан с применением такого клас-

са лекарственных средств, как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), к которым относят моноклональные антитела против определенных детерминант иммунокомпетентных клеток или провоспалительных цитокинов и рекомбинантные белки, селективно блокирующие основные звенья иммуннопатогенеза РА [11]. Создание ГИБП позволило сформулировать новую стратегическую цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии заболевания, а не только клинического улучшения и замедления темпов костной деструкции [12]. Гуманизированные моноклональные антитела к IL-6R – тоцилизумаб (ТЦЗ) являются широко используемым ГИБП для лечения больных РА с умеренной и высокой активностью заболевания и резистентностью к базисным противовоспалительным средствам или ингибиторам фактора некроза – альфа [13, 14]. Уже через 2–4 недели после первой инфузии ТЦЗ у лиц, ответивших на терапию, происходит выраженное снижение клинической и лабораторной активности РА, а также замедление деструкции суставов [15]. При этом в настоящее время практически отсутствуют информативные предикторы ответа на терапию РА с использованием ТЦЗ. Современные лабораторные технологии позволяют не только развивать имеющиеся концепции поиска и валидации биомаркеров, но и создавать новые, открывая широкие перспективы для прогнозирования эффективности ГИБП.

Материалы и методы

Обследовано 42 пациента (32 женщины, 10 мужчин) с достоверным диагнозом РА (ACR 1987-го и ACR/EULAR 2010 года) [16, 17], медиана возраста составила 51 (43–55) год, длительности заболевания – 56 (23–81) лет. Большинство пациентов имели высокую клиническую (DAS28 6,5 [6,0–7,0]) и воспалительную активность заболевания (СРБ 36,4 [19,2–62,7] мг/л). Группу сравнения составили 297 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Больные получали ТЦЗ в течение 24 недель. Инфузии проводились в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 недели. Клинические и лабораторные показатели анали-

зировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка) и через 4, 8, 24 недели после первого введения препарата. Терапевтический эффект оценивался согласно критериям EULAR [18, 19].

Сывороточные концентрации IgM ревматоидного фактора (IgM РФ) и С-реактивного белка (СРБ) измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN-ProSpec (Siemens, ФРГ); антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ), матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3) и растворимые рецепторы IL-6 (Human sIL-6R Instant ELISA) – методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реагентов Anti-CCP (Axis-Shield, Великобритания), Anti-MCV (Orgentec, ФРГ), Human MMP-3 Instant ELISA (Bender MedSystems, ФРГ) и Human sIL-6R Instant ELISA Kit (Bender MedSystems, ФРГ) соответственно. Определение цитокинов проводилось методом мультиплексного анализа и с технологией xMAP на анализаторе Bio-Plex 200 с использованием набора реагентов Bio-Plex Pro™ Human Cytokine 27-plex Assay (Bio-Rad, США). Статистический анализ результатов проводили с помощью программного комплекса EpiInfo 7.0 (Centers for Disease Control and Prevention, США). Для количественных переменных рассчитывали медиану: Me (25–75 %). Соответствие форм распределения количественных переменных нормальному проверяли с помощью построения гистограмм. При условии нормальности распределений и равенства дисперсий (F-критерий Фишера) сравнение количественных переменных проводили с помощью t-критерия Стьюдента, в противном случае применяли критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Статистически значимым признавали уровень p менее 0,05 ($p < 0,05$). Прогноз значений одной переменной по другим проводили при помощи метода много-

Таблица 1
Концентрация биомаркеров у пациентов с РА до начала терапии ТЦЗ

Биомаркер		РА	Здоровые доноры
СРБ	мг/л	36,40 (19,2–62,7)	0,60 (0,2–1,9)
IgM РФ	МЕ/мл	262,00 (95,3–663,0)	0,10 (0,0–0,6)
IgA РФ	Ед/мл	342,50 (106,9–89,9)	0,10 (0,1–0,1)
АЦЦП	Ед/мл	366,80 (76,9–500,0)	0,10 (0,1–0,6)
MMP-3	нг/мл	42,50 (19,5–66,0)	7,75 (5,5–11,8)
sIL-6R	нг/мл	263,70 (212,5–310,0)	97,40 (94,1–105,1)
IL-1 β		8,00 (2,9–29,4)	4,10 (2,6–5,0)
IL-1 α		85,30 (53,1–118,9)	150,60 (111,2–253,8)
IL-2		24,10 (10,0–70,1)	10,77 (5,5–13,8)
IL-4		23,50 (21,6–29,1)	3,30 (0,2–6,0)
IL-5		5,30 (2,9–19,3)	2,90 (0,2–5,2)
IL-6		176,80 (106,1–462,3)	7,70 (4,5–13,1)
IL-7		52,60 (38,3–121,9)	8,10 (0,5–21,5)
IL-8		43,70 (30,1–86,8)	12,50 (4,8–9,0)
IL-9	пг/мл	178,90 (63,7–454,1)	34,20 (26,3–42,3)
IL-12		104,50 (57,7–178,6)	5,78 (2,2–9,9)
IL-13		33,40 (23,7–69,3)	16,70 (9,9–22,4)
IL-17		103,80 (90,1–118,6)	22,90 (5,2–90,3)
FGF-2		52,10 (42,6–81,6)	27,20 (19,3–44,3)
G-CSF		0,01 (0,01–9,20)	10,90 (2,4–56,5)
GM-CSF		177,10 (81,7–434,9)	39,90 (21,6–61,3)
IFN- γ		2188,50 (979,3–7781,1)	285,30 (112,2–1038,0)
IP-10		24 171,60 (18108,8–32123,55)	717,80 (188,7–17831,0)
MCP-1		176,90 (91,7–316,5)	48,60 (22,3–6169,5)
MIP-1 β		199,70 (166,9–245,8)	66,10 (49,4–99,5)
TNF- α		143,50 (61,6–641,2)	39,00 (17,2–65,0)
VEGF		2144,80 (1272,9–4106,6)	205,60 (64,0–313,0)

Примечание: $p < 0,05$ во всех случаях.

Таблица 2
Динамика концентраций АЦЦП, MMP-3, VEGF и клинической активности у больных РА на фоне терапии ТЦЗ

Биомаркеры	Недели			
	0-я	4-я	8-я	24-я
АЦЦП (Ед/мл)	366,8 (76,9–500,0)	409,5 (101,7–00,0)	500,0 (84,4–500,0)*	355,7 (39,8–500,0)
MMP-3 (нг/мл)	42,5 (19,5–66,0)	19,3 (10,2–21,6,0)*	Н/д	12,4 (7,8–17,9)*
VEGF (пг/мл)	2 229,4 (1 272,9–4 197,3)	332,1 (220,3–772,9)*	159,5 (81,9–317,5)*	218,2 (124,0–413,3)*
DAS28	6,4 (5,9–7,0)	4,2 (3,7–4,9)*	3,2 (2,6–3,6)*	2,1 (1,3–2,8)*

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 3
Коэффициенты прогностической модели эффективности применения ТЦЗ при РА

	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты
	β	Стандартная ошибка	β
Константа α	0,011	0,006	0,309
АЦЦП	0,008	0,006	0,214
ММР-3	0,008	0,005	0,266
VEGF	0,011	0,006	0,309

факторного анализа, при котором прогноз показателя ξ по показателям $\eta_1, \dots, \eta_n$ осуществляется в виде. Коэффициенты b_k в приведенных таблицах называются нестандартизованными. Для сравнительного анализа вклада

факторов в прогностическую модель приведены таблицы стандартизованных коэффициентов β_k , определяемых как, а также статистическая значимость (p) их отличия от нуля. Клиническую эффективность полученной

прогностической модели определяли построением ROC-кривой и вычислением площади под ней (ППК).

Исследование одобрено решением этического комитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (Москва) (протокол № 19 от 18.09.2009). Все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

У пациентов с РА, по сравнению со здоровыми донорами, отмечено повышение СРБ, РФ, АЦЦП, а также большинства цитокинов, хемокинов и ростовых факторов (табл. 1).

С целью выбора оптимальной панели биомаркеров для оценки эффективности применения ТЦЗ для лечения РА был проведен пошаговый линейный регрессионный анализ базальных концентраций (до первого введения препарата) возможных предикторов клинического ответа: аутоантител – IgM РФ, АЦЦП, АМЦВ, лабораторных маркеров воспаления – СРБ, цитокинов – IL-1 β , -1 α , -2, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -12, -13, -15, -17, FGF-2, эотаксина, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF и протеолитического фермента, участвующего в деградации хряща ММР-3. Наиболее сильными факторами для прогнозирования хорошего ответа ТЦЗ являются АЦЦП (ППК = 0,7), ММР-3 (ППК = 0,7) и VEGF (ППК = 0,7) (табл. 2).

Вероятность эффективности использования ТЦЗ при лечении РА рассчитывается по следующей формуле: $0,63 + 0,011 \times [\text{ММР-3}] + 0,008 \times [\text{АЦЦП}] + 0,008 \times [\text{VEGF}]$ (табл. 3) Полученная величина измеряется в условных единицах. При ее значении ниже 1,05 применение данного ГИБП для лечения РА малоэффективно; выше 1,4 – вероятность хорошего ответа составляет 38 %. При проверке точности построенного прогноза методом ROC-анализа значение ППК составило 0,85 (ДИ: 0,7–1,0).

Обсуждение

В настоящее время существует всего несколько работ, в которых предпринята попытка найти предикторы ответа на ТЦЗ у пациентов с РА, ос-

новываясь на сывороточных уровнях маркеров воспаления, аутоантител, цитокинов, хемокинов и ростовых факторов. По нашим данным, наиболее существенное влияние ТЦЗ оказывал на уровень СРБ, что полностью совпадает с результатами других авторов, согласно которым его сывороточная концентрация снижается до нормальных значений через 2 недели после первой инфузии и полностью нормализуется к 24-й [20, 21]. В широкомасштабных клинических исследованиях показано, что изменение концентрации СРБ и других сывороточных маркеров воспаления зависит от уровня и продолжительности циркуляции в крови ТЦЗ [22]. В исследовании OPTION продемонстрировано снижение концентрации IgM РФ на 24-й неделе терапии ТЦЗ [23]. Подобное падение уровня IgM РФ по сравнению с базальным, отмечено и японскими исследователями, при этом у трех позитивных по IgM РФ пациентов произошла отрицательная сероконверсия [24]. Нами получены данные о том, что терапия ТЦЗ у больных РА приводит к падению от исходного уровня концентраций IgM/IgA РФ и АМЦВ на 60–70%, но не АЦЦП. Также в нашем исследовании отмечена тенденция к снижению сывороточного содержания энзима, являющегося одним из главных звеньев в процессах деструкции матрикса – ММП-3, что подтверждается данными Р. Garnero и соавт., предполагавшими, что данный эффект носит дозозависимый характер [25]. J. Yamana и соавт. установили, что ТЦЗ значительно снижает концентрации IL-2, -7, -8, -12, TNF- α и GM-CSF [26]. По нашим данным, к 24-й неделе снижается содержание всех исследуемых цитокинов. Наибольшее внимание при исследовании влияния ТЦЗ на цитокиновый профиль больных РА уделяется изменениям уровня IL-6. Повышение сывороточного уровня IL-6 в начале терапии ТЦЗ связано не с увеличением продукции данного цитокина, а с нарушением его клиренса, вызванного блокадой IL-6R. Как и в других исследованиях, на 24-й неделе терапии ТЦЗ в нашей работе прослеживалась четкая тенденция к снижению концентрации

IL-6, причем у приблизительно 15% больных ее значения приближались к условной норме [27].

К настоящему моменту существует лишь небольшое количество противоречивых исследований, посвященных поиску предикторов клинического ответа на ТЦЗ у больных РА. Так, показано как отсутствие связи между базальными уровнями аутоантител (IgM РФ, АЦЦП) и ответом на препарат, так и возможность прогнозировать ремиссию РА по базальному уровню IgM РФ [14, 21, 28, 29]. N. Nishan и соавт., в отличие от наших результатов, получили данные, что базальный уровень sIL-6R может свидетельствовать о достижении ремиссии РА к 24-й неделе терапии (ППК = 0,6) [30]. Также отмечено, что снижение IL-1 β к 4-й неделе терапии может предсказывать ответ на терапию через 13 месяцев [31]. J. Yamna и соавт. связывают высокие сывороточные уровни IL-2, -7, -10, -12, GM-CSF и IFN- γ с выраженным клиническим ответом на терапию ТЦЗ [26]. Согласно нашим результатам, из 28 биомаркеров наиболее сильно связаны с ответом на ТЦЗ АЦЦП, ММП-3 и VEGF. Синтез АЦЦП ассоциируется с определенными генетическими маркерами (HLA-DRB1, PTPN 22, PAD 14, TRAF1-C5, STAT4, OLIG3-AIP3) и внешними факторами (курение и др.) [32]. Имеются данные, что АЦЦП – позитивные больные РА характеризуются более эффективным ответом на лечение химерными моноклональными антителами к CD 20-антигену В-клеток (ритуксимабом), в то время как АЦЦП – отрицательные пациенты лучше отвечают на применение ингибиторов TNF- α [33]. ММП-3, являющуюся представителем семейства стромелизинов, в небольшом количестве продуцируют клетки соединительной ткани. Стимуляторами гиперпродукции ММП-3 при РА могут служить различные факторы, включая провоспалительные цитокины и ростовые факторы [34]. Показано, что высокий уровень ММП-3 на ранних стадиях заболевания является предиктором развития костной деструкции. Терапия ТЦЗ вызывает дозозависимое снижение содержания в сыворотке крови ММП-3, следует отметить, что

ее снижение более выражено у ответчиков, чем у лиц с отсутствием ответа на терапию [25]. Предполагается, что контроль уровня данного биомаркера может быть полезен при мониторинге эффективности терапии ГИБП [35]. Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) участвует в неоангиогенезе, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и образование новых сосудов. VEGF играет основную роль в развитии ангиогенеза при РА, являясь митогеном исключительно для эндотелиальных клеток [36]. VEGF-опосредованный рост сосудистой ткани играет важную роль в патогенезе РА и является характерным признаком ревматоидного синовита на ранних стадиях [37]. Отмечено значительное снижение этого ростового фактора при применении ТЦЗ у больных РА [38].

Таким образом, данные о связи базальных сывороточных концентраций АЦЦП, ММП-3 и VEGF с наличием хорошего ответа у пациентов с РА дали возможность создать многопараметрический диагностический индекс, позволяющий повысить точность прогнозирования эффективности ТЦЗ.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 19–15–00283 «Поиск сигнатур белковых биомаркеров для ранней диагностики, оценки активности и выбора тактики терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний»

Список литературы

1. Harris E. D. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implication for therapy. N. Engl. J. Med. 1990; 322: 1277–1289.
2. Насонов Е.А., Насонова В.А., ред. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 737 с.
3. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med. 2011; 365: 2205–2219.
4. Samuels J., Ng Y.S., Coupillaud C. et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. J. Exp. Med. 2005; 201: 1659–1667.
5. Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. J. Clin. Invest. 2008; 118: 3537–3545.
6. Yamamoto A., Sato K., Miyoshi F. et al. Analysis of cytokine production patterns of peripheral blood mononuclear cells from a rheumatoid arthritis patient successfully treated with rituximab. Mod. Rheumatol. 2010; 2: 183–187.
7. Bansard C., Lequerré T., Daveau M. Et al. Can rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and biologics be predicted? Rheumatology (Oxford). 2009; 48 (9): 1021–8.
8. Kishimoto T., Tanaka T., Yoshida K. et al. Cytokine signal transduction through a homo- or heterodimer of gp130. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1995; 766: 224–234.
9. Bravo J., Heath J. Receptor recognition by gp130 cytokines. EMBO J. 2000; 19 (11): 2399–411.

10. Dasgupta B., Corkill M., Kirkham B. et al. Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1992; 19 (1): 22–25.
11. Насонов Е.А. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век. *Клин. Медицина.* 2005; 6: 8–12.
12. Smolen J. S., Aletaha D., Bijlma J. W. J. et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 631–637.
13. Jones G., Sebba A., Gu J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 88–96.
14. Burmester G., Feist E., Kellner H. et al. Effectiveness and safety of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 755–9.
15. Fleischmann R., Burgos-Vargas R., Skopouli F. N. et al. Tocilizumab inhibits radiographic progression, improves physical function, and gains efficacy over time: LITHE 2 year. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (3): 384.
16. Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 1988; 31: 315–324.
17. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 1580–1588.
18. Fransen J., Stucki G., van Riel P. L. C. M. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr. Rheum. (Arthr. Care. Res.)* 2003; 49: 214–224.
19. Олюнин Ю. А. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2012; 50 (1): 9–13.
20. Emery P., Keystone E., Tony H. P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1516–1523.
21. Kawashiri S., Kawakami A., Iwamoto N. et al. In rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab, the rate of clinical disease activity index (CDAI) remission at 24 weeks is superior in those with higher titers of IgM-rheumatoid factor at baseline. *Mod. Rheumatol.* 2011; 4: 370–374.
22. Levi M., Frey N., Grange S. et al. Reduction in inflammatory biomarkers with increasing exposure to the IL-6 inhibitor, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis: graphical analysis of pooled data. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (2): 192.
23. Smolen J. S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OP-TION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet.* 2008; 371: 987–997.
24. Nishimoto N., Yoshizaki K., Miyasaka N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (6): 1761–1769.
25. Garmery P., Thompson E., Woodworth T. et al. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (1): 33–43.
26. Yamana J., Iwahashi M., Kim M. et al. T-Cell-Related Cytokines Are Inhibited in Response to Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis in Contrast with TNF-Inhibitor. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (10): 51.
27. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Relationship between serum IL-6 levels after tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (2): 90.
28. Narváez J., Magallares B., Díaz Torné C. et al. Predictive factors for induction of remission in patients with active rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45 (4): 386–390.
29. Pers YM, Fortinet C, Constant E, et al. Predictors of response and remission in a large cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (1): 76–84.
30. Nishan N., Kikuchi J., Hashizume M., Yoshimoto K., Kameda H., Takeuchi T. Baseline levels of soluble interleukin-6 receptor predict clinical remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: implications for molecular targeted therapy. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (5): 945–947.
31. Okano T, Inui K, Tada M, et al. Levels of interleukin-1 beta can predict response to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis: the PETITE (predictors of effectiveness of tocilizumab therapy) study. *Rheumatol. Int.* 2016; 36 (3): 349–357.
32. Ursum J., Bos W., van de Stadt R. et al. Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence of two distinct autoantibody systems. *Arthritis. Res. Ther.* 2009; 11 (3): 75.
33. Valesini G., Alessandri C. Anticitrullinate antibodies and rheumatoid factors: two distinct autoantibody systems. *Arthritis. Res. Ther.* 2009; 11: 125.
34. Соловьева Н. И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции. *Биоорганическая химия.* 1989; 4: 245–255.
35. Ouchi E., Iwata K., Yamanaka H. Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis. *Inflamm. Regen.* 2004; 24: 154–160.
36. Brechley P. E. Antagonising angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60 (3): 71–74.
37. Klimiuk P., Sierakowski S., Latosiewicz R. et al. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (9): 804–809.
38. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K., Kawai S., Takeuchi T., Azuma J., Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod. Rheumatol.* 2009; 19 (1): 12–19.

Для цитирования: Новиков А.А., Александрова Е.Н., Лукина Г.В. Мультиплексный анализ лабораторных биомаркеров в оценке эффективности тоцилизумаба при лечении ревматоидного артрита. *Медицинский алфавит.* 2020; (31): 16–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-16-20>.

For citation: Novikov A. A., Alexandrova E. N., Lukina G. V. Multiplex analysis of laboratory biomarkers in assessing the effectiveness of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Medical alphabet.* 2020; (31): 16–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-16-20>.







**НОВИНКИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
РЫНКА**



**ВЕДУЩИЕ
СПИКЕРЫ**



**ИННОВАЦИОННОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОРУДОВАНИЕ**

9-12.03.2021 online

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

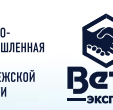
ЧЕРНОЗЕМЬЯ

2021

2-100-501 zdrav@veta.ru www.veta.ru








Ингибиторы янус-киназ и инфекции у больных ревматологического профиля

Б. С. Белов, д.м.н., зав. лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии
Н. В. Муравьева, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии
Г. М. Тарасова, к.м.н. с.н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии
М. М. Баранова, аспирант

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», Москва

Inhibitors of janus kinases and infection in patients of rheumatologic profile

B.S. Belov, N.V. Muravyova, G.M. Tarasova, M.M. Baranova
 V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia



Б. С. Белов



Н. В. Муравьева



Г. М. Тарасова



М. М. Баранова

Резюме

В последние десятилетия в ревматологии отмечается явный прогресс, связанный с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов, а также таргетных базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП), к которым относятся ингибиторы янус-киназ. В то же время применение этих препаратов ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации, а также реактивации латентной инфекции. Помимо этого, регистрируются случаи тяжелых инфекций, в том числе с летальным исходом. В настоящем обзоре проанализированы данные литературы преимущественно последних 5 лет, касающиеся частоты и локализации основных коморбидных инфекций у больных ревматоидным артритом и псориатическим артритом при лечении различными тБПВП (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб). Охарактеризована значимость инфекций (туберкулез, герпес-вирусные инфекции, хронический вирусный гепатит В) в тактике курации указанных больных. Подчеркнута необходимость более широкого применения иммунизации различными вакцинами (в первую очередь пневмококковой и гриппозной) пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: таргетные базисные противовоспалительные препараты, ингибиторы янус-киназ, тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб, инфекции, вакцинация.

Summary

In recent decades, there has been clear progress in rheumatology associated with the introduction of genetically engineered biological drugs, as well as targeted basic anti-inflammatory drugs (tBPVP), which include Janus kinase inhibitors. At the same time, the use of these drugs is associated with an increasing risk of developing infections of various nature and localization, as well as reactivation of latent infection. In addition, cases of severe infections, including fatal ones, are registered. This review analyzes the literature data, mainly from the last 5 years, concerning the frequency and localization of major comorbid infections in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in the treatment of various tBPVP (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib). The significance of infections (tuberculosis, herpes-viral infections, chronic viral hepatitis B) in the management of these patients is characterized. The need for a wider use of various vaccines (primarily anti-pneumococcal and anti-influenza) in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases is emphasized.

Key words: targeted basic anti-inflammatory drugs, Janus kinase inhibitors, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, infections, vaccination.

В современной ревматологии проблема инфекционной патологии стоит весьма остро. Это обусловлено в первую очередь участием различных инфекционных агентов в развитии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), при которых микроорганизмы играют триггерную роль, запуская иммунопатологические механизмы воспаления. С другой стороны, необходимость применения препаратов с иммуносупрессивным действием нередко способствует развитию коморбидных инфекций (КИ) различной природы и локализации, что существенно затрудняет ведение таких пациентов.

Последние два десятилетия ознаменовались существенным прорывом в лечении ИВРЗ, связанным в первую очередь с разработкой и внедрением в практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Позднее на рынке появились низкомолекулярные, полученные путем химического синтеза, лекарственные средства, ингибирующие внутриклеточные сигнальные молекулы янус-киназы (ЯК) и получившие название таргетных (англ. target – мишень) базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП). В настоящее время в РФ зарегистрированы три

препарата этой группы: тофацитиниб (ТОФА) – блокирует преимущественно JAK1 и JAK3, в меньшей степени JAK2; барицитиниб (БАРИ) – ингибирует преимущественно JAK1 и JAK2; упадацитиниб (УПА) – селективный ингибитор JAK1. В отличие от ГИБП, они предназначены для приема внутрь и не вызывают образование антител, способных нейтрализовать активность белковых молекул и снизить эффективность лечения. В ревматологии ингибиторы ЯК применяют для лечения ревматоидного артрита (РА) и псориатического артрита – ПсА (ТОФА). В настоящее время проводятся ряд

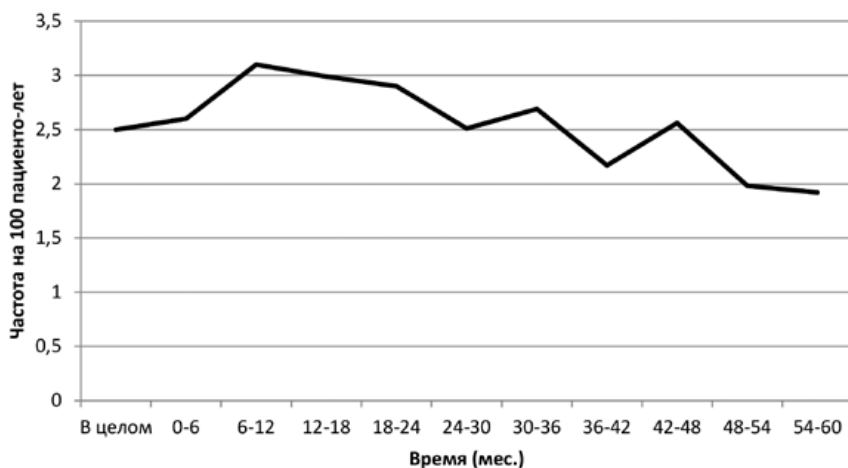


Рисунок 1. Динамика СКИ при лечении ТОФА с течением времени [8].

исследований II–III фаз, и в ближайшем будущем можно ожидать расширения показаний к назначению этих препаратов. Однако с накоплением клинического опыта становится очевидно, что применение указанных лекарственных средств, как и ГИБП, сопровождается увеличением риска развития инфекционных осложнений различной этиологии и локализации. Последнее обусловлено прямым или опосредованным подавлением эффектов многих цитокинов, играющих ведущие роли в обеспечении противоинфекционной защиты макроорганизма. Учитывая все возрастающее применение этих препаратов при ИВРЗ, практические врачи должны получать своевременную и полную информацию об их возможных нежелательных реакциях, а также необходимых превентивных мероприятиях. В настоящем обзоре представлены современные данные о наиболее значимых КИ у больных РА и ПсА при лечении ингибиторами JAK.

Обсуждение указанной проблемы необходимо вести с учетом фонового риска развития КИ, обусловленного наличием основного заболевания, в первую очередь РА, псориаза (ПсО) и ПсА *per se*. Так, о высокой частоте КИ, осложняющих течение РА, известно в течение последних 45 лет. КИ у больных РА развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и занимают 2–3 места по частоте среди причин смерти этих пациентов [1]. По данным российских исследований, в 2002–2005 годах

(то есть до активного применения ГИБП и появления тБПВП) частота КИ у стационарного контингента больных составляла 9,7%. При этом частота вторичных инфекций была максимальной среди пациентов с РА – 38,1% [2]. В соответствии с результатами когортного исследования общая частота верифицированных случаев инфекций на 100 пациенто-лет была выше у пациентов с РА (19,64), чем у субъектов без РА (12,87). Инфекции, требующие госпитализации, также значимо чаще встречались у пациентов с РА (9,57 на 100 пациенто-лет), чем у субъектов исследования без РА (5,09 на 100 пациенто-лет) с относительным риском (ОР), равным 1,88 (95% ДИ: 1,71–2,07). В структуре указанных инфекций преобладали пневмонии (53,4%) [3]. По данным этих же авторов, основными предикторами развития КИ при РА являются хронические заболевания легких, лейкопения, внесуставные проявления болезни, наличие ревматоидного фактора, увеличение СОЭ, а также лечение глюкокортикоидами (ГК) [4]. В ходе годового проспективного исследования показано, что применение метотрексата у больных РА вело к значимому повышению общего числа вторичных КИ по сравнению с контролем (62,5 и 47,0% соответственно; $p < 0,05$) [5].

Анализ продольной базы данных медицинского страхования на Тайване выявил значимое нарастание частоты пневмонии у больных ПсО (ОР = 1,5; 95% ДИ: 1,21–1,86). При

этом риск госпитализации по поводу пневмонии значимо повышался у больных как легкими (ОР = 1,36; 95% ДИ: 1,09–1,70), так и средними и тяжелыми формами ПсО (ОР = 1,68; 95% ДИ: 1,12–2,52) [6]. Среди 695 пациентов с ПсА, включенных в проспективное когортное исследование, у 264 (40,0%) из них развилась инфекция по сравнению с 62 (12,2%) из группы ПсО. Кроме того, 3,2% пациентов с ПсО имели две или более инфекции, в то время как 27,7% пациентов с ПсА имели три и более инфекций [7].

Инфекции и ингибиторы JAK

S. Cohen и соавт. [8] провели всесторонний комплексный анализ безопасности 9,5-летнего применения ТОФА, по данным фаз I–IIIb / IV и долгосрочных расширенных исследований, включавших 7061 взрослого пациента с РА. Наиболее частыми нежелательными явлениями, в соответствии со структурой системно-органных классов международного стандарта MedDRA, были инфекции и инвазии (56,2%). По частоте локализации преобладали инфекции верхних дыхательных путей (34,5%), мочевыводящего тракта (11,8%) и бронхит (11,3%). Серьезные КИ (СКИ), то есть требовавшие госпитализации или парентерального применения антибиотиков, отмечены у 576 (8,2%) больных, из них наиболее часто встречались пневмония (124 случая), *Herpes zoster* (43), инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и целлюлит (по 31 случаю каждое). Частота СКИ постепенно снижалась с течением времени при более длительной экспозиции ТОФА (рис. 1). Регрессионный анализ Кокса продемонстрировал, что значимые коэффициенты риска (Hazard ratio, HR) СКИ получены для следующих показателей: доза ТОФА – 1,3, старший возраст – 1,4, мужской пол – 1,3, географический регион (в первую очередь Азия, Австралия и Новая Зеландия) – 1,7–1,9, нарастающий исходный индекс по шкале НАQ (Health Assessment Questionnaire – опросник оценки здоровья) – 1,1, лимфопения – 2,4, применение ГК – 1,4–1,7 в зависимости от дозы, по-

вышенный индекс массы тела – 1,1, сахарный диабет – 1,6 и хроническая обструктивная болезнь легких – 1,5 ($p < 0,05$ во всех случаях).

В аналогичном по дизайну исследовании [9], включившем 3492 больных РА, получавших БАРИ вплоть до 5 лет, СКИ зарегистрированы в 231 случае (3,0 на 100 пациенто-лет). Наиболее частыми СКИ были пневмонии (46 случаев), *Herpes zoster* (31), ИМП (19) и целлюлит (12). В качестве независимых факторов риска СКИ фигурировали предшествующая терапия ГИБП, пожилой возраст, проживание в азиатском регионе (исключая Японию), повышенный индекс массы тела и применение ГК.

В комплексный анализ безопасности УПА были включены 3834 больных РА, получавших препарат в рамках пяти РКИ III фазы [10].

Как видно из рисунка 2, частота СКИ среди пациентов, принимавших УПА в дозе 15 мг/сут, значимо не отличалась от таковой в группах сравнения. Наиболее частой СКИ была пневмония – 44 случая (3,2 на 100 пациенто-лет). По данным регрессионного анализа, применение УПА в дозе 30 мг/сут значимо повышало риск СКИ по сравнению с плацебо ($HR = 3,2$; 95 % ДИ: 1,12–8,47) и адалимумабом ($HR = 1,93$; 95 % ДИ: 1,02–3,64).

Туберкулез

20 марта 2020 года ВОЗ констатировала: «Туберкулез (ТБ) остается ведущей причиной смертности от инфекционных болезней в мире. В 2018 году туберкулезом заболело 10 миллионов человек на планете и 1,5 миллиона человек умерли от этой болезни» [11].

Наряду с ГИБП применение ЯК-ингибиторов является существенным фактором, повышающим риск развития ТБ как в результате экзогенного (первичного или повторно) инфицирования микобактериями ТБ, так и вследствие оживления эндогенной инфекции. В вышеуказанном обзоре [8] безопасности ТОФА сообщается о 38 (0,5 %) случаях активного ТБ, при этом внелегочные диссеминированные формы заболе-

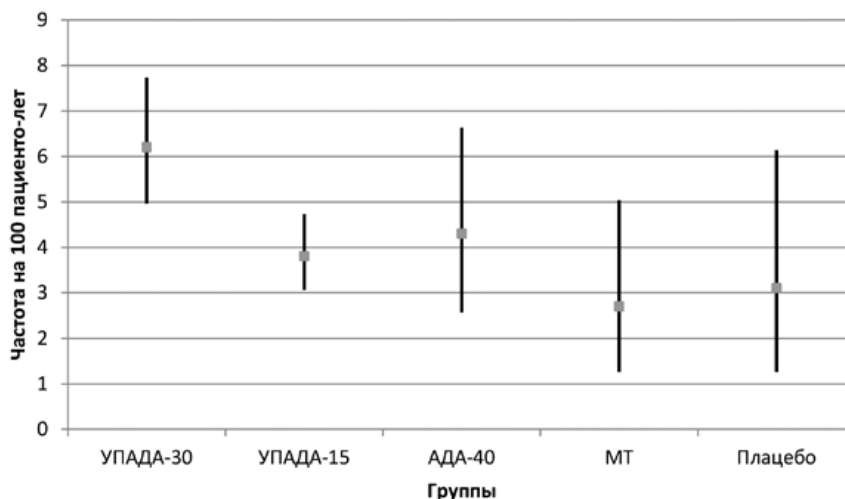


Рисунок 2. Частота СКИ (на 100 пациенто-лет) при лечении УПА и в группах сравнения. Примечание: УПА-30 – УПА в дозе 30 мг/сут; УПА-15 – УПА в дозе 15 мг/сут; АДА-40 – адалимумаб в дозе 40 мг каждые 2 недели; МТ – метотрексат.

вания имели место у 19 больных РА. 28 из 38 случаев зарегистрированы в регионах с высокой заболеваемостью ТБ. Латентные формы ТБ диагностированы у 130 и 190 больных, получавших 10 и 20 мг/сут препарата соответственно, из них соответственно 121 и 173 пациента получили адекватное профилактическое лечение. У 4 пациентов, прошедших курс профилактического лечения и рандомизированных для получения ТОФА 10 мг два раза в сутки, за период исследования развился ТБ; из них 1 пациент по-прежнему имел активный процесс на момент завершения исследования.

По сводным данным, среди больных РА, получавших БАРИ в дозе 4 мг/сут, наблюдали 11 случаев ТБ ($IR = 0,1$), в том числе 7 – с внелегочной локализацией. Все больные проживали в эндемичных по ТБ регионах. Обращали на себя внимание отрицательные результаты тестов на ТБ при скрининге у 7 больных. Во всех 11 случаях прием БАРИ был прекращен и назначена активная противотуберкулезная терапия. Шестеро больных выздоровели, из них 2 продолжили прием БАРИ. Один больной, имевший отрицательный результат теста при скрининге, скончался от диссеминированного ТБ, осложнившегося сепсисом. Еще 4 пациента продолжали лечение по поводу ТБ на момент прекращения исследования [9].

В ходе клинических исследований УПА в рамках III фазы (SELECT) диагностировано 5 случаев активного ТБ. Трое больных получали препарат в дозе 15 мг/сут, двое – 30 мг/сут. В целом частота активного ТБ при лечении УПА составила 0,1 на 100 пациенто-лет [10].

Таким образом, полностью предотвратить развитие ТБ на фоне лечения обладающими иммуносупрессивным действием ингибиторами ЯК в принципе невозможно, поскольку оно напрямую связано с механизмом их действия. Поэтому неотъемлемой частью национальной программы применения этих препаратов должны быть мероприятия по снижению риска развития ТБ. В связи с этим были опубликованы методические рекомендации, где изложен основной комплекс мероприятий по выявлению, диагностике и профилактике ТБ при планировании и проведении терапии ГИБП у больных ИВРЗ [12]. С учетом международного и отечественного опыта и исходя из сложившихся российских эпидемиологических условий и существующей нормативной базы, ведущими принципами снижения риска заболевания ТБ у пациентов, принимающих ингибиторы ЯК (по аналогии с таковыми, получающими ГИБП), должны стать:

- обязательное обследование больных на наличие активного ТБ, следов перенесенного ТБ или

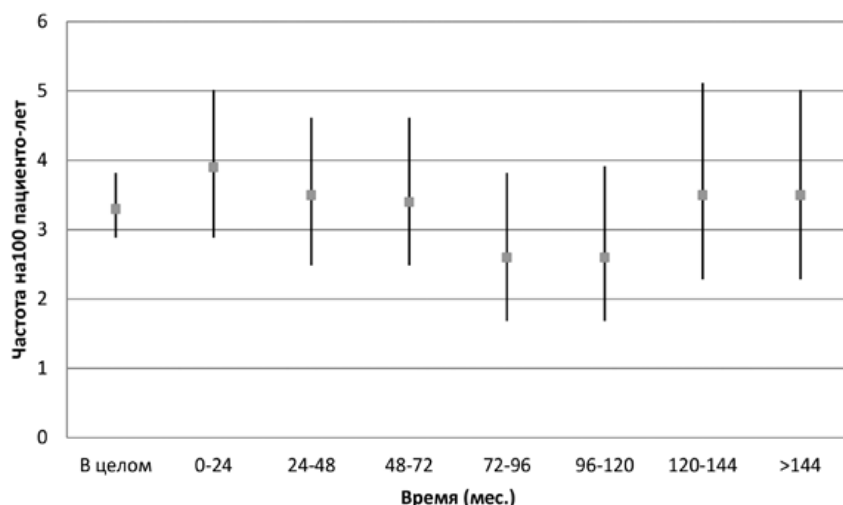


Рисунок 3. Частота НЗ-инфекции при длительном применении БАРИ у больных РА.

латентной ТБ-инфекции перед началом терапии ингибиторами JAK;

- проведение пациентам с неактивным ТБ или латентной ТБ-инфекцией превентивной противотуберкулезной терапии, объем которой зависит от наличия и характера посттуберкулезных изменений, а также дополнительных факторов риска эпидемиологического (контакт с больными ТБ), медицинского (сопутствующие заболевания, возраст) и социального характера;
- регулярное (не реже раза в 6 месяцев) проведение исследований в ходе терапии ингибиторами JAK для исключения развития активного ТБ и мониторинга латентной ТБ-инфекции при помощи тестов *in vivo* и *in vitro* с применением специфических для *M. tuberculosis* антигенов, указывающих на наличие активно метаболизирующей популяции микобактерий ТБ.

Herpes zoster

Анализ данных клинических исследований ТОФА у больных РА, опубликованный в 2014 году, позволил сделать вывод о нарастании частоты НЗ-инфекции на фоне терапии этим препаратом. При этом у пациентов азиатской расы был отмечен более высокий риск развития НЗ-инфекции (ОШ = 2,4; 95% ДИ: 1,9–3,2) [13].

В настоящее время эти данные получили подтверждение в ряде крупных аналитических работ. Так, применение ТОФА сопровождалось развитием НЗ у 11,1% пациентов (IR 3,6; 95% ДИ: 3,4–3,9). В большинстве случаев (90,2%) поражался один дерматом. Распространенная преимущественно кожная НЗ-инфекция зарегистрирована у 8 пациентов (что составило 1,0% всех пациентов с НЗ), мультидерматомная форма НЗ – у 43 (5,5% всех пациентов с НЗ) и НЗ как СКИ – у 57 (7,3% всех пациентов с НЗ и 0,8% общей популяции). Факторами риска НЗ были доза ТОФА, старший возраст, географический регион, курение и исходные дозы ГК (во всех случаях $p < 0,05$). Анализ IR через 6-месячные интервалы не выявил увеличения НЗ при более длительном воздействии ТОФА. IR (95% ДИ) для НЗ были выше в Азии (5,6; 95% ДИ: 5,0–6,3), чем в других регионах, включающих США, Канаду, Европу, Латинскую Америку (3,0; 95% ДИ: 2,8–3,3). 62 (7,9%) пациента имели рецидив НЗ (IR = 3,7; 95% ДИ: 2,8–4,7), из них 18 (6,7%; IR = 3,0; 95% ДИ: 1,8–4,7) в группе ТОФА 10 мг/сут и 44 (8,6%; IR = 4,1; 95% ДИ: 3,0–5,5) в группе ТОФА 20 мг/сут [8].

В результате применения ТОФА при ПсА частота НЗ-инфекции составила 2,0 (при суточной дозе препарата 10 мг), 2,7 (20 мг) и 2,1 (суммарно) на 100 пациенто-лет [14]. Авторы под-

черкивают, что эти показатели были несколько ниже таковых, отмеченных в клинических исследованиях ТОФА при РА.

В блоке плацебо-контролируемых исследований частота НЗ среди больных РА, получавших БАРИ в дозе 4 мг/сут, значительно превышала таковую в плацебо-группе (4,3 и 1,0 на 100 пациенто-лет соответственно; $p < 0,01$). В целом среди больных РА, получавших БАРИ, IR для НЗ составил 3,3 (95% ДИ: 2,89–3,8) и значимо не изменялся с течением времени. Большинство случаев НЗ-инфекции, наблюдавшейся у 258 больных, были легкой или средней степени тяжести. У 31 (12,0%) больного НЗ-инфекция расценена как СКИ. В 22 (8,5%) случаях диагностировано мультидерматомное поражение. Наряду с кожными изменениями у 4 больных наблюдали поражение черепно-мозговых нервов, у 7 – поражение роговицы или глубоких структур глаза. У 7 пациентов имели место рецидивы НЗ-инфекции. Поражение внутренних органов в рамках НЗ-инфекции не отмечено ни в одном случае. В качестве основных факторов риска НЗ-инфекции фигурировали пожилой возраст и проживание в Азиатском регионе или Японии. По данным моновариантного анализа, одновременное применение БАРИ и ГК не ассоциировалось с нарастанием риска НЗ-инфекции. При длительном применении БАРИ значимого нарастания частоты НЗ с течением времени не наблюдали (рис. 3) [9].

Применение УПА в дозе 30 мг/сут сопровождалось более частым развитием НЗ-инфекции (7,0 на 100 пациенто-лет), чем в группах сравнения (УПА 15 мг/сут – 3,7, адалимумаб 40 мг каждые 2 недели – 1,3, метотрексат – 1,4, плацебо – 1,2 на 100 пациенто-лет соответственно). HR для НЗ-инфекции при лечении УПА в абсолютном большинстве случаев превышал таковой в группах сравнения и колебался в пределах 2,99–4,99. Значимые показатели HR также зафиксированы для жителей азиатского региона и лиц старше 65 лет. В группах УПА

15 и 30 мг/сут большинство случаев HZ-инфекции протекало с поражением в пределах одного дерматома (74 и 76 % соответственно). Отмечено 2 случая СКИ – диссеминированная форма HZ-инфекции и поражение глаз. Летальных исходов не зафиксировано [10].

Таким образом, в настоящее время для всех ингибиторов JAK потенциальная реактивация латентной HZ-инфекции расценивается как класс-специфическая нежелательная лекарственная реакция [15]. Германскими исследователями показано, что ТОФА снижает продукцию интерферона- γ (тем самым способствуя уменьшению его антивирусного эффекта), уменьшает пролиферацию и активацию HZ-специфических CD4⁺-Т-клеток, подавляет экспрессию специфических рецепторов CXCR 3 на указанных клетках у больных РА. Авторы полагают, что вакцинация против HZ, выполненная до начала применения ТОФА, может повысить контроль за данной инфекцией [16].

Gепатит В

Курация больных ИВРЗ в рамках хронической HBV-инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV), представляется весьма актуальной клинической проблемой. Своеобразным камнем преткновения, подстерегающим ревматолога при ведении больных ИВРЗ, находящихся в статусе неактивного носительства поверхностного «австралийского» антигена (HBsAg) или латентной HBV-инфекции и получающих иммуносупрессивную терапию, является возможность перехода в фазу реактивации (HBV-р). Последняя характеризуется повышением уровня вирусной нагрузки (ДНК HBV) в сыворотке с последующим нарастанием содержания аланиновой трансаминазы (АлТ), отражающим острое печеночно-клеточное повреждение.

В соответствии с современными требованиями скрининговое обследование для выявления HBV-инфекции необходимо выполнять всем пациентам с ИВРЗ, которым планируется иммуносупрессивная терапия,

включая ГК, стандартные и таргетные БПВП, а также ГИБП. В то же время данные о HBV-р-потенциале ингибиторов JAK малочисленны из-за того, что на этапах клинических испытаний наличие признаков хронической или разрешившейся HBV-инфекции являлось критерием исключения.

Попытка изучить риск HBV-р при лечении ингибитором JAK была предпринята в двух недавних исследованиях. При ретроспективном анализе тайваньской когорты из 116 больных РА, получавших ТОФА, у 6 (5 %) была хроническая и у 75 (65 %) – разрешившаяся HBV-инфекция [17]. У двух HBsAg-позитивных пациентов, получавших профилактическое лечение антивирусными препаратами, на фоне приема ТОФА HBV-р не наблюдали. Среди четырех HBsAg-позитивных пациентов, не получавших антивирусные препараты, в двух случаях зарегистрирована HBV-р (через 6 и 12 месяцев терапии ТОФА). Оба пациента принимали ГК (5 и 10 мг преднизолона в день соответственно). Среди больных с разрешившейся инфекцией (HbsAg– / анти-HBc+) случаев HBV-р не отмечено.

М. Harigai и соавт. изучали безопасность БАРИ у больных РА с перенесенной HBV-инфекцией в ходе апостериорного (*post hoc*) анализа результатов клинических испытаний [18]. Было включено 269 пациентов, 255 из которых имели статус анти-HBc+ / анти-HBs+ и 14 – анти-HBc+ / анти-HBs–. В первой группе 7 (3 %) пациентов имели определяемую исходную вирусную нагрузку (медиана 256 МЕ/мл), во второй – 1 (7 %) больной имел незначительную исходную HBV-вирусную нагрузку (36 МЕ/мл). Из указанных восьми пациентов с определяемой исходной ДНК HBV половина прекратила прием БАРИ и трое из них получали противовирусные препараты. Другие четверо пациентов продолжали прием БАРИ без противовирусных препаратов. Ни у одного из этих больных не было клинических или биохимических признаков HBV-р.

На сегодняшний день предполагается, что применение ингибиторов

JAK у ревматологических пациентов с хронической HBV-инфекцией (HBsAg+) повышает риск HBV-р. Для них рекомендуется проведение профилактики с использованием новых противовирусных средств (энтекавир, тенофовир). У пациентов с разрешившейся HBV-инфекцией риск HBV-р довольно низок, и при ведении этих больных представляется достаточным осуществление тщательного мониторинга, включающего содержание аминотрансфераз (АсТ, АлТ) и в случае их повышения – срочное определение ДНК HBV [19].

Минимизация риска инфекции при лечении ингибиторами JAK

С учетом вышеизложенного, считаем целесообразным акцентировать внимание врачей на наиболее важных моментах, связанных с минимизацией влияния инфекции на терапию ингибиторами JAK (тБПВП).

На исходном этапе:

- тщательный отбор больных в строгом соответствии с показаниями;
- исключение больных с клинически значимой инфекцией в активной форме;
- тщательное обследование с целью выявления латентной инфекции → соответствующее лечение в случае ее обнаружения → отсрочка начала терапии тБПВП;
- крайняя осторожность при решении вопроса о лечении тБПВП больных с повышенной восприимчивостью к инфекциям, с хронической инфекцией или наличием в анамнезе рецидивирующих инфекций (особенно HZ).

Во время и после лечения:

- информирование больных о возможности тБПВП повышать способность к развитию инфекций;
- инструктаж больных о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении во время или после лечения тБПВП симптомов инфекции (повышение температуры тела, общая слабость, кашель или гриппоподобные симптомы) или призна-

ков, позволяющих заподозрить туберкулез (субфебрилитет, длительно сохраняющийся кашель, снижение массы тела и др.);

- прекращение терапии тБПВП при развитии тяжелой инфекции и проведение в связи с этим соответствующих обследований и лечения.

Вакцинация

В соответствии с недавно обновленными рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) [20] иммунизация антигриппозной и антипневмококковой вакцинами настоятельно рекомендуется всем больным с ИВРЗ, получающим иммуносупрессивную терапию (включая ингибиторы JAK), вследствие высокого риска летальных исходов, обусловленных инфекционной патологией дыхательных путей. При этом вакцинация показана даже больным с ожидаемым субоптимальным ответом.

В свете рассматриваемой проблемы представляют несомненный интерес рекомендации экспертов медицинского совета Национального фонда борьбы с псориазом по применению рекомбинантной вакцины против НЗ-инфекции (RHZV) у больных ПсО и ПсА [21]. Основные пункты этих рекомендаций:

1. RHZV предпочтительнее, чем живая аттенуированная вакцина при ПсО и ПсА;
2. по возможности RHZV следует назначать больным с ПсО и ПсА до начала системной терапии, но применение этой вакцины безопасно на фоне терапии БПВП/ГИБП;
3. RHZV следует назначать всем больным с ПсО и ПсА старше 50 лет и пациентам младше 50 лет, получающим ТОФА, системные ГК или комбинированную (ГИБП+БПВП) терапию, поскольку они имеют повышенный риск НЗ-инфекции;
4. применение RHZV для больных с ПсО и ПсА младше 50 лет, получающих иную иммуносупрес-

сивную терапию, обсуждается в каждом случае с индивидуальной оценкой риска.

Заключение

Таким образом, проблема инфекций в рамках терапии тБПВП у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями реальна и заслуживает самого серьезного внимания. Изучение влияния новых методов лечения ИВРЗ на распространенность КИ с оценкой клинического течения и исходов последствий, по мнению экспертов EULAR, рассматривается как одно из важных направлений будущих исследований в ревматологии.

Список литературы

1. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26 (5 Suppl 51): 35–61.
2. Белов Б.С., Балабанова Р.М., Манукян С.Г. и др. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях. XVI Росс. нац. конгр. Человек и лекарство: Тез. докл. М., 2007. С. 527 [Belov B.S., Balabanova R.M., Manukyan S.G., et al. Komorbidnye infekcii pri revmaticheskikh zabolevaniyakh. XVI Ross. nac. kongr. «Chelovek i lekarstvo»: Tез. dokl. M., 2007. S. 527. (In Russ.)].
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002; 46 (9): 2287–2293.
4. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46 (9): 2294–2300.
5. van der Veen MJ, van der Heide A., Kruize AA., Bijlsma JWJ. Infection rate and use antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.*, 1994; 53: 224–228.
6. Kao LT, Lee CZ, Liu SP, et al. Psoriasis and the risk of pneumonia: a population-based study. *PLoS One*. 2014; 9 (12): e116077. DOI: 10.1371/journal.pone.0116077
7. Haddad A, Li S, Thavaneswaran A, et al. The Incidence and Predictors of Infection in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Results from Longitudinal Observational Cohorts. *J Rheumatol*. 2016; 43 (2): 362–6. DOI: 10.3899/jrheum.140067.
8. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: a comprehensive integrated analysis of the rheumatoid arthritis clinical development programme. *RMD Open*. 2020 Oct; 6 (3): e001395. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001395.
9. Winthrop KL, Harigai M, Genovese MC, et al. Infections in baricitinib clinical trials for patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct; 79 (10): 1290–1297. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216852.
10. Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the SELECT phase III clinical programme. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct 28; annrheumdis-2020-218510. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218510.

11. Новые рекомендации ВОЗ по профилактике туберкулеза призваны спасти миллионы жизней. 24 марта 2020 г. Пресс-релиз. Женева. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/24-03-2020-new-who-recommendations-to-prevent-tuberculosis-aim-to-save-millions-of-lives> [Novye rekomendacii VOZ po profilaktike tuberkuleza prizvany spasti milliony zhiznej. 24 marta 2020 g. Press-reliz. Geneva. (In Russ.)]. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/24-03-2020-new-who-recommendations-to-prevent-tuberculosis-aim-to-save-millions-of-lives>.
12. Лукина Г.В., Борисов С.Е. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями, получающими генно-инженерные биологические препараты. В кн. Российские рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.А. Насонова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 394–410 [Lukina G.V., Borisov S.E. Skringing i monitoring tuberkuleznoj infekcii u bol'nyh revmaticheskimi zabolevaniyami, poluchayushchimi genno-inzhenernye biologicheskie preparaty. V kn. Rossijskie rekomendacii. Revmatologiya. Pod red. E.A. Nasonova.M., GEOTAR-Media, 2017. S. 394–410. (In Russ.)].
13. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Oct; 66 (10): 2675–84. DOI: 10.1002/art.38745.
14. Burmester GR, Curtis JR, Yun H, et al. An Integrated Analysis of the Safety of Tofacitinib in Psoriatic Arthritis across Phase III and Long-Term Extension Studies with Comparison to Real-World Observational Data. *Drug Saf*. 2020 Apr; 43 (4): 379–392. DOI: 10.1007/s40264-020-00904-9.
15. Atzeni F, Talotta R, Nucera V, et al. Adverse events, clinical considerations and management recommendations in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14 (11): 945–956. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1504678.
16. Almanzar G, Kienle F, Schmalzing M et al. Tofacitinib modulates the VZV-specific CD4+ T cell immune response in vitro in lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2019; 58 (11): 2051–2060. DOI: 10.1093/rheumatology/kez175.
17. Chen YM, Huang WN, Wu YD, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: a real-world study. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (5): 780–782. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211322.
18. Harigai M, Winthrop K, Takeuchi T, et al. Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of baricitinib in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2020 Feb; 6 (1): e001095. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001095.
19. Koutsianas C, Thomas K, Vassilopoulos D. Reactivation of hepatitis B virus infection in rheumatic diseases: risk and management considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Mar 16; 12: 1759720X20912646. DOI: 10.1177/1759720X20912646.
20. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan; 79 (1): 39–52. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
21. Baumrin E, van Voorhees A, Garg A, et al. A systematic review of herpes zoster incidence and consensus recommendations on vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis or psoriatic arthritis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul; 81 (1): 102–110. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.03.017.

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М., Баранова М.М. Ингибиторы янус-киназ и инфекции у больных ревматологического профиля. Медицинский алфавит. 2020; (31): 21–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-21-26>.

For citation: Belov B.S., Muravyova N.V., Tarasova G.M., Baranova M.M. Inhibitors of janus kinases and infection in patients of rheumatologic profile. Medical alphabet. 2020; (31): 21–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-21-26>.



Интерстициальное поражение легких при полимиозите и дерматомиозите (клинический случай)

А. П. Евстигнеева, д.м.н., зав. ревматологическим отделением¹, доцент кафедры терапии ФПК и ПП²

Е. Ю. Ган, к.м.н., врач-ревматолог высшей категории¹, доцент кафедры терапии ФПК и ПП²

Т. В. Баркан, клинический ординатор кафедры терапии ФПК и ПП²

¹ГАОУ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Interstitial lung injury in polymyositis and dermatomyositis (clinical case)

L. P. Evstigneeva, E. Yu. Gan, T. V. Barkan

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ural State Medical University; Ekaterinburg, Russia

Резюме

Полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ) являются аутоиммунными заболеваниями, основным проявлением которых является симметричная мышечная слабость проксимальных отделов конечностей, связанная с воспалением поперечнополосатой мускулатуры. У ряда пациентов с ПМ/ДМ имеется поражение легких и выявляются антисинтетазные антитела (АСА). Наличие АСА при ПМ/ДМ характеризует уникальный фенотип антисинтетазного синдрома (АСС), который несет высокий риск развития интерстициального поражения легких (ИПЛ). Диагностика АСС очень сложна из-за большой вариабельности клинических признаков, которые могут включать миозит, интерстициальное поражение легких, артрит, феномен Рейно, «руку механика», кожные высыпания, повышение температуры. В статье приводятся два клинических наблюдения ИПЛ при ПМ и ДМ с динамикой симптомов за несколько лет и трудностями постановки диагноза в связи с нетипичным течением заболевания.

Ключевые слова: полимиозит, дерматомиозит, антисинтетазный синдром, интерстициальное поражение легких.

Summary

Polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) are autoimmune diseases, the main manifestation of which is symmetric muscle weakness of the proximal limbs, associated with inflammation of the striated muscles. Some PM/DM patients have pulmonary involvement and positive antisynthetase antibodies (ASA). The presence of ASA in PM/DM characterizes the unique phenotype of antisynthetase syndrome (ASS), which has a high risk of developing interstitial lung disease (ILD). Diagnosis of ASS is very difficult due to the large variability of clinical signs, which may include myositis, ILD, arthritis, Raynaud's phenomenon, 'mechanic's' hand, skin rash, fever. There are two clinical observations of ILD in PM and DM in this article, showing the dynamics of symptoms for several years and difficult diagnosis of these diseases.

Key words: polymyositis, dermatomyositis, antisynthetase syndrome, interstitial lung disease.

Введение

Идиопатические воспалительные миопатии – группа хронических заболеваний неизвестной этиологии, основным проявлением которых является симметричная мышечная слабость проксимальных отделов конечностей, связанная с воспалением поперечно-полосатой мускулатуры. К ним относятся: полимиозит (ПМ); дерматомиозит (ДМ); ювенильный дерматомиозит; миозит, сочетающийся с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) (перекрестный синдром); миозит, сочетающийся с опухолями; миозит с внутриклеточными включениями и другие, более редкие заболевания [1].

Классификационные критерии ПМ/ДМ предложены А. Bohan и J. B. Peter в 1975 году [2]. Несмотря

на то что с 1975 года прошло уже 45 лет и за это время разрабатывались новые как диагностические, так и классификационные критерии, в том числе с внедрением миозит-специфичных антител, и магнито-резонансная томография (МРТ) мышц [3], критерии Bohan, Peter остаются актуальными до настоящего времени и включены в российские рекомендации для диагностики идиопатических воспалительных миопатий [1]. В соответствии с данными критериями диагноз ПМ классифицируется как определенный при наличии первых четырех критериев из пяти нижеперечисленных, как вероятный – при наличии трех критериев, и как возможный – при наличии двух критериев из первых четырех. Для определенно-

го ДМ необходимо, наряду с поражением кожи (пятый критерий), наличие трех других критериев, при наличии двух других критериев диагноз ДМ вероятен, при наличии одного – возможен [3].

Классификационные критерии ПМ/ДМ (Bohan, Peter, 1975)

1. Симметричная слабость проксимальных отделов конечностей, прогрессирующая в течение от нескольких недель до нескольких месяцев.
2. Морфологические изменения – некроз и воспалительная инфильтрация мышечных волокон.
3. Повышение уровня «мышечных» ферментов КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ в сыворотке крови.



А. П. Евстигнеева



Е. Ю. Ган



Т. В. Баркан

4. Электромиографические признаки воспалительной миопатии.
5. Характерная для ДМ кожная сыпь.

Наряду с поражением мышц у пациентов с ПМ/ДМ могут быть другие проявления, наиболее тяжелым из которых является интерстициальное поражение легких (ИПЛ). Частота встречаемости ИПЛ при ПМ/ДМ составляет 30–50 %. Наиболее частым паттерном при компьютерной томографии (КТ) и при морфологическом исследовании является неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), реже встречаются обычная интерстициальная пневмония (ОИП), организуемая пневмония (ОП) и диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) [4]. Интерстициальное поражение легких при ПМ/ДМ ухудшает прогноз заболевания, ассоциируется с повышением инвалидизации и смертности [5].

Очень часто поражение легких при ПМ/ДМ ассоциируется с антисинтетазными антителами (АСА), к которым относятся anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ, anti-KS, anti-Zo, anti-Ha, Anti-KS [6]. Считается, что наличие АСА характеризует уникальный фенотип – антисинтетазный синдром (АСС), который несет значительный риск развития ИПЛ. Диагностика АСС очень сложна из-за большой вариабельности степени и сроков появления других клинических признаков, которые могут включать миозит, артрит, феномен Рейно, «руку механика», кожные высыпания, синдром сухости и лихорадку [7]. Из группы АСА anti-Jo1 встречаются чаще, чем остальные, и ассоциируются в большей степени с миозитом, чем с поражением легких. Напротив, anti-PL7, anti-PL12 (встречаются в 10–15 % случаев) в большей степени ассоциируются с поражением легких, чем поражением мышц. У пациентов с данными антителами поражение легких может опережать поражение мышц. Другие антитела встречаются значительно реже (примерно в 2 % случаев) [6]. По данным О. А. Антелава и соавт., в выборке пациентов с АСС anti-Jo1 наблюдались у 73 % [8].

В соответствии с предварительными критериями (Solomon, 2011) [9] диагноз АСС ставится при наличии АСА плюс двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев из нижеперечисленных.

Большие критерии

1. ИПЛ, не связанное с влиянием окружающей среды, профессиональной деятельностью, приемом лекарств.
2. ПМ или ДМ согласно критериям Bohan и Peter.

Малые критерии

1. Артриты.
2. Феномен Рейно.
3. «Рука механика».

Несмотря на то что АСС относится к группе идиопатических воспалительных миопатий, в соответствии с данными критериями миозит – обязательное проявление АСС. По данным исследований, поражение легких предшествует миозиту в 37–56 % случаев [8, 9, 10]. В то же время у пациентов с АСА и дебютом с миозита в последующем интерстициальное поражение легких присоединится в 75 % случаев [9].

В данной статье мы представляем клинические случаи двух пациентов с ПМ/ДМ с интерстициальным поражением легких и длительным временем уточнения диагноза.

Клинический случай 1

Пациентка С., 61 год. В 2014 году в дебюте заболевания – повышение температуры, общая слабость, боль в мышцах голеней. С января

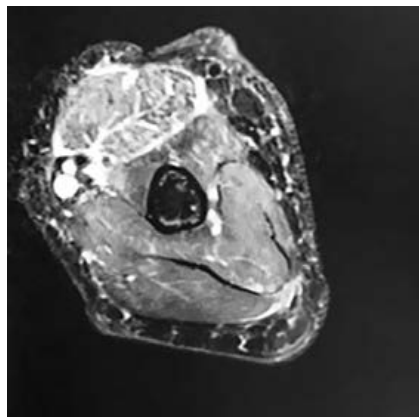


Рисунок 1. МРТ мышц плеча: воспалительный отек двуглавой мышцы.

2015 года нарастание боли в мышцах верхних и нижних конечностей, стала с трудом себя обслуживать. Вовлечения кожи ни в дебюте, ни в последующем не было. При обследовании: КФК – 9239 Е/л, АСТ/АЛТ – 450/181 Е/л, СОЭ – 60 мм/ч. В апреле 2015 года при игольчатой электромиографии (и-ЭМГ) нижних конечностей регистрируется спонтанная активность, не исключается первично-мышечный процесс. При биопсии кожно-мышечного лоскута: моноклеарная инфильтрация, некрозы мышечных волокон. По компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ-ОГК) выявлен двусторонний легочный фиброз без клинических признаков поражения легких и без дыхательной недостаточности. В иммунологическом анализе крови – антинуклеарный фактор (АНФ) = 1/2560, антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ЕНА) – отрицательные, антитела Sm, U1-RNP, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1 – отрицательные.

Согласно диагностическим критериям ПМ/ДМ (Bohan, Peter, 1975) у пациентки без поражения кожи имеются все четыре критерия полимиозита: 1) симметричная слабость проксимальных отделов конечностей; 2) морфологические изменения – некроз и воспалительная инфильтрация мышечных волокон; 3) повышение уровня «мышечных» ферментов КФК, АСТ, АЛТ в сыворотке крови; 4) электромиографические признаки воспалительной миопатии. Таким образом, выявление четырех критериев позволяет определить ПМ как достоверный. В дополнение к данным критериям у пациентки имеется положительный АНФ, по МРТ выявлены воспалительные изменения в мышцах (рис. 1).

С 2015 года начато лечение преднизолоном 60 мг в день (1 мг/кг), достигнута положительная клинико-лабораторная динамика, доза преднизолона к 2016 году снижена до поддерживающей – 10 мг в сутки. В 2016 году вновь появилась тяжесть в ногах, затем выраженная слабость в проксимальных группах мышц верхних и нижних конечностей, повышение температуры, через

некоторое время присоединилась одышка при физических нагрузках, покашливание. В мае 2016 года присоединились гипотония пищевода, синдром Рейно, отек пальцев кистей, по Эхо-КГ выявлена легочная гипертензия, по КТ-ОГК – интерстициальное поражение легких. Присоединение новых симптомов заставило заподозрить системную склеродермию (ССД), но достаточного количества баллов для диагноза определенной ССД по классификационным критериям на тот момент времени не было [11]: у пациентки имелся отек пальцев кистей – 2 балла; ЛАГ и интерстициальное поражение легких – 2 балла; феномен Рейно – 3 балла; итого 7 баллов. Проведение капилляроскопии в случае выявления склеродермического типа могло бы уточнить диагноз в пользу ССД, добавив к общему счету 2 балла, но капилляроскопия на то время в стационаре не проводилась. Тем не менее с учетом сочетания признаков ПМ и ССД, диагноз был переформулирован на перекрестное заболевание соединительной ткани (ПМ, ССД) с поражением мышц (полимиозит), легких (интерстициальное поражение), желудочно-кишечного тракта (гипотония пищевода), сосудов (синдром Рейно, ЛАГ), кожи (отек пальцев кистей). В связи с обострением заболевания и клинически значимым вовлечением легких доза преднизолона увеличена до 60 мг в сутки, начата терапия циклофосфамидом (ЦФ) в виде пульс-терапии по 1000 мг на введение в ежемесячном режиме в течение 6 месяцев, затем с увеличением интервала между введениями до 2 месяцев. Лечение ЦФ проводилось с июня 2016 до августа 2017 года, суммарная доза ЦФ составила 10000 мг. Лечение преднизолоном продолжалось весь период лечения ЦФ с плановым снижением дозы, но периодически доза преднизолона временно повышалась при нарастании активности (повышение температуры, усиление мышечной слабости, повышение КФК). К концу 2017 года по КТ-ОГК описан пневмофиброз обоих легких, без динамики от 2015 года, продолжено лечение низкими доза-

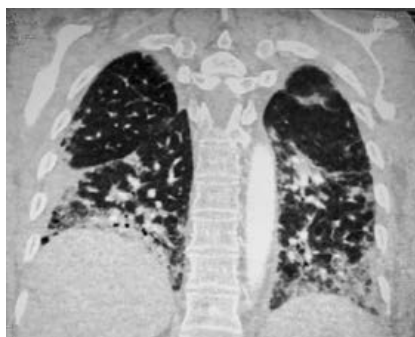


Рисунок 2. Интерстициальное поражение легких: НСИП, вероятная ОИП.

ми преднизолона. С начала 2018 года у пациентки постепенно усиливается одышка, периодически повышается температура, нарастает слабость в мышцах, повышается КФК. Продолжается лечение преднизолоном с повышением дозы до 30 мг в сутки при нарастании активности миозита и повышении температуры. Летом 2019 года наблюдается более выраженное обострение заболевания с усилением слабости и появлением боли в дистальных и проксимальных мышцах верхних и нижних конечностей, повышением температуры до 39 °С, ощущением стянутости рта, усилением одышки. В анализах от сентября 2019 года КФК = 11 180 Е/л, лейкоцитоз до $11,4 \times 10^9/\text{л}$, Нб – 90 г/л, СОЭ = 40 мм/ч. Доза преднизолона увеличена до 60 мг в сутки, при госпитализации в стационар в сентябре 2020 года выявлен острый илеофemorальный тромбоз слева с флотацией тромба. Восьмого октября 2019 года установлен кава-фильтр. К этому времени нарасла одышка с частотой дыхания в покое 40 раз в минуту. По КТ-ОГК 08 октября 2019 года данных за ТЭЛА нет, признаки легочной гипертензии, изменения в паренхиме легких без динамики от 2018 года. К лечению добавлен варфарин, который пациентка принимает до настоящего времени. На фоне лечения преднизолоном 60 мг в день нормализовалась температура, уменьшилась мышечная слабость, снизились показатели КФК. В дальнейшем пациентка остается на монотерапии преднизолоном со снижением дозы до поддерживающей, при этом сохраняется дыхательная недостаточность с частотой дыхания в покое 30–40 раз в минуту. В связи с признаками легочной

гипертензии по Эхо-КГ в марте 2020 года пациентка госпитализируется в кардиологическое отделение, где ей проводится зондирование полостей сердца и диагностируется легочная артериальная гипертензия III степени. К лечению добавляется бозентан, на фоне приема которого одышка не уменьшается. В августе 2020 года очередное обострение с повышением температуры, нарастанием мышечной слабости, повышением КФК до 11 997 Е/л. По КТ-ОГК 12 августа 2020 года – НСИП, вероятная ОИП (рис. 2). «Двусторонние интерстициальные / фиброзные изменения в легких, (площадь поражения 40 %), легочная гипертензия, дилатация левых камер сердца, атония пищевода и кардиального отдела желудка». При исследовании функции внешнего дыхания форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ) легких – 42 % от должного, 6-минутный тест ходьбы – 35 метров, тахипноэ 40 в минуту. Преднизолон увеличен до 30 мг в сутки с положительной динамикой в виде нормализации температуры и уменьшения слабости, но с сохранением дыхательной недостаточности. С учетом прогрессирования поражения легких, отсутствием ремиссии по полимиозиту, неэффективности монотерапии преднизолоном и предшествующей терапией циклофосфаном с суммарной дозой 10000 мг, решено усилить терапию после дообследования. Пациентке проведена капилляроскопия и исследованы миозит-специфичные антитела. По капилляроскопии выявлен склеродермический тип с миопатическим компонентом (рис. 3 а, б, в). При исследовании миозит-специфичных антител выявлены антитела к синтетазе PL7 (+++).



Рисунок 3. Капилляроскопия: а) кустовидный капилляр (в центре) – характерно для ССД; б) расширенные капилляры – характерно для ССД, ПМ; в) дезорганизация капиллярной сети – характерно для ПМ.

Клинически у пациентки к этому времени уже не было отека пальцев кистей, кожа легко бралась в складку, сохранялся синдром Рейно, имелись истончение губ и «кисет» вокруг рта. При пересмотре критериев ССД пациентка опять не добирала 2 баллов до достоверной ССД: у больной имеются ЛАГ и интерстициальное поражение легких – 2 балла; феномен Рейно – 3 балла; склеродермический тип поражения капилляров – 2 балла; итого 7 баллов. Диагноз продолжает соответствовать критериям полимиозита, у пациентки имеются ИПЛ, синдром Рейно, впервые выявлены АСА, что в соответствии с критериями Solomon (2011) [9] соответствует АСС: пациентка имеет АСА и два больших критерия – ПМ и ИПЛ, а также один малый критерий – синдром Рейно.

Окончательный диагноз – «анти-синтезанный синдром с вовлечением мышц (полимиозит), легких (интерстициальное поражение), синдромом Рейно, иммунологическими сдвигами: анти-PL7 (+++) (M33.2). Вторичная легочная гипертензия, гипотония пищевода».

К лечению запланировано добавить ритуксимаб и нинтеданиб.

Клинический случай 2

Пациент Ч., 39 лет. У больного подтвержденный дерматологом кожный псориаз, бляшечная форма с 2015 года. Суставной синдром в виде симметричного ревматоидоподобного артрита с 2016 года. В ноябре 2017 года впервые обратился к ревматологу. При осмотре: артриты проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) и дистальных межфаланговых суставов (ДМФС) кистей. В анализах: СОЭ – 15 мм/ч, СРБ – 6,7 мг/л, РФ – 4 МЕ/мл, АЦЦП – 0,5 Ед/мл.

К ноябрю 2017 года пациент похудел на 17 кг. Ревматологом выставлен диагноз псориатического артрита, назначен метотрексат 10 мг в неделю. В течение месяца пациент по ошибке принимал 30–40 мг метотрексата в неделю до середины декабря 2017 года, боли в суставах при этом сохранялись, и пациент был направлен в ревматологическое отделение для уточнения диагноза и лечения. При поступлении в стационар беспокоили боли смешанного ритма в лучезапястных (ЛЗП), пястно-фаланговых (ПФС), ПМФС и ДМФС кистей, левом локтевом, коленных, голеностопных суставах, мелких суставах стоп, области крестцово-подвздошных сочленений, грудном и поясничном отделах позвоночника. При исследовании суставов выявлены деформация и болезненность ЛЗП, ПФС, ПМФС суставов кистей с нарушением функции суставов кистей, локтевых и плечевых суставов. В стационаре у пациента в течение 10 дней регистрируется повышение температуры до субфебрильных цифр, которая нормализуется без антибиотиков на фоне внутрисуставного введения бетаметазона. Обращено внимание на осиплость голоса и покраснение кожи лица, верхняя половина туловища, рук, нарушение функции суставов со сгибательными мышечными контрактурами, болью в суставах и мышцах при разгибании в суставах. Дерматологом покраснение кожи, наряду с псориатическими бляшками, расценено как эритематозно-бляшечная форма псориаза. ЛОР диагностирует хронический субатрофический ринофарингит. По рентгенограммам кистей и стоп – начальные проявления остеоартроза. В соответствии с критериями CASPAR диагноз пациента во время госпитализации

в декабре 2017 года соответствует псориатическому артриту: псориаз кожи на момент осмотра – 2 балла; отрицательный РФ – 1 балл; итого 3 балла при наличии периферического артрита. Тем не менее в связи с диссоциацией между умеренными экссудативными изменениями в суставах и выраженностью боли, отсутствием эффекта от метотрексата и внутрисуставного введения глюкокортикоидов, покраснением кожи лица и верхней половины туловища проводился дифференциальный диагноз с дерматомиозитом. При дообследовании КФК в норме, ЕНА в норме; при и-ЭМГ исключено наличие воспалительного и денервационного процессов в мышцах, спонтанная активность не выявлена. Консультирован неврологом: сила в конечностях дистально и проксимально составила 4–5 баллов (по 5-балльной шкале); движения, по мнению невролога, ограничены из-за боли. Пациент выписан из стационара с диагнозом псориатического артрита с рекомендацией продолжить прием метотрексата 10 мг в неделю.

После выписки из стационара на фоне приема метотрексата отмечал улучшение со стороны кожи, суставов, но с февраля 2018 года появилась и резко выросла одышка, пропал голос. 22 февраля 2018 года выполнена КТ-ОГК – выраженный ретикулярный паттерн в виде утолщенного междолькового интерстиция в субплевральных отделах базальных и задних сегментов легких, тракционно расширены просветы бронхов. Заключение: легочный фиброз паттерн ОИП (рис. 7 а). В этот же день пациент госпитализирован в пульмонологическое отделение в неотложном порядке. При поступлении беспокоят слабость, одышка в покое, повышение температуры (37,7 °С к вечеру), приступообразный малопродуктивный кашель. Частота дыхания – 18–20 раз в минуту. В нижних отделах легких при аускультации крепитирующие хрипы. Сатурация кислородом равна 98 %. Консультирован фониатром: гипотонусная функциональная афония. Проводилось лечение: внутривенно преднизолон 90 мг № 4, затем прием 30 мг таблетированного преднизолона

в день. Температура нормализовалась. ФЖЕЛ составляет 49–53 % от должного. При осмотре ревматологом: суставы без экссудативных изменений, в динамике от декабря 2017 года увеличен объем движений в суставах, диагноз псориатического артрита не пересмотрен. В связи с присоединением интерстициального поражения легких метотрексат отменен, назначен сульфасалазин, продолжена терапия преднизолоном в дозе 30 мг в день. На фоне лечения глюкокортикоидами (ГК) одышка уменьшилась, появлялась только при физической нагрузке. Выписан с рекомендациями продолжить прием преднизолона 30 мг в день с постепенным снижением дозы до 15 мг. В дальнейшем в дозе 15 мг в сутки пациент принимал преднизолон постоянно. С марта 2018 до ноября 2019 года пациент находился под наблюдением пульмонологов. За это время он трижды был госпитализирован в различные пульмонологические отделения областного и федерального уровней, неоднократно консультирован пульмонологами ведущих профильных учреждений Свердловской области с оценкой динамики КТ-ОГК. В июле-августе 2018 года проведена фибробронхоскопия с биопсией. В заключении: «Фрагменты с перибронхиальной мелкоочаговой лимфоцитарной инфильтрацией и склерозом стенок сосудов». 09 августа 2018 года выполняется операция – открытая биопсия легкого справа (атипичная резекция девятого сегмента). В заключении: «Участки выраженного интерстициального фиброза, склероз стенок бронхиол, сосудов, неравномерная диффузно-очаговая, преимущественно мононуклеарная инфильтрация. Небольшие участки респираторной ткани с очагами интерстициального склероза и фокусами эмфиземы. Признаки опухолевого роста и гранулематозного поражения легких не определяются. Учитывая анамнез, имеется системное заболевание (полиартрит, псориатический синдром, терапия метотрексатом). Можно полагать, что интерстициальное поражение легких вначале было обусловлено его системным характером, но в настоящий момент соответствует метотрексатовому легкому с прояв-



Рисунок 4. Папулы Готтрона.

лением вторичного фиброзирующего альвеолита». Диагноз при выписке – «лекарственно-индуцированное поражение легких – „метотрексатовое легкое“ с проявлениями вторичного фиброзирующего альвеолита».

В октябре 2018 года пациент повторно госпитализирован в пульмонологическое отделение с диагнозом «интерстициальное поражение легких лекарственного генеза». При обследовании ФЖЕЛ составил 65–63 % от должного. По КТ-ОГК – отрицательная динамика интерстициальных изменений (рис. 7 б). Продолжено лечение преднизолоном в дозе 15 мг в день. После выписки наблюдался амбулаторно пульмонологом и ревматологом, самочувствие без улучшения, сохранялись одышка, отсутствие голоса (только шепотная речь), периодически субфебрильная температура, изменения кожи с ее покраснением, боли в суставах. В марте 2019 года на приеме у ревматолога при иммунологическом исследовании: АТ к ДНК, ENA, ANCA, криоглобулины – норма, ЦИК = 204 Е/л, СРБ = 5,6 мг/л, СОЭ – 39 мм/ч. Продолжал наблюдаться с диагнозом псориатического артрита. По КТ-ОГК от 08 марта 2019 года: интерстициальная пневмония базальных отделов легких, незначительное прогрессирование слева, признаков ОИП нет.



Рисунок 5. «Рука механика».



Рисунок 6. Кальцинаты мягких тканей.

В сентябре 2019 года амбулаторно консультирован ревматологом. Впервые выявлены уплотнения мягких тканей (кальцинаты) области плеч. Госпитализирован в ревматологическое отделение для уточнения диагноза 01 октября 2019 года. При поступлении: папулы Готтрона (рис. 4), «рука механика» (рис. 5), кальцинаты мягких тканей (рис. 6), эритема

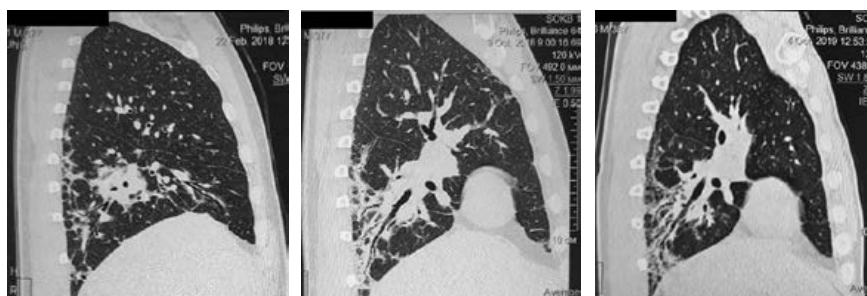


Рисунок 7. Интерстициальное поражение легких в динамике: а) февраль 2018 года; б) октябрь 2018 года; в) октябрь 2019 года.

лица, шеи, верхней части туловища, плеч, умеренная мышечная слабость проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей. В анализах КФК в норме, ЕНА в норме. Проведена биопсия кожно-мышечного лоскута. Заключение биопсии: «В дерме неравномерно выраженный склероз в сетчатом слое дермы и подкожно-жировой клетчатке, очаговая периваскулярная инфильтрация, склероз стенок отдельных артериол, в глубоких слоях дермы и подкожно-жировой клетчатке участки дистрофическо-некробиотических изменений, очаги склероза с отложением солей кальция. Фрагменты поперечно-полосатой мышечной ткани с неравномерно выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией; мышечные волокна с дистрофическо-некробиотическими изменениями, регенераторными изменениями, участками склероза. Морфологическая картина соответствует дерматомиозиту». Проведена МРТ мягких тканей бедер и плеч: патологических изменений не выявлено. Функция внешнего дыхания: ФЖЕЛ равен 45%. Тест 6-минутной ходьбы – 234 м. Сатурация кислородом после ходьбы – 93%. КТ-ОГК: в субплевральных отделах легких, средней, нижних долях и языковых сегментах – выраженный ретикулярный паттерн в виде утолщения междолькового, внутридолькового и перибронхиального интерстиция, тонкие тяжи в субплевральных отделах верхних долей. Зон «матового стекла» не выявлено. Заключение: «Интерстициальное поражение легких без отрицательной динамики от октября 2018 года». (рис. 7 в). И-ЭМГ: умеренное первично-мышечное поражение с незначительной активностью процесса.

На основании клинической картины и проведенного дообследования в ноябре 2019 года, через 2 года от дебюта болезни, установлен диагноз ДМ согласно критериям Bohan, Peter, а именно – три критерия при наличии специфического для ДМ поражения кожи: 1) мышечная слабость проксимальных групп мышц; 2) умеренное первично-мышечное поражение с незначительной активностью процесса по и-ЭМГ; 3) морфологическая картина дермато-

миозита. Дополнительно в пользу ДМ – кальцинаты мягких тканей. Особенностью случая являлись нормальные показатели КФК как в дебюте болезни, так и на всем ее протяжении. Доза преднизолона увеличена с 15 до 30 мг в сутки, с учетом поражения легких начала пульс-терапия ЦФ по 1 000 мг в месяц с дополнительным введением преднизолона 240 мг во время пульса. Пульс-терапия ЦФ продолжается до настоящего времени с двумя вынужденными перерывами: один – из-за нагноения раны в месте биопсии кожно-мышечного лоскута, второй – в связи с карантинными мероприятиями во время инфекции COVID-19.

Функциональные тесты в динамике:

- октябрь 2019 года – ФЖЕЛ = 45 %;
- ноябрь 2019 года – ФЖЕЛ = 49 %, 6-минутный тест ходьбы = 234 м;
- декабрь 2019 года – ФЖЕЛ = 55 %;
- апрель 2020 года – ФЖЕЛ = 56 %;
- октябрь 2020 года – ФЖЕЛ = 53 %, 6-минутный тест ходьбы = 390 м;
- ноябрь 2020 года – ФЖЕЛ = 49 %, 6-минутный тест ходьбы = 300 м.

По КТ-ОГК – без отрицательной динамики с октября 2018 по ноябрь 2020 года. Клинически у пациента наблюдается умеренная положительная динамика: температура не повышается, в октябре 2020 года восстановился голос, нет покраснения кожи, но сохраняется одышка при небольших физических нагрузках, периодический малопродуктивный кашель, общая слабость и умеренная мышечная слабость в бедрах, шелушение кожи и трещины на коже рук, появляются новые кальцинаты. Диагноз псориатического артрита не пересмотрен (сохраняются «дежурные» псориатические бляшки, небольшое ограничение подвижности суставов кистей без экссудативных изменений в них).

С учетом клиники АСС в ноябре 2020 года взят анализ на миозит-специфичные и миозит-ассоциированные антитела (Mi-2, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, SRP, Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, SSA/Ro-52) – не выявлены.

Окончательный диагноз – «дерматомиозит с вовлечением кожи (синдром Готтмана, эритема лица, верхней половины туловища, рук), мышц (поражение поперечнополосатой мускулатуры верхних и нижних конечностей, голосовых связок – гипотонусная дисфония), легких (интерстициальное поражение) (M33.1). Вероятный антисинтетазный синдром. Псориатический артрит (ревматоидоподобный вариант), активность низкая (M07.3)».

Выписан 30 ноября 2020 года, рекомендовано принимать 15 мг преднизолона с последующим снижением до 10 мг в сутки. Суммарная доза ЦФ составила 8 000 мг. Запланировано лечение микофенолата мофетиллом (ММФ) или азатиоприном (АЗА) (в зависимости от наличия того или иного препарата по льготному лекарственному обеспечению и переносимости терапии), а также лечение ритуксимабом.

Обсуждение

Оба случая, представленные выше, демонстрируют длительный путь к диагнозу ПМ/ДМ. И если в первом в процессе наблюдения происходила только переформулировка диагноза при присоединении новых симптомов и сопоставлении с классификационными критериями, то во втором диагноз ДМ был установлен через 2 года от первых симптомов болезни у пациента с превалирующей легочной симптоматикой и минимально выраженным миопатическим синдромом. Несмотря на отсутствие АСА у второго пациента, повышение температуры в дебюте болезни, симметричный ревматоидоподобный артрит, «рука механика» при наличии поражения легких и ДМ клинически в полной мере соответствует АСС. Мы не исключаем, что у пациента могут быть другие, кроме исследованных, АСА (например, Anti-KS, Anti-HA, анти-ZO), которые не определяются в панели антител лаборатории, в которой проводилось исследование. По данным литературы, при Anti-KS, Anti-HA описано поражение легких в 100 % случаев, при этом при наличии Anti-KS поражение

легких протекает без миозита [9]. Следует также отметить, что, по данным литературы, при АСС описано псориазоформное поражение кожи кистей [12], что при наличии псориаза у пациента, диагностированного за 2 года до дебюта настоящей болезни, не позволило отнести кожные изменения к дерматомиозиту. Усиление кожных проявлений в виде присоединения эритемы, в том числе на тыле кистей при диагностированной ранее бляшечной форме псориаза ошибочно расценивалось как обострение псориаза. Суставной синдром с экссудативными изменениями в суставах в дебюте болезни мог быть проявлением как псориазического артрита, так и вероятного антисинтетазного синдрома.

Тем не менее, независимо от того, как классифицировать заболевание у пациента – полимиозит с поражением легких или АСС (как вариант дерматомиозита), дальнейшее лечение определяется как поражением легких, так и поражением мышц с прогрессированием кальцинатов.

С учетом тяжелого прогрессирующего поражения легких у первой пациентки запланировано лечение антифибротическим препаратом нинтеданиб, эффективность которого по замедлению темпов снижения ФЖЕЛ доказана в крупном рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с ИЗЛ при системных ревматических аутоиммунных заболеваниях [13]. Небольшая отрицательная динамика показателей внешнего дыхания у второго пациента пока не является показанием для назначения антифибротической терапии, но требует тщательного динамического наблюдения. Вопрос о назначении данных препаратов может встать при снижении ФЖЕЛ на 10 % от исходного уровня по аналогии с подходами при лечении ИПЛ при ССД [14]. Усиление терапии ритуксимабом в обоих случаях связано с недостаточным ответом на терапию глюкокортикоидами и циклофосфамидом. Его эффективность продемонстриро-

вана в исследованиях и реальной клинической практике у пациентов с ПМ/ДМ с поражением легких [15, 16, 17]. Назначение АЗА и ММФ также оправданно у наших пациентов с ожиданием улучшения функциональных легочных показателей, состояния кожи и мышц, а также возможностью снижения дозы ГКС. Так, в ретроспективном исследовании при назначении АЗА и ММФ у пациентов с ИПЛ при ПМ/ДМ продемонстрировано улучшение в виде увеличения ФЖЕЛ и ДЛСО при назначении как ММФ, так и АЗА, при этом АЗА оказался более эффективен в достижении более низкой дозы ГКС по сравнению с ММФ, но с худшей переносимостью [18].

Анализируя оба случая, следует отметить недостаточный опыт и уровень знаний у врачей разных специальностей, занимающихся диагностикой и лечением столь сложных пациентов. Во втором описанном случае пациент был неоднократно консультирован врачами разных специальностей (ревматологом, пульмонологом, отоларингологом, дерматологом, неврологом, результаты его обследований интерпретированы специалистом по лучевой диагностике, морфологом), тем не менее потребовалось почти 2 года до постановки диагноза.

Описанные случаи демонстрируют трудности диагностики ПМ и ДМ с вовлечением легких, а также более тяжелое течение болезни при ИПЛ, которое в значительной степени ухудшает прогноз пациента. Очевидна необходимость обязательного иммунологического исследования при постановке диагноза, включающего определение антисинтетазных антител, необходимость мониторинга функциональных легочных тестов и КТ ОГК для своевременной коррекции терапии. При ведении пациентов с ИЗЛ при ПМ и ДМ необходим междисциплинарный подход, взаимодействие врачей разных специальностей и повышение их информированности по данной группе болезней.

Список литературы

1. Антелева О. Н., Насонов Е. Л. Идиопатические воспалительные миопатии. Российские клинические рекомендации. Под редакцией Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 167–179.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Feb 20; 292 (8): 403–7.
3. Leclair V, Lundberg IE. New Myositis Classification Criteria-What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep*. 2018; 20 (4): 18.
4. Jee AS, Adelstein S, Bleasel J, et al. Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *J Clin Med*. 2017; 6 (5): 51.
5. Marie I, Hachulla E, Chérin P, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002; 47: 614–622.
6. Didier K, Bolko L, Giusti D. Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? *Front. Immunol*. 2018; 9: 541.
7. Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: a comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2014; 13 (4–5): 367–371.
8. Антелева О. А., Готуа М. А., Цинцадзе Н. Х., Насонов Е. Л. Миозит-специфические антитела как иммунологические маркеры полимиозита/дерматомиозита. Антисинтетазный синдром. Аллергология и иммунология 2012. № 3. 229–232.
9. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol*. 2011; 37 (1): 100–109.
10. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax*. 2008 Jan; 63 (1): 53–1.
11. Ананьева А. П. Системная склеродермия. Российские клинические рекомендации. Под редакцией Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 142–166.
12. Fukamatsu H, Hirai Y, Miyake T, et al. Clinical manifestations of skin, lung and muscle diseases in dermatomyositis positive for anti-aminocapryl tRNA synthetase antibodies. *J Dermatol*. 2019 Oct; 46 (10): 886–897.
13. Flaherty K. R., Wells A. U., Cottin V. et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718–27.
14. Goh NS, Desai SR, Veeraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1; 177 (11): 1248–54.
15. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug; 69 (8): 1670–1678.
16. Doyle TJ, Dhillon N, Madan R, et al. Rituximab in the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Antisynthetase Syndrome: A Multicenter Retrospective Case Review. *J Rheumatol*. 2018; 45 (6): 841–850.
17. Bauhammer J, Blank N, Max R, et al. Rituximab in the Treatment of Jo1 Antibody-associated Antisynthetase Syndrome: Anti-Ro52 Positivity as a Marker for Severity and Treatment Response. *J Rheumatol*. 2016 Aug; 43 (8): 1566–74.
18. Хелковская-Серебряева А. Н., Антелева О. А., Олюнин Ю. А. и др. Применение ритуксимаба при идиопатических воспалительных миопатиях с поражением легких. Рецпт. 2016 № 2. 240–244.
19. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez I, et al. Long-Term Treatment With Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2019; 156 (5): 896–906. DOI: 10.1016/j.chest.2019.05.023.

Для цитирования: Евстигнеева А. П., Ган Е. Ю., Баркан Т. В. Интерстициальное поражение легких при полимиозите и дерматомиозите (клинический случай). Медицинский алфавит. 2020; (31): 27–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-27-33>.

For citation: Evstigneeva A. P., Gan E. Yu., Barkan T. V. Interstitial lung injury in polymyositis and dermatomyositis (clinical case). Medical alphabet. 2020; (31): 27–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-27-33>.





Е. А. Бондаренко



Е. Г. Черкесова



Л. Н. Шилова



С. Л. Болотова

Болезнь Бехчета (клинический случай)

Е. А. Бондаренко, ассистент кафедры госпитальной терапии, ВПТ
Е. Г. Черкесова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ВПТ
Л. Н. Шилова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии, ВПТ
С. Л. Болотова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ВПТ

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, Волгоград

Behcet's disease (clinical case)

E. A. Bondarenko, E. G. Cherkasova, L. N. Shilova, S. L. Bolotova
 Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Резюме

Болезнь Бехчета (ББ) – это редкий системный васкулит с поражением сосудов разного калибра. ББ диагностируют при наличии рецидивирующего афтозного стоматита, сочетающегося с любыми двумя и более проявлениями – язвами на половых органах, поражением глаз, кожи и положительным тестом патергии, а также при позитивном тесте на антиген HLA-B 51. В статье представлен клинический случай ББ у пациентки, имеющей семейную агрегацию заболевания, с типичным волнообразным течением с последовательным вовлечением в процесс разных органов и систем. Авторами дан анализ развития клинической симптоматики, динамики ведущих синдромов, алгоритма диагностики и тактики лекарственной терапии ББ, которая базировалась на современных отечественных и международных клинических рекомендациях с позиции влияния фармакотерапии на прогноз заболевания.

Ключевые слова: болезнь Бехчета, афтозный стоматит, генитальные язвы, увеит, HLA-B 51.

Summary

Behcet's disease (BD) is a rare systemic vasculitis, which affects vessels of different size. BD is diagnosed in the presence of recurrent aphthous stomatitis, combined with any two or more manifestations: genital ulcers, eye and skin damage and a positive pathergy testing, as well as the presence of positive HLA-B 51 test. This article describes the clinical case of a patient with Behcet's disease, who has a family aggregation of the disease, a wave-like course, and the gradual involvement of new systems. Authors have considered not only the development of clinical symptoms and the dynamics of the course of the disease, but also have presented algorithms for BD diagnosis and treatment in this patient, which had been based on the current national and international clinical recommendations focusing on the therapy impact on the prognosis in BD.

Key words: Behcet's disease, aphthous stomatitis, genital ulcer, uveitis, HLA-B 51.

Введение

Болезнь Бехчета (ББ) является представителем редко встречающегося в европейской популяции системного васкулита, характеризующегося поражением сосудов разного калибра.

Наибольшая частота встречаемости отмечается в тех странах, расположение которых исторически соответствует географии Великого шелкового пути [3]. Наибольший вклад в статистику заболеваемости данной патологии вносят Турция (80–370 случаев на 100 тыс. человек), арабские страны, а также Китай (14 на 100 тыс.), Япония (11,9 на 100 тыс.) [1, 3]. В европейских странах распространенность ББ значительно ниже (2,5 на 100 тыс.) [2, 5]. Данных эпидемиологического анализа распространенности ББ в российской популяции нет. Вместе с тем отдельные клинические случаи ББ в реальной клинической практике продолжают регистрироваться, о чем свидетельствуют публикации отечественных специалистов [1, 4, 5]. Следует подчеркнуть, что в нашей стране ББ отнесена к орфанным заболеваниям, что открывает определенные перспективы для пациентов в плане получения ими качественной специализированной помощи. Как известно, на территории Российской Федерации наибольшая частота распространения ББ отмечена среди уроженцев Северного Кавказа [1, 2, 3].

Согласно действующей современной классификации (принятой на конференции в Чепел-Хилле в 2012 году), ББ относится к группе системных васкулитов без какого-либо преобладания определенного типа сосудов (васкулит с вовлечением в патологический процесс сосудов разного диаметра) [1, 2, 5]. Хулуси Бехчет в 1937 году впервые выделил в отдельную нозологию изучаемое им заболевание и описал клиническую картину, включающую три основных признака: поражение слизистых оболочек ротовой полости в виде афтозного стоматита; язвенные дефекты слизистой оболочки гениталий; поражение глаз с развитием увеита. Вышеописанные симптомы турецкий дерматолог наблюдал в течение длительного периода у трех пациентов [5].

Дебют ББ наблюдается наиболее часто в молодом возрасте, который регистрируется между 20 и 40 годами. С одинаковой частотой данное заболевание отмечается как среди мужчин, так женщин.

Прогноз при ББ зависит от вовлечения в патологический процесс органов и систем. Так, при классическом течении заболевания с поражением слизистых, кожи, суставным синдромом прогноз заболевания более благоприятен. В то же время около 25% пациентов с поражением глаз при отсутствии своевременно начатой адекватной терапии имеют более тяжелое, прогностически неблагоприятное течение, обусловленное в первую очередь развитием осложнений, таких как панувеит, тромбоз сосудов сетчатки, васкулит сосудов сетчатки, приво-

дящих к прогрессивному снижению остроты зрения вплоть до полной потери зрения. В то же время до 10% летальности от ББ обусловлены поражением центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, крупных сосудов, развитием тромбозов. К факторам риска неблагоприятного течения ББ можно отнести ранний дебют в возрасте до 20 лет и принадлежность к мужскому полу [1, 2, 3, 4].

В целом полиморфная клиническая картина, наблюдаемая у больных с ББ, может затруднить своевременную диагностику заболевания и привести к серьезным осложнениям, поэтому считаем необходимым проводить изучение и тщательный разбор каждого клинического случая.

Клинический случай

Нами наблюдалась пациентка 34 лет, обратившаяся в поликлинику с жалобами на болезненные язвы в полости рта, язвы в области гениталий, умеренно болезненные узловые образования в области голеней с явлениями «цветения», также больная отмечала периодически возникающие боли в правом голеностопном суставе, усиливающиеся при физической нагрузке, длительной ходьбе, боли в лучезапястных суставах ноющего характера, покраснение и боль в глазах, снижение остроты зрения, периодически усиливающийся зуд в области глаз и пораженной кожи.

При сборе анамнеза было установлено, что впервые жалобы на язвы в полости рта, язвы в области гениталий появились в начале декабря 2018 года остро после перенесенного ОРВИ, отмечала повышение температуры до фебрильных цифр ($38,5^{\circ}\text{C}$) в течение 2 суток. Обращалась за медицинской помощью к стоматологу и гинекологу. Проводилось обследование: СРБ – $25,1\text{ мг/л}$, СОЭ по Вестергрену – 26 мм/ч , лейкоцитоз – $11,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз – $383 \times 10^9/\text{л}$, ревматоидный фактор – 6 МЕ/мл (референсные значения: $0\text{--}14\text{ МЕ/мл}$), маркеры гепатита В, С, RPR-тест (сифилис), ВИЧ-инфекция – отрицательные. В серологических тестах выявлены антитела класса IgG к *Herpes simplex I* и *II* типа в диагностическом титре 14,3 (более 1,1 – антитела обнаружены). В результате обследования пациентке выставлен диагноз «герпетическая инфекция». Была назначена противовирусная терапия (ацикловир по схеме). Через 3 недели отмечалась положительная динамика – регресс язвенных дефектов слизистой оболочки ротовой полости и гениталий. В течение последующих 5 месяцев больная не отмечала рецидивирования язвенных дефектов. Затем, уже в июне 2019 года, появились язвенные дефекты на слизистой оболочке ротовой полости и гениталиях, затуманенное зрение, светобоязнь, боль в правом глазу, затем в левом, слезотечение. Практически в это же время пациентка отметила появление болезненных узловатых образований багрово-фиолетового цвета в области голеней. Больная была консультирована дерматологом, установлен диагноз «узловатая эритема». Проводилось обследование: СРБ – $17,4\text{ мг/л}$, СОЭ по Вестергрену – 48 мм/ч , лейкоцитоз – $9,3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз – $392 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 118 г/л , эритроциты $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$, ревматоидный фактор – 4 МЕ/мл . Эмпирически была назначена антибактериальная терапия (таблетки амоксилав 1000 мг два раза в сутки) – без заметного улучшения. Через 7 дней внутримышечно введен

раствор бетаметазона 1 мл . Через 3 дня отмечался регресс узловатых образований кожи, язв ротовой полости, гениталий. Осмотрена окулистом – выставлен диагноз «передний увеит». Назначено стандартное лечение (глюкокортикостероиды [ГКС], нестероидные противовоспалительные препараты, м-холиноблокатор). Направлена к ревматологу. В связи с улучшением состояния на прием не явилась.

В ноябре 2019 года вновь появились язвенные дефекты на слизистой оболочке ротовой полости и гениталиях, узловатые образования в области голеней, боли в коленных, голеностопных и лучезапястных суставах. Обратилась к терапевту, который направил на консультацию к ревматологу.

Из анамнеза жизни известно, что травм, операций не было. Прием гормональных препаратов, аллергические реакции отрицает. Двое родов в срок без патологии. Отец-азербайджанец страдал заболеванием глаз (со слов пациентки, как у нее) и язвами полости рта. Мать-грузинка страдает артериальной гипертензией. Дедушка со стороны отца оперирован по поводу отслойки сетчатки глаза.

При осмотре были выявлены узлы диаметром до 3 см в области передне-боковых поверхностей голеней, соответствующие стадиям созревания и разрешения узловатой эритемы. В полости рта на слизистой оболочке щек были обнаружены афты. В области голеностопных суставов больше справа отмечались отек, ограничение движения; при пальпации коленных, голеностопных и лучезапястных суставов определялась болезненность. В анализах обращало на себя внимание повышение уровня СРБ – $56,5\text{ мг/л}$, СОЭ по Вестергрену – 59 мм/ч , лейкоцитоз – $15,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз – $538 \times 10^9/\text{л}$, в остальных показателях крови и мочи – без особенностей. Проведен тест патергии. Через 27 часов на месте укола обнаружены папулы диаметром до $1,7\text{ мм}$. Через 3 дня исчезли. Осмотрена гинекологом, проведены УЗИ органов малого таза, кольпоскопия. Заключение: язвенное поражение гениталий, влагалища, шейки матки. Рубцовая деформация шейки матки. Вульвовагинит. Диффузная форма аденомиоза.

На основании данных анамнеза заболевания, жалоб пациентки, типичной клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с классификационными критериями ICBД установлен диагноз «болезнь Бехчета, подострое течение, рецидивирующие язвы гениталий, афтозный стоматит, поражение кожи (узловатая эритема), поражение глаз (передний увеит), суставов (артриты, артралгии)».

Пациентка была госпитализирована в отделение ревматологии, где инициирована базисная терапия колхицином. Пациентке проводилось лечение колхицином в дозе $1,5\text{ мг}$ в сутки в комбинации с противовоспалительной терапией ГКС – метилпреднизолоном 12 мг в сутки. Выписалась с улучшением с рекомендацией продолжить прием метилпреднизолона 4 мг три раза в сутки (12 мг), колхицина 500 мкг три раза в сутки ($1,5\text{ мг}$), рекомендовано постепенное снижение дозы метилпреднизолона при отсутствии клинических и лабораторных признаков активности ББ.

В феврале 2020 года на фоне терапии метилпреднизолоном 4 мг в сутки, колхицином $1,5\text{ мг}$ в сутки пациентка отметила ухудшение состояния – появились боли в суставах, узловатые высыпания на коже, покраснение глаз, светобо-

язнь. В анализах крови СРБ – 17,4 мг/л, СОЭ по Вестергрену – 31 мм/ч, лейкоцитоз – $9,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз – $383 \times 10^9/\text{л}$, в остальном показатели крови и мочи – без особенностей. Была направлена к окулисту. Установлен рецидив переднего увеита. Назначена терапия: метилпреднизолон 16 мг в сутки, азатиоприн 100 мг в сутки. Колхицин был отменен. Через 2 недели при повторном обследовании отмечена положительная динамика. Прием азатиоприна пациентка субъективно переносит хорошо. В анализах крови СРБ – 8,4 мг/л, СОЭ по Вестергрену – 20 мм/ч, лейкоциты – $6,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $180 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендовано снижение дозы метилпреднизолона до 12 мг в сутки на фоне базисной терапии азатиоприном в прежней дозе.

Обсуждение

Представленный клинический случай является примером редко встречающегося системного васкулита. В настоящее время в диагностике данного заболевания главенствующую роль имеют клинические проявления, в то время как инструментальная и лабораторная диагностика носит лишь дополнительный характер. В 1990 году были предложены критерии, разработанные международной группой по изучению болезни Бехчета (ISBD) [6]. Согласно международным критериям ISBD ББ диагностируется на основании наличия у пациента афтозного стоматита или герпетиформных язв, рецидивирующих не менее трех раз в год, в сочетании с двумя и более симптомами:

- рецидивирующие язвы гениталий – афты или рубчики;
- поражение глаз: передний, задний увеит, васкулит сетчатки;
- поражение кожи (узловатая эритема, акнеподобная сыпь, псевдофолликулит и папулопустулезные высыпания);
- положительный тест патергии.

В клинической практике (с 2014 года) используются модифицированные международные критерии ICBD, согласно которым каждому клиническому проявлению ББ ICBD присваиваются баллы. Так, вовлечение в патологический процесс органа зрения – 2 балла, наличие генитальных язв – 2 балла, афтозного стоматита – 2 балла, кожные проявления – 1 балл, неврологические проявления – 1 балл, сосудистые поражения – 1 балл, положительный тест патергии – 1 балл [5, 7, 11]. Диагноз ББ может быть установлен при сумме баллов 4 и более. Таким образом, в вышеописанном клиническом случае диагноз был выставлен согласно современным критериям диагностики данного заболевания. Сумма баллов у пациентки составила 7 по критериям ICBD.

Необходимо отметить, что существенную роль в развитии болезни Бехчета играет наличие генетической предрасположенности к заболеванию. В настоящее время, согласно данным оригинальных исследований и имеющихся наблюдений, установлена ассоциация ББ с антигеном HLA-B*51, а в некоторых семьях – с HLA-B*52 [1, 2, 5, 9], частота обнаружения указанных антигенов у лиц с ББ варьирует от 40 до 80% [5, 8]. В данном клиническом случае пациентке не проводилось генетическое обследование, однако семейный анамнез (поражение слизистых оболочек и заболевание органов зрения у отца и деда больной) косвенно указывает на семейную агрегацию.

Полисиндромность заболевания является причиной того, что врачам разного профиля приходится встречаться с данной патологией в своей клинической практике. В представленном клиническом наблюдении имел место наиболее часто встречающийся классический дебют заболевания, который сопровождается поражением слизистых оболочек ротовой полости (развитие афтозного стоматита) и слизистых оболочек гениталий (с образованием язвенных дефектов и их последующей рубцовой деформацией). Характерно также волнообразное течение заболевания, которое мы наблюдали у нашей пациентки: чередование периодов обострения с периодами затухания процесса. Поражения кожи у пациентов с ББ весьма многообразны. У трети из них кожные поражения дебютируют картиной узловатой эритемы с локализацией на нижних конечностях, реже на других участках тела [4]. Как правило, наблюдается последующий постепенный регресс с разными стадиями «цветения» в зоне узлов, возможна последующая пигментация. Суставной синдром у пациентов с ББ встречается более чем в половине случаев (от 14 до 70% пациентов) [3, 4]. В большинстве случаев поражение суставов протекает в виде асимметричного неэрозивного артрита без признаков деформации. Наиболее часто отмечается вовлечение в воспалительный процесс суставов нижних конечностей (коленных, голеностопных), а также лучезапястных суставов [3, 4].

Несмотря на наибольшую встречаемость при ББ поражений слизистых оболочек, кожи и суставной синдром, необходимо отметить, что определяющую роль в развитии осложнений и соответственно неблагоприятного прогноза заболевания имеют вовлечение в патологический процесс сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, а также поражение желудочно-кишечного тракта и органов зрения.

У пациентки наблюдалось поражение глаз с развитием переднего увеита. Поражение глаз – одно из основных и наиболее серьезных проявлений ББ, встречается у 50–70% больных, чаще у мужчин. Обычно глаза вовлекаются в патологический процесс через 2–3 года после появления афтозного стоматита и (или) язв гениталий, только у 10–20% пациентов возможен дебют ББ с поражения глаз [4, 10]. Для ББ характерен рецидивирующий двусторонний негранулематозный увеит, чаще задний или генерализованный, реже – передний [4]. К наиболее тяжелому поражению органа зрения, имеющему неблагоприятный прогноз, относится поражение сетчатки и сосудистой оболочки глаза.

Анализ манифестации ББ у наблюдаемой пациентки показал, что заболевание дебютировало с поражения слизистой полости рта по типу афтозного стоматита, язвенного поражения слизистых оболочек гениталий с последующим присоединением поражения глаз (передний увеит) и кожи (узловатая эритема), суставов (асимметричный неэрозивный полиартрит, полиартралгия). Верификация диагноза в соответствии с классификационными критериями ББ явилась основанием для патогенетической терапии с применением системных глюкокортикоидов в комбинации с колхицином согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России (2018) и международным рекомендациям EULAR (2018) [3, 11]. Согласно действующим документам назначение колхицина рекомендовано пациентам с активной

формой ББ при рецидивирующем течении заболевания, особенно при наличии язв слизистых оболочек, сочетающихся с поражением кожи и суставов. При поражении глаз рассматривается более активная иммуносупрессивная терапия с применением цитостатика азатиоприна.

Как следует из приведенного примера, несмотря на положительный эффект проводимой терапии комбинацией колхицина и метилпреднизолона, у пациентки на фоне снижения дозы глюкокортикоида возникло повторное обострение заболевания, которое сопровождалось не только поражением слизистых оболочек, кожи и суставов, но и поражением глаз: офтальмологом был диагностирован передний увеит. Прогноз при поражении органа зрения зависит от тяжести клинических проявлений и распространенности процесса, а также от частоты обострений и в ряде случаев может приводить к полной потере зрения, что определяет стойкую нетрудоспособность пациентов и утраченное качество жизни. При изолированном переднем увеите и своевременно начатой терапии прогноз может быть благоприятным. Достижение ремиссии ББ, в том числе при рецидивирующем увеите, имеет важное клиническое и прогностическое значение. Общеизвестным является требование по мультидисциплинарному подходу к ведению пациентов с ББ [3]. Лечение этой категории пациентов при наличии увеита должно проводиться совместно с офтальмологами. В соответствии с последними рекомендациями EULAR (2018) лечение в острую фазу проводят высокими дозами глюкокортикостероидов в сочетании с иммуносупрессивной терапией [11]. Наибольшую эффективность в контролируемых рандомизированных исследованиях показали азатиоприн и циклоспорин А. В отдельных исследованиях высокую эффективность продемонстрировали блокаторы ФНО- α (инфликсимаб и адалимумаб) и интерферон- α .

Согласно клиническим рекомендациям пациентке был назначен препарат азатиоприн в комбинации с глюкокортикоидной терапией. Под влиянием данной комбинации получен четкий клинический эффект, подтвержденный положительной динамикой острофазовых показателей. При выписке пациентке рекомендовано продолжить прием азатиоприна с последующим постепенным снижением дозы глюкокортикостероидов.

Заключение

Таким образом, представленное наблюдение отражает типичный маршрут пациента от начала болезни до постановки диагноза, объективные сложности распознавания болезни Бехчета на ранних стадиях. Необходимо отметить, что в дебюте заболевания моносиндромность или неспецифическая симптоматика могут протекать под маской других заболеваний и требуют проведения непростого алгоритма дифференциальной диагностики. При ББ отсутствует специфическая лабораторная и инструментальная диагностика, не всегда имеется возможность проведения генетического анализа на наличие антигена HLA-B5/51. Для своевременной и правильной диагностики

ББ специалистам необходимо опираться на классификационные критерии ICBD, что указано в действующих клинических рекомендациях APP (2018) и международных рекомендациях EULAR (2018). Прогноз при ББ зависит от сроков постановки диагноза и инициации рациональной болезни-модифицирующей терапии. Поздняя диагностика заболевания и несвоевременная терапия повышают риск генерализации иммуновоспалительного процесса, что приводит к развитию тяжелых осложнений, значительно ухудшает прогноз заболевания. В связи с полиморфностью клинических проявлений ББ врачи разных специальностей могут заподозрить эту форму системного васкулита. В большинстве случаев ведение пациентов с ББ требует привлечения широкого круга специалистов (окулистов, дерматологов, неврологов, пульмонологов, гинекологов), что позволяет рассматривать ББ как мультидисциплинарную проблему. Что касается наблюдаемого нами клинического случая, то верификация ББ и достигнутый клинический ответ на терапию, проводимую согласно современным клиническим рекомендациям, позволяют сделать более оптимистический прогноз в плане стабилизации состояния, достижения стойкой лекарственной ремиссии и возможности предупреждения тяжелых инвалидизирующих осложнений этого заболевания.

Список литературы

1. Алекберова З. С., Лисицына Т. А. Болезнь Бехчета. В кн.: Насонов Е. Л., ред. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 210–28. [Alekberova ZS, Lisitsyna TA. Behcet's disease. In: Nasonov EL, editor. Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii (Rheumatology. Russian clinical guidelines). Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 210–28 (In Russ.)]
2. Алекберова З. С. Болезнь Бехчета: Монография. Москва; 2007. 86 с. [Alekberova ZS. Bolezni' Bekhcheta: Monografiya [Behcet's Disease: Monograph. Moscow; 2007. 86 p. (In Russ.)]
3. Клинические рекомендации по болезни Бехчета МЗ РФ. 2018. ID: KP255. Доступно по ссылке: <http://cr.rosminzdrav.ru>. [Klinicheskie rekomendatsii po bolezni Bekhcheta MZ RF (Clinical recommendations for Behcet's disease of the Ministry of Health of the Russian Federation). 2018. ID: KR255. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru> (In Russ.)]
4. Лисицына Т. А., Алекберова З. С., Голыева Р. Г., Давыдова Г. А. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2019; 57 (5): 553–563. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG, Davydova GA. Behcet's disease: clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. Nauchno Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019; 57 (5): 553–563 (In Russ.)]
5. С. В. Моисеев, Н. М. Буланов, Е. А. Каровайкина, Н. Р. Носова, Е. А. Макаров, А. С. Зыкова, Е. И. Кузнецова, О. О. Бородин, Н. В. Никифорова, П. И. Новиков. Современные представления о болезни Бехчета. Клини. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 58–66. Clinical Pharmacology and Therapy. 2018.3.pdf
6. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's disease. Lancet. 1990. Vol. 335: 1078–1080.
7. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, et al. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28 (3): 338–47.
8. Алекберова З. С., Измаилова Ф. И., Гусева И. А. и др. HLA-B5/51-генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета. Научно-практическая ревматология 2015; 54 (4): 367–70.
9. Arber N, Klein T, Meiner Z, et al. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1991; 50 (6): 351–3.
10. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, et al. Behcet's disease physiopathology: a contemporary review. Autoimmun Highlights. 2016 Dec; 7 (1): 4. DOI: 10.1007/s13317-016-0074-1.
11. Лисицына Т. А., Алекберова З. С., Голыева Р. Г. Новые рекомендации по ведению пациентов с болезнью Бехчета (EULAR, 2018). Научно-практическая ревматология. 2019; 57 (2): 133–41. [Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Goloeva RG. New guidelines for the management of patients with Behcet's disease/syndrome (EULAR, 2018). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya Rheumatology Science and Practice. 2019; 57 (2): 133–41 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-133-141.
12. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014; 28 (3): 338–47.

Для цитирования: Бондаренко, Е. А. Черкесова Е. Г., Шилова Л. Н., Болотова С. Л. Болезнь Бехчета (клинический случай). Медицинский алфавит. 2020; (31): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-34-37>.

For citation: Bondarenko E. A., Cherkesova E. G., Shilova L. N., Bolotova S. L. Behcet's disease (clinical case). Medical alphabet. 2020; (31): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-34-37>.



О. А. Притуло



А. А. Петров



А. В. Петров

Клинические ассоциации псориаза, фибромиалгии и энтезиально-синовиального воспаления

О. А. Притуло, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии, гл. внештатный специалист-дерматовенеролог Минздрава Республики Крым

А. А. Петров, ординатор кафедры дерматовенерологии и косметологии

А. В. Петров, д.м.н., проф., проф. кафедры внутренней медицины № 2, гл. внештатный специалист-ревматолог Минздрава Республики Крым

Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым

Clinical associations of psoriasis, fibromyalgia, and enthesial-synovial inflammation

O. A. Prityulo, A. A. Petrov, A. V. Petrov

Crimean Federal University n.a.V.I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка частоты встречаемости фибромиалгии (ФМ), энтезита (Эн), синовита и теносиновита и других ревматических заболеваний суставов среди больных псориазом (ПсО) в ранние сроки после появления костно-мышечных симптомов на основании комплексного исследования с применением клинико-лабораторных, рентгенологического и ультразвукографического методов. **Материалы и методы.** В основу работы положен анализ данных обследования 178 больных вульгарным ПсО с 2016 по 2019 год, среди которых была выделена группа из 86 больных, которые имели болевые симптомы в области суставов и сухожильно-связочного аппарата. Длительность периода костно-мышечной боли у наблюдаемых больных не превышала 6 месяцев. Кроме общеклинического и лабораторного обследования, всем больным проводилось исследование на наличие триггерных точек и ультразвукография болезненных и (или) припухших при пальпации суставов, сухожилий и связок с применением линейным датчиком (частота 12–18 МГц) с использованием аппарата Esaote MyLab 50, что дополнялось доплеровским энергетическим исследованием с частотой импульсов 6,6 МГц. Результаты и обсуждение. На основании данных комплексного обследования наблюдаемых больных ПсО диагноз ПсА был установлен у 29,78%, ФМ – у 11,24%, остеоартрита – у 6,18%, подагры – у 3,93%. Клинико-ультразвукографические признаки Эн были обнаружены у 29,78% больных, изолированный Эн был обнаружен у 10,67% больных, Эн и синовит – у 14,04%, сочетание Эн и теносиновита – у 8,99% больных. Изолированная ФМ диагностировалась у 8,9% больных, сочетание ФМ, Эн и синовита – у 4,2% больных. У больных с ФМ, по сравнению с больными с клинико-ультразвукографическими признаками, чаще наблюдалось поражение кожи головы, шеи и лица и ладонно-подошвенной локализации и реже – верхних и нижних конечностей. Ультразвукографические признаки структурного повреждения энтезисов наблюдались у 8,43% пациентов без клинических и ультразвукографических признаков активного Эн, что может свидетельствовать о возможности субклинического течения энтезиального воспаления у больных с ПсО. **Заключение.** В раннем периоде вовлечения костно-мышечной системы у больных ПсО частота выявления ПсА составляет 29,78%, изолированной ФМ – 8,9%, изолированного Эн – 10,67%. Получены данные об особенностях поражения кожи у больных с различным типом поражения костно-мышечной системы.

Ключевые слова: псориаз, псориазический артрит, энтезит, синовит, теносиновит, фибромиалгия, ультразвукография.

Summary

Objective. Evaluation of the incidence of fibromyalgia (FM), enthesitis (En), synovitis and tenosynovitis and other rheumatic diseases of the joints among patients with psoriasis (PsO) in the early stages after the onset of musculoskeletal symptoms based on a comprehensive study using clinical laboratory, X-ray and ultrasonographic methods. **Subjects and methods.** The study is based on the analysis of survey data from 178 patients with PsO for the period of 2016–2019 years, among which was identified a group of 86 patients who had pain symptoms in the area of joints and tendon-ligamentous apparatus. The duration of the period of musculoskeletal pain in the observed patients did not exceed 6 months. In addition to general clinical and laboratory examination, all patients underwent an investigation for the presence of trigger points and ultrasonography of painful and/or swollen joints, tendons and ligaments on palpation using a linear sensor (frequency of 12–18 MHz) using the Esaote MyLab 50 apparatus and supplemented by Doppler energy study with a pulse frequency of 6.6 MHz. **Results and discussion.** Based on the data of a comprehensive examination of the observed patients with PsO, the diagnosis of PsA was established in 29.78%, osteoarthritis – in 6.18%, gout – in 3.93%, fibromyalgia – in 11.24% of cases. Ultrasonographic signs of En were found in 29.78%, isolated En was found in 10.67%, a combination of En and synovitis – in 14.04%, a combination of En and tenosynovitis – in 8.99% of patients. Isolated FM was diagnosed in 8.9%, a combination of FM, En and synovitis – in 4.2% of patients. In patients with FM, in comparison with patients with clinical and ultrasonographic signs, lesions of the scalp, neck and face and palmar-plantar localization were more often observed and, less often, of the upper and lower extremities. Ultrasonographic signs of structural damage to entheses were observed in 17.4% of patients without clinical and ultrasonographic signs of active EN, which may indicate the possibility of a subclinical course of enthesial inflammation in patients with PsO. **Conclusion.** In the early period of involvement of the musculoskeletal system in patients with PsO, the frequency of PsA was 29.78%, isolated FM – 8.9%, isolated EN – 10.67% of cases. The data on the features of skin lesions in patients with various types of lesions of the musculoskeletal system were obtained.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, enthesitis, synovitis, tenosynovitis, fibromyalgia, ultrasonography.

Введение

Псориаз (ПсО) является хроническим аутовоспалительным рецидивирующим дерматозом мультифакториальной природы, который характеризуется гиперпролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, воспалительной реакцией в дерме, иммунными нарушениями и поражением кожи, ногтей, суставов и других органов [1]. Поражение опорно-двигательной системы наблюдается, по разным данным, у 20–40% больных ПсО и оказывает

значительное влияние на тяжесть течения заболевания, обуславливая снижение качества жизни и трудоспособности пациентов [2]. Симптоматика и характер поражения костно-мышечной системы у больных ПсО очень вариабельны и могут быть связаны как с развитием иммуноопосредованного энтезиально-синовиального воспаления, лежащего в основе псориазического артрита (ПсА), так и с функциональными расстройствами нейрорецепторного аппарата, характерными для фибромиалгии (ФМ), и развитием других сопутствующих

щих заболеваний суставов (остеоартрит, подагра, ревматоидный артрит, системные заболевания соединительной ткани). В этой связи важное значение имеет корректная идентификация генеза патологического процесса, возникающего у больного ПсО, что позволяет правильно выбрать тактику системной терапии и предполагает совместное участие дерматолога и ревматолога особенно при первичной диагностике костно-мышечной патологии.

В последнее время накапливаются данные о роли раннего вовлечения энтезисов в иммуноопосредованный процесс, ассоциированный с ПсО. Ряд исследований продемонстрировали, что энтезимальное воспаление может возникать до развития ПсА и является ранним прогностическим фактором его развития при неблагоприятном течении [3–5]. С другой стороны, существуют данные о том, что у больных ПсО чаще, чем в общей популяции, встречается ФМ – хронический невоспалительный синдром, характеризующийся диффузно мышечно-скелетной болью, повышенной чувствительностью рецепторов костно-мышечной системы с наличием триггерных точек, часто сопровождающийся нарушениями сна, синдромом хронической усталости и когнитивными нарушениями [6–7]. В настоящее время частота встречаемости Эн, синовитов, ФМ и других заболеваний в первые месяцы от начала проявлений симптомов, свидетельствующих о вовлечении костно-мышечной системы, у больных ПсО практически не изучена.

Цель и задачи исследования: оценка частоты встречаемости ФМ, Эн, синовита и теносиновита и других ревматических заболеваний суставов среди больных ПсО в ранние сроки после появления костно-мышечных симптомов на основании комплексного исследования с применением клиничко-лабораторных, рентгенологического и ультразвукового методов.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ данных обследования 178 больных вульгарным ПсО в 2016–2019 годах. Давность заболевания варьировала от 6 месяцев до 48 лет, менее года болели 28 пациентов. Среди обследованных было 95 женщин и 83 мужчины, средний возраст пациентов составил 46,6 года, средняя длительность заболевания – 12,9 года. Псориаз с поражением ладоней и подошв наблюдался у 31 пациента, поражение ногтей – у 53, псориаз волосистой части головы – у 65, псориаз крупных складок и половых органов – у 28 пациентов. При клиническом осмотре пациентов дерматологом определялась общая площадь поражения кожи (body surface area, BSA) в процентах, при определении BSA считали, что одна ладонь пациента соответствует 1 % кожи, при BSA 3 % и более определялся индекс PASI (psoriasis area and severity index). Среди обследованных пациентов средний индекс BSA составил 12,30%, средний PASI – 17,55. Также у всех пациентов определяли дерматологический индекс качества жизни DQoL (dermatology quality life index) в баллах, среднее значение составило 8,62. Все больные с любыми болевыми симптомами в области суставов и сухожильно-связочного аппарата направлялись на консультацию ревматолога. Длительность периода костно-мышечной боли в этой группе больных не превышала 6 месяцев.

Среди обследованных ревматологами больных было 55 женщин и 31 мужчин, средний возраст больных составил 48,6 [31,9; 58,1] года. На момент включения пациентов в исследование у всех были активные проявления ПсО, у 19 пациентов площадь поражения кожи при оценке по BSA была менее 3 %, у остальных 59 больных показатель BSA был 3 % и более, а индекс PASI варьировал от 4,3 до 51,9. Вовлечение ладонно-подошвенной области наблюдалось у 14 больных, паховых и аксиллярных областей – у 13, поражение ногтей – у 28. С целью лечения ПсО наблюдаемые пациенты до обращения к ревматологу принимали метотрексат (MT) в дозе 10 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю (13 больных), ацитретин 10–25 мг в сутки (9 больных), апремиласт 60 мг в сутки (2 больных). Длительность анамнеза ПсО у наблюдаемых больных варьировала от 6 месяцев до 23 лет.

Обследование всех больных у ревматолога включало пальпацию суставов и энтезисов, определение объема активных и пассивных движений в болезненных суставах, оценку чувствительности 18 фибромиалгических точек, лабораторное обследование с определением содержания в крови С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), наличия HLA-B27-антигена, рентгенографию суставов и позвоночника по клиническим показаниям, а также проведение ультразвуковой. Степень выраженности Эн оценивали по индексу LEI [8], активность артрита – по индексу DAS28-CRP, функциональную активность больных – по индексу HAQ-DI.

Всем больным проводилась ультразвуковая болезненных и (или) припухших при пальпации суставов, сухожилий и связок линейным датчиком (частотой 12–18 МГц) с использованием аппарата Esaote MyLab 50 и дополнялось доплеровским энергетическим исследованием с частотой импульсов 6,6 МГц. Кроме болезненных и припухших суставов, проводилась ультразвуковая следующих связок, сухожилий обеих сторон: квадрицепса, проксимальной и дистальной связок надколенника, ахиллового сухожилия, подошвенного апоневроза, сухожилия трицепса, а также в области латерального надмыщелка плечевой кости и медиального мыщелка бедренной кости. При проведении ультразвуковой выявлялись признаки Эн согласно определению OMERACT: снижение эхогенности энтезиса (снижение эхогенности сухожилия, связки с потерей нормальной фибриллярной структуры), утолщение сухожилия, связки в месте энтезиса, энтезофиты (выступающие костные структуры над общим уровнем краевой кости в месте энтезиса), кальцификаты, костные эрозии в месте энтезиса, появление доплеровских сигналов в энтезисе на расстоянии менее 2 мм от прикрепления к кости [9]. Характерное для Эн утолщение сухожилия или связки определялось на расстоянии менее 2 мм от точки прикрепления к кости. Утолщение энтезиса сухожилия квадрицепса диагностировалось при его толщине более 6,10 мм, проксимальной и дистальной связки надколенника, в области латерального мыщелка плечевой кости и медиального мыщелка бедренной кости – более 4,00 мм, ахиллового сухожилия – более 5,29 мм, подошвенного апоневроза – более 4,40 мм, трицепса – более 4,1 мм [10]. Степень выраженности ультразвуковых признаков Эн у больных ПсА оценивали по индексу MASEI, учитывающему характер ультразвуковых изменений

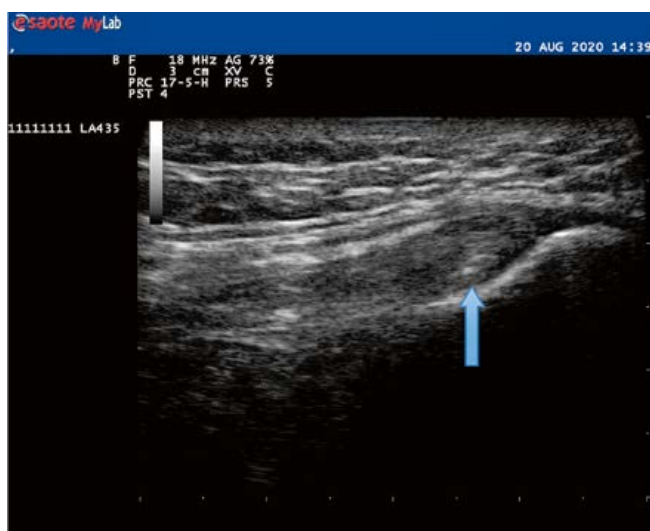


Рисунок 1. Ультрасонограмма дистального участка собственной поддерживающей связки надколенника в месте прикрепления к большеберцовой кости: связка утолщена, имеет внутренние гипоэхогенные участки и единичные внутренние кальцификаты.

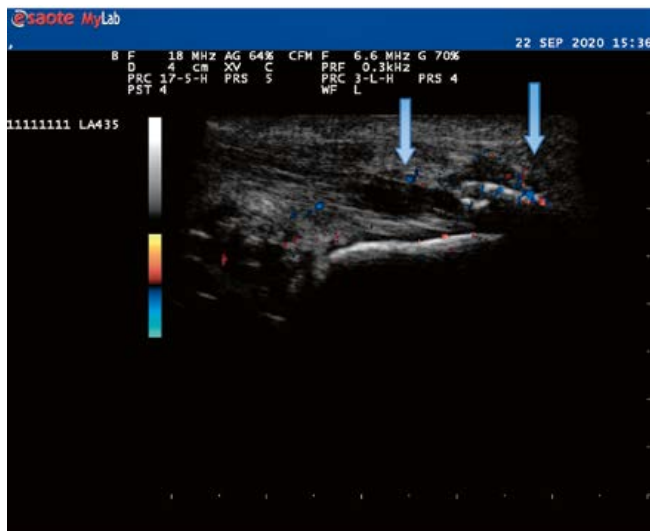


Рисунок 2. Ультрасонограмма дистального участка ахиллового сухожилия в месте прикрепления к пяточной кости: связка утолщена, имеет неравномерно сниженную эхогенность, в ее проекции определяются единичные доплеровские сигналы (энергетический доплер), по контуру пяточной кости определяются крупные остеофиты.

энтезисов шести локализаций, преимущественно нижних конечностей [11]. Ультрасонографическими признаками синовита были выпот в синовиальную полость, утолщение синовиальной оболочки и появление доплеровских сигналов в проекции синовиальной оболочки [12]. Костные эрозии по контуру суставной поверхности кости выявлялась как дефект краевой кости, определяемый в двух перпендикулярных проекциях [13]. Теносиновит диагностировался при наличии визуализации анэхогенного или гипоэхогенного утолщения оболочки сухожилия или связки за счет выпота или гипертрофии ее синовиального влагалища, появления доплеровских сигналов вокруг сухожилия или связки [14]. Остеофиты обнаруживались как разрастание краевой кости из-за остеопролиферации [15].

Диагноз ПсА устанавливался согласно критериям CASPAR [16]. При суждении о наличии Эн учитывались клинические данные о пальпаторной болезненности в про-

екции энтезиса, а артрита – данные о болезненности и (или) припухлости сустава. Диагноз подагры устанавливался согласно критериям Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2015 года [17], остеоартрита – критериям ACR для остеоартрита коленных суставов и суставов кистей [18, 19].

Диагноз ФМ устанавливался по критериям ACR 1990 года [20]. Все пациенты с ФМ имели персистирующие болевые ощущения в области спины и, как минимум, в двух контралатеральных квадрантах тела выше и ниже талии. Болезненность в триггерных точках исследовалась при нажатии большим пальцем руки с давлением около 4 кг.

Полученные данные были внесены в компьютерную программу Statistica 6.0 (StatSoft, США) для последующей статистической обработки. Достоверность различий оценивали по критерию Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки связи между параметрами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты

На основании данных комплексного обследования больных ПсО, впервые направленных к ревматологу в связи костно-мышечной болью с длительностью не более 6 месяцев, диагноз ПсА был установлен у 53 (29,78%) пациентов, ФМ – у 20 (11,24%), остеоартрита – у 11 (6,18%), подагры – у 7 (3,93%) больных.

У 19 обследованных больных с установленным диагнозом ПсА было выявлено его сочетание с другими заболеваниями суставов: остеоартритом – у 9 (17,0%), подагрой – у 5 (9,4%), ФМ – 4 (7,5%) пациентов. У больных ПсА клинически пальпаторная болезненность в области энтезисов определялась у 36 (67,9%) больных, среднее значение энтезиального индекса LEI составило 2,1 [1,4; 2,7]. Среднее значение количества болезненных суставов было 3,9 [1,7; 6,2], припухших – 4,5 [2,3; 7,0], DAS28–3,8 [2,9; 4,5].

Диагноз изолированной ФМ был установлен у 16 (8,9%), сочетание ФМ и ПсА – у 4 (4,2%) пациентов. При этом все случаи сочетания ФМ и ПсА сопровождались клиническими и ультрасонографическими признаками энтезита.

При проведении анализа данных ультрасонографии было установлено, что признаки Эн хотя бы в одной из исследованных зон были обнаружены у 53 (61,6%) человек из группы больных с костно-мышечными симптомами. При этом ультрасонографические данные, характерные для активного воспалительного процесса в энтезисах, наблюдались у 38 (44,2%) больных: снижение эхогенности сухожилия или связки с потерей фибриллярной структуры – у 31 (36,0%), утолщение сухожилия в месте прикрепления кости – у 38 (44,2%), появление доплеровских сигналов в проекции энтезисов – у 18 (20,9%). У 20 (23,3%) больных ультрасонографически были выявлены признаки структурного повреждения энтезиальных зон: энтезофиты – у 7 (8,1%), кальцификаты – у 13 (15,1%), костные эрозии в месте прикрепления сухожилия – у 11 (12,8%). Среднее значение индекса MASEI составило 9,1 [7,7; 12,2]: воспалительные домены – 6,2 [4,2; 9,5], домены структурного повреждения – 3,1 [2,2; 5,6]. При этом у всех

Таблица

Сравнительный анализ данных обследования у больных с ультразвукографическими признаками изолированного Эн и сочетанием Эн и синовита

Показатель		I группа (n = 19)	II группа (n = 25)	III группа (n = 16)	p
Индекс PASI		21,2 [13,1; 25,8]	24,8 [21,9; 40,8]	36,7 [25,7; 42,5]	$p_1 = 0,078$ $p_2 = 0,051$ $p_3 = 0,041$
Поражение ногтей	n	7	8	5	$p_1 = 0,088$ $p_2 = 0,129$ $p_3 = 0,091$
	Процент	36,8	32,0	31,3	
Поражение ладонно-подошвенных областей	n	1	1	3	$p_1 = 0,183$ $p_2 = 0,023$ $p_3 = 0,035$
	Процент	5,2	4,0	18,8	
Поражение аксиллярных и паховых областей	n	2	4	2	$p_1 = 0,215$ $p_2 = 0,346$ $p_3 = 0,385$
	Процент	10,5	16,0	12,5	
Поражение головы, шеи и лица	n	5	5	7	$p_1 = 0,285$ $p_2 = 0,033$ $p_3 = 0,041$
	Процент	26,3	20,0	43,8	
Поражение верхних конечностей	n	6	8	3	$p_1 = 0,345$ $p_2 = 0,276$ $p_3 = 0,045$
	Процент	31,6	32,0	18,8	
Поражение нижних конечностей	n	7	9	4	$p_1 = 0,237$ $p_2 = 0,368$ $p_3 = 0,043$
	Процент	36,8	36,0	25,0	
Индекс HAQ-DI		1,5 [1,2; 2,3]	2,89 [2,20; 3,16]	1,9 [1,4; 2,7]	$p_1 = 0,036$ $p_2 = 0,068$ $p_3 = 0,148$
Индекс LEI		1,7 [1,1; 2,6]	3,50 [2,84; 4,20]	–	$p_1 = 0,035$
Значение доменов воспаления индекса MASEI		9,5 [8,7; 10,5]	11,8 [9,4; 13,5]	–	$p_1 = 0,058$
Значение доменов структурного повреждения индекса MASEI		3,9 [2,6; 4,3]	3,4 [2,8; 4,1]	–	$p_1 = 0,288$
CRP, мг/л		3,1 [2,3; 5,4]	9,6 [6,2; 11,9]	0,09 [0,30; 1,60]	$p_1 = 0,032$ $p_2 = 0,659$ $p_3 = 0,016$

Примечание: p_1 – достоверность различий между показателем в I и II группах, p_2 – достоверность различий в группах II и III, p_3 – достоверность различий в группах I и III.

больных с пальпаторной болезненностью в области энтезисов определялись ультразвукографические признаки активного синовита, соответствующие отеку, утолщению и повышению уровня кровотока в сухожилии или связке в области прикрепления к кости. У трех больных ПсА из пяти больных ПсО ультразвукографические признаки активного энтезиального воспаления были клинически бессимптомными. Ультразвукографические признаки структурного повреждения в области энтезисов (кальцификаты, энтезофиты и эрозии краевой кости в месте энтезисов) наблюдались только у 11 больных с пальпаторной болезненностью в области энтезисов. У 15 (17,4%) больных ультразвукографические признаки структурного повреждения энтезисов не сопровождалось клиническими и ультразвукографическими признаками активного энтезиального воспаления.

Ультразвукографические признаки синовита суставов были выявлены у 32 (37,2%) обследованных больных в виде утолщения синовиальной оболочки суставов. Доплеровские сигналы в проекции синовиальной оболочки определялись у 23 (26,7%), а выпот в синовиальной полости – у 19 (22,1%) больных. Теносиновит определялся у 27 (31,4%) пациентов. Костные эрозии суставных поверхностей костей были обнаружены у 5 (5,8%), остеофиты – у 12 (14,0%) больных.

Следует отметить, что среди больных с ультразвукографическими признаками активного воспалительного процесса в энтезисах (активный Эн) изолированный Эн

был обнаружен у 19 больных; у 25 Эн сочетался с синовитом, а у 16 – с теносиновитом. При этом теносиновит во всех случаях сопровождался ультразвукографическими признаками синовита.

При проведении корреляционного анализа между значениями индекса MASEI у наблюдаемых больных и клиническими индексами активности артрита, энтезита и функциональной активности были получены следующие данные: коэффициент корреляции между индексами MASEI и LEI составил 0,61 [0,48; 0,71], MASEI (воспалительные домены) и LEI – 0,71 [0,58; 0,77], MASEI (домены структурного повреждения) и LEI – 0,43 [0,31; 0,56], MASEI и DAS28 – 0,35 [0,21; 0,43], MASEI и HAQ-DI – 0,46 [0,37; 0,55].

С целью определения особенностей течения кожного патологического процесса, в зависимости от типа поражения костно-мышечной системы, были выделены три группы пациентов: I группа – больные с активным изолированным Эн без явлений синовита, теносиновита и ФМ (19 больных); II группа – с сочетанием Эн и синовита, теносиновита при отсутствии ФМ (25 больных); III группа – с изолированной ФМ без ультразвукографических признаков Эн и синовита (16 больных). Сравнительный анализ клинических и лабораторных данных этих больных представлен в таблице.

По данным сравнительного анализа было установлено, что у больных с ФМ, по сравнению с пациентами с клинико-ультразвукографическими признаками энтезиально-синовитального воспаления, чаще наблюдалось поражение области головы,

шеи и лица, ладоней и подошв и реже встречалось вовлечение кожи верхних и нижних конечностей. Также для них были характерны тенденция к повышению общих значений индекса PASI и низкие показатели СРБ. У больных с изолированным Эн, по сравнению с больными с сочетанием Эн и синовита, менее выраженными были клинические показатели энтезиального воспаления (меньшие значения индекса LEI), функциональных нарушений суставов (меньшие значения индекса HAQ-DI) и лабораторные признаки системного воспаления (меньшие значения уровня СРБ) при отсутствии различий в особенностях поражения кожи и ногтевых пластин.

Обсуждение

При анализе данных о нозологической принадлежности больных ПсО, имевших различные клинические проявления со стороны опорно-двигательной системы, был установлен факт превалирования Пс А. В то же время следует отметить, что у не менее трети из этих больных были диагностированы другие патологические состояния, среди которых наиболее часто выявлялась ФМ. Среди общей группы обследованных нами больных ПсО частота ПсА составила 22,4%, а ФМ – 8,4%. Полученные данные обосновывают необходимость раннего привлечения ревматолога к осмотру больных, имеющих любые болевые симптомы со стороны костно-мышечной системы для дифференциальной диагностики ассоциированных с ПсО воспалительных проявлений и других (первично не воспалительных) ревматических заболеваний. Следует отметить, что больные с ФМ отличались от больных ПсО с явлениями энтезиально-синовияльного воспаления большей частотой вовлечения в патологический процесс кожи головы, шеи и лица, а также ладонно-подошвенной локализации и имели тенденцию к повышению индекса PASI.

В настоящем исследовании получены данные о высокой частоте развития энтезиального воспаления среди больных ПсО, которые имели жалобы на болевые ощущения в области суставов и сухожильно-связочного аппарата. Ультрасонографические признаки активного Эн наблюдались у 62,2% больных с подтвержденным диагнозом ПсА по критериям CASPAR и у 44,2% больных общей группы обследованных пациентов с ПсО, которые имели болевые симптомы, связанные с опорно-двигательной системой. Эти данные согласуются с другими исследованиями больных с применением ультразвукографии, в которых частота выявления ультрасонографических признаков активного энтезиального воспаления и его последствий в виде остеопролиферации и кальцификации составляет от 27,9 до 90,0% [21–23]. Следует отметить, что особенностью настоящего исследования является включение больных с небольшой длительностью симптомов вовлечения костно-мышечной системы. Нами были получены данные о наличии ультрасонографических признаков структурного повреждения энтезисов (кальцификаты, энтезофиты и костные эрозии), которые определялись у 12,7% больных с коротким анамнезом клинически явного энтезиального воспаления и у 17,4% пациентов без клинических и ультрасонографиче-

ских признаков активного Эн. Они согласуются с данными других исследований, в которых у многих больных ПсО без клинических признаков ревматического воспаления также обнаруживались ультрасонографические признаки нарушения структуры энтезисов, которые расцениваются как последствия субклинического течения энтезиального воспаления [22–26]. Эти данные подтверждают патогенетическую парадигму о первичности энтезиального воспаления у больных ПсА и открывают перспективы изучения возможностей превентивной терапии у этой категории больных ПсО.

Исследование не имело спонсорской поддержки

Список литературы

- Олисова О. Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение. *Consilium medicum. Дерматология*. 2010; 4: 3–8.
- Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol*. 2006; 33 (2): 210–212.
- Sakkas LJ, Alexiou I, Simopoulou T, et al. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 325–34. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.04.005>
- Simon D, Tascilar K, Kleyer A et al. Structural enthesal lesions in psoriasis patients are associated with an increased risk of progression to psoriatic arthritis – a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79, Suppl 174 (6): 33–34. <https://doi.org/10.1002/art.41239>
- Freeston JE, Coates LC, Helliwell PS, et al. Is there subclinical enthesitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with power doppler ultrasound. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1617–21. <https://doi.org/10.1002/acr.21733>
- Thune OP. The Prevalence of Fibromyalgia among Patients with Psoriasis *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 33–37.
- Clauw DJ, Arnold LM, and McCarberg BH; FibroCollaborative (2011) The science of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 86: 907–911.
- Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (5): 686–91. <https://doi.org/10.1002/art.23568>
- Balint PV, Terslev L, Aegerter P, et al. Reliability of a consensusbased ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT us initiative. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1730–5. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213609>
- Hirji Z, Hunjun JS, Choudhury HN. Imaging of the Bursae. *J Clin Imaging Sci* 2011; 1: 22. <https://doi.org/10.4103/2156-7514.80374>
- de Miguel E, Cobo T, Munoz-Fernandez S, Naredo E, Usón J, Acebes JC, et al. Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 169–74. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.084251>
- Szkularek M, Court-Payen M, Jacobsen S, et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48: 955–62. <https://doi.org/10.1002/art.10877>
- Wakefield RJ, Balint PV, Szkularek M et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005; 32: 2485–7.
- Naredo E, D'Agostino MA, Wakefield RJ, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1328–34. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202092>
- Hammer HB, Iagnocco A, Mathiessen A, et al. Global ultrasound assessment of structural lesions in osteoarthritis: a reliability study by the OMERACT ultrasonography group on scoring cartilage and osteophytes in finger joints. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 402–7. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206289>
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 2665–73. <https://doi.org/10.1002/art.21972>
- Neogi T et al. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74 (10): 1789–1798. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208237>
- Altman R, Asch E, Bloch D et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986; 29: 1039–1049. <https://doi.org/10.1002/art.1780290816>
- Altman R, Alarcon D, Appelrouth D et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990; 33: 1601–1609. <https://doi.org/10.1002/art.1780331101>
- Wolfe F, Smythe Y, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>
- Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 26–30. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.075101>
- Eder L, Jayakar J, Thavaneswaran A et al. Is the Madrid sonographic enthesitis index useful for differentiating psoriatic arthritis from psoriasis alone and healthy controls? *The Journal of Rheumatology* 2014; 41: 4. <https://doi.org/10.3899/jrheum.130949>
- Zabotti A, Bandinelli F, Batticciotto A, et al. Musculoskeletal ultrasonography for psoriatic arthritis and psoriasis patients: a systematic literature review. *Rheumatology* 2017; 56: 1518–32. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex179>
- Zuliani F, Zabotti A, Erichetti E, et al. Ultrasonographic detection of subclinical enthesitis and synovitis: a possible stratification of psoriatic patients without clinical musculoskeletal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37: 593–9. <https://doi.org/10.1136/mdopen-2019-001067>
- Tinazzi I, McGonagle D, Biasi D, et al. Preliminary evidence that subclinical enthesopathy may predict psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *J Rheumatol* 2011; 38: 2691–2. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110505>
- Scher JU, Ogdie A, Merola JF, et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 153–66. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0175-0>

Для цитирования: Притуло О. А., Петров А. А., Петров А. В. Клинические ассоциации псориаза, фибромиалгии и энтезиально-синовияльного воспаления. *Медицинский алфавит*. 2020; (31): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-38-42>.

For citation: Pritulo O. A., Petrov A. A., Petrov A. V. Clinical associations of psoriasis, fibromyalgia, and enthesitis-synovial inflammation. *Medical alphabet*. 2020; (31): 38–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-38-42>.



Актуальные вопросы периоперационного ведения пациентов с ревматоидным артритом при эндопротезировании крупных суставов в условиях ортопедического отделения (обзор литературы)

Д. В. Волченко, к.м.н., врач – травматолог-ортопед¹

И. Ф. Ахтямов, д.м.н., проф., зав. кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний²

А. Ю. Терсков, к.м.н., рук. центра спортивной травматологии и реабилитации¹

С. А. Лапшина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии²

О. А. Созонов, врач – травматолог-ортопед¹

М. Н. Величко, зав. отделением спортивной травматологии и спортивной медицины¹

Е. Я. Шпиз, врач – травматолог-ортопед¹

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

Topical issues of perioperative management of patients with rheumatoid arthritis during arthroplasty of large joints in conditions of orthopedic department (literature review)

D. V. Volchenko, I. F. Akhtyamov, A. Yu. Terskov, S. A. Lapshina, O. A. Sozonov, M. N. Velichko, E. Ya. Schpiz

State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow; Kazan State Medical University, Kazan; Russia

Резюме

В статье представлен анализ литературных данных по частоте возникновения, диагностике и профилактике тромбоэмболических, сердечно-сосудистых, инфекционных осложнений эндопротезирования крупных суставов у пациентов с ревматоидным артритом в послеоперационном периоде. Приведены результаты исследований, посвященных особенностям предоперационного обследования и анестезиологического ведения данной группы пациентов. Показана необходимость индивидуального подхода с учетом вида хирургического вмешательства, наличия коморбидности, степени риска инфекционных и тромбоэмболических осложнений, а также сопутствующей фармакологической терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, эндопротезирование тазобедренного сустава, эндопротезирование коленного сустава, осложнения.

Summary

The article presents literature data analysis on the incidence, diagnosis and prevention of thromboembolic, cardiovascular, infectious complications of large joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis in postoperative period. The results of studies focusing on the peculiarities of preoperative examination and anesthetic management in this category of patients are presented. The necessity of an individual approach is shown, taking into account the surgical intervention type, the presence of comorbidity, the infectious and thromboembolic complications risk degree, as well as concomitant pharmacological therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, hip arthroplasty, knee arthroplasty, complications.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, одним из основных проявлений которого являются эрозивно-деструктивные поражения суставных поверхностей.

Эволюция фармакологической терапии РА привела к значительному улучшению отдаленных результатов консервативного лечения данной группы пациентов. Ранняя диагностика РА, а также применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) способствуют

не только быстрому и эффективному уменьшению местных локальных проявлений, но и снижению активности системного воспалительного процесса в целом и значительному улучшению прогноза [1, 2]. Следует отметить, что выбор оптимальной схемы консервативной терапии довольно сложен. Национальные российские и международные рекомендации по ведению данной группы пациентов постоянно дополняются и обновляются [2, 3, 4]. В основу современной концепции лечения РА положены два основных принципа: ранняя агрессивная терапия и контроль активности заболева-

ния [5]. Положительные результаты применения современных препаратов, замедление прогрессирования патологических изменений и увеличение количества благоприятных исходов консервативной терапии привели к снижению количества ортопедических вмешательств, выполняемых при РА, и повышению среднего возраста оперируемых пациентов [6].

Несмотря на очевидные успехи консервативного лечения, существуют сложности своевременной диагностики и верификации РА, что приводит к позднему назначению базисной терапии и снижению ее эффектив-

ности. Установлено, что при отсутствии адекватной терапии эрозивные изменения в суставах наступают в течение первого года от начала заболевания [7]. Прогрессирование деструкции и выраженные функциональные ограничения являются показаниями к хирургическому лечению. Одними из наиболее часто выполняемых вмешательств являются эндопротезирование коленного (ЭКС) и тазобедренного (ЭТС) суставов.

Результаты ЭТС и ЭКС у пациентов с первичным остеоартритом (ОА) весьма оптимистичны, количество данных операций постоянно увеличивается. У больных с РА эндопротезирование также позволяет снизить интенсивность болевого синдрома, однако функциональная оценка и качество жизни, по сравнению с ОА, имеют менее выраженную положительную динамику [8]. Показано, что даже при сопоставимых показателях возраста, индекса массы тела и характера консервативной противовоспалительной терапии РА является фактором риска плохих функциональных результатов после ЭТС [9].

Выполнение эндопротезирования при РА имеет ряд особенностей. Иммуносупрессивная терапия, которая применяется при лечении РА, влияет на результаты хирургического лечения и развитие послеоперационных осложнений [10]. Дополнительные сложности оказания ортопедической помощи данной группе пациентов связаны с развитием значительных деформаций, вовлечением в патологический процесс не только костных, но периартикулярных соединительнотканых структур, несостоятельностью связочного аппарата и развитием остеопороза [11].

Описанные выше особенности поражения суставов оказывают значительное влияние на тактику периоперационного ведения пациентов с РА. Для улучшения результатов хирургического лечения, как правило, требуется привлечение специалистов различного профиля [12, 13].

Отсутствие общепринятой схемы ведения пациентов с РА, которым планируется выполнение эндопротезирования крупных суставов, удлинняет и осложняет предоперационное об-

следование и лечение, оказывая значительное негативное влияние на конечные результаты. В связи с этим нам представляется актуальным анализ современных литературных данных, направленный на определение наиболее вероятных осложнений, особенностей предоперационной подготовки и профилактических мероприятий с целью снижения неблагоприятных исходов.

Предоперационное обследование

Согласно рекомендациям Американского общества анестезиологов пожилой возраст, сахарный диабет и общее неудовлетворительное состояние пациента являются основными факторами риска развития ранних послеоперационных осложнений эндопротезирования крупных суставов. Вместе с тем РА не включен авторами в группу коморбидных состояний, ухудшающих результаты хирургического лечения [14].

Не вызывает сомнения, что системный характер заболевания и высокая вероятность вовлечения в воспалительный процесс внутренних органов определяют необходимость проведения тщательной предоперационной подготовки пациентам с РА.

Для исключения поражения легочной ткани и определения функционального состояния дыхательной системы необходимо проведение спирометрии, а в ряде случаев – выполнение компьютерной томографии [15].

Для определения степени выраженности поражений сердца, коронарных артерий, перикарда при РА рекомендуется выполнение ЭКГ и Эхо-КГ [16].

Поражения мочевыделительной системы при РА проявляются развитием амилоидоза и гломерулонефрита. В лабораторное и инструментальное обследования рекомендуется включать определение уровней креатинина и мочевины, скорости клубочковой фильтрации, а также ультразвуковое исследование почек [17].

Патологические изменения позвоночника у больных с РА встречаются весьма часто и проявляются подвывихом и нестабильностью в шейном отделе, что может привести к осложнениям при проведении интубации. С целью уточнения наличия и степени

патологических изменений рекомендуется выполнение рентгенологического исследования этой области позвоночника с проведением функциональных проб [18].

Не менее важны поиск и оценка тяжести гематологических изменений. При лабораторных исследованиях наиболее часто выявляются хроническая анемия, реже – тромбоцитопения и нейтропения [19].

Тромбоэмболические осложнения

Тромбоз вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) являются одними из самых грозных осложнений после ЭТС и ЭКС. При отсутствии адекватной профилактики их послеоперационная частота достигает более 30%. В случае же соблюдения всех превентивных мероприятий она составляет 1,0% после проведения ЭКС и 0,5% – после ЭТС [20].

По данным исследований, средняя частота тромбоэмболических осложнений у пациентов с РА в 2,4 раза выше медианных значений в общей популяции и составляет 6,1 случая на тысячу человек [21]. Несмотря на это, согласно результатам исследования М. Holmqvist *et al.*, количество ТГВ и ТЭЛА в течение года после стационарного лечения у больных с РА не отличается от средних показателей [22]. О. Stundner *et al.* был проведен сравнительный анализ результатов ЭКС при ОА и РА. Авторами не было выявлено различий в частоте развития ТЭЛА, ТГВ, цереброваскулярных, кардиологических и сердечно-легочных осложнений [23]. Таким образом, несмотря на повышенный риск тромбоэмболических осложнений у больных РА, частота их возникновения после артропластики коленного сустава не превышает показателей при ОА. По мнению ряда авторов, соблюдение рекомендованных мер профилактики развития ТГВ и ТЭЛА после ЭТС и ЭКС позволяет значительно снизить частоту их развития до минимального уровня [24, 25].

Сердечно-сосудистые осложнения

Эндопротезирование крупных суставов относят к хирургическим вмешательствам, характеризующимся средним риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [21].

Наличие в анамнезе хронических сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает вероятность развития ИМ после хирургического вмешательства до 6,5%. При этом непосредственно РА повышает вероятность развития кардиологической патологии на 48%, а риск летального исхода – на 60% по сравнению со среднестатистическими показателями [26]. Частота ССО после хирургических вмешательств у пациентов с сахарным диабетом в три раза выше, чем при РА (1,07 и 0,34% соответственно; $p < 0,001$) [27].

Ограничение двигательной активности и системный характер заболевания являются дополнительными факторами риска ССО при РА наряду с сопутствующей гипертонической болезнью, гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, курением и ожирением [28, 29]. Тем не менее по результатам анализа баз данных эндопротезирования крупных суставов не выявлено повышения частоты ССО после ЭТС и ЭКС [30]. Данный факт может быть связан с тем, что прием ингибиторов фактора некроза опухоли – α (ФНО- α) или метотрексата способствует снижению риска ССО [31].

По данным ряда исследований, у пациентов с РА уровень холестерина не превышает средних популяционных значений, поэтому оценка риска развития ССО с применением стандартных методик (системы SCORE), учитывающих данный показатель, может интерпретироваться неправильно [32]. Тем не менее в большинстве исследований сообщается о повышенном риске ССО, атеросклероза и более высоком уровне летальности у пациентов с РА [33, 34]. Повышение частоты возникновения атеросклеротических изменений при РА подтверждается ультразвуковыми исследованиями толщины внутренней сосудистой стенки [35]. В связи с этим действующие национальные и международные рекомендации предлагают применять повышающий коэффициент 1,5 при расчете суммарного сердечно-сосудистого риска по системе SCORE у пациентов с РА и другими воспалительными поражениями суставов.

Диагностика и лечение ССО у пациентов с РА затруднены в связи с высокой частотой безболевой формы ишемии миокарда, бессимптомных

ИМ и низкой обращаемостью данной группы больных по поводу ангинозных приступов [36]. В связи с этим для объективной оценки риска развития ССО L. Fleisher *et al.* рекомендуют предоперационно выполнять специальные тесты толерантности к физической нагрузке либо ориентироваться на возникновение кардиологической симптоматики при ходьбе на расстояние до 5 км [37]. При полиартикулярных поражениях и выраженных функциональных ограничениях полноценное проведение нагрузочных тестов невозможно. В данном случае для объективной оценки патологических изменений сердечно-сосудистой системы выполняются эхокардиография и магнитно-резонансная томография [38].

Согласно рекомендациям American College of Cardiology и American Heart Association (ACC/АНА) для пациентов с РА, системной красной волчанкой (СКВ), псориатическим артритом (ПсА), которым планируется проведение хирургического лечения, следует учитывать следующие ключевые пункты: 1) ургентность оперативного вмешательства; 2) наличие сердечно-сосудистых заболеваний (нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности); 3) наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска [37].

Перипротезная инфекция

Развитие перипротезной инфекции (ПИ) является одним из самых грозных осложнений эндопротезирования суставов. По данным исследований, средняя частота ПИ после ЭКС у пациентов с первичным ОА варьирует от 1,0 до 2,4%, а при наличии РА – до 3,7% [39, 40, 41]. При этом риск ревизионных вмешательств в связи с ПИ после ТЭКС в 1,6 раза выше при РА, чем при первичном ОА [42]. В 30% случаев ПИ развивается при наличии в анамнезе предшествующего воспаления. По данным большинства исследований, лекарственная терапия, применяемая при РА, также увеличивает вероятность инфицирования [43]. С другой стороны, в научных работах, посвященных изучению результатов лечения с применением ингибиторов ФНО- α , не выявили увеличения частоты ПИ [44].

Достоверное увеличение частоты ПИ выявлено при применении глюкокортикоидов (ГК), при этом дополнительными факторами риска являются длительное предоперационное лечение, общая и абсолютная дозировка КС [45]. Возникновению ПИ у пациентов с РА также способствует тяжелая хроническая анемия, при выявлении которой требуется проведение гемотрансфузий [46].

Одним из наиболее частых осложнений у пациентов с РА после эндопротезирования суставов является длительное заживление послеоперационной раны, что, несомненно, увеличивает риск развития ПИ [41].

По данным ряда исследований, при РА отмечаются повышенная частота заболеваний периодонта и более высокий процент колонизации ротоглотки *Staphylococcus aureus* (до 54% при РА, до 24% у контрольной группы) [47]. По всей вероятности, именно с этим связано, что *S. aureus* наиболее часто обнаруживается при ПИ у пациентов с РА [48].

Учитывая вышесказанное, профилактика ПИ при ТЭКС у пациентов с РА обязательно должна включать санацию очагов хронической инфекции ротовой полости, отказ от курения и предоперационную коррекцию анемии.

Особенности анестезиологического обеспечения

Длительное применение ГК приводит к развитию вторичной надпочечниковой недостаточности, обусловленной снижением выработки адренокортикотропного гормона [49, 50]. Для предотвращения острой надпочечниковой недостаточности в ходе хирургического вмешательства необходимо тщательно контролировать состояние пациента для своевременного назначения стрессовой дозы гормональных препаратов [51].

Особое значение для анестезиологического обеспечения может иметь наличие нестабильности или подвывиха шейного отдела позвоночника. Согласно данным ряда авторов, при выполнении интубации в некоторых случаях необходимы видеоконтроль и предотвращение гиперэкстен-

Таблица

Рекомендации по медикаментозной терапии у пациентов с ревматоидными заболеваниями в периоперационном периоде при ЭТС и ЭКС [56]

БПВП Продолжить терапию перед проведением хирургических операций	Интервал введения	Продолжить или отменить
Метотрексат	Раз в неделю	Продолжить
Сульфасалазин	Однократно или дважды в сутки	Продолжить
Гидроксихлорохин	Однократно или дважды в сутки	Продолжить
Лефлуномид	Ежедневно	Продолжить
ГИБП и тофацитиниб Отменить одно введение препарата и запланировать операцию в конце цикла дозирования Возобновить терапию через 14 дней после операции при отсутствии проблем с заживлением раны и инфекции	Интервал введения	Запланировать операцию (учитывая последнюю введенную дозу биологического агента) не ранее чем...
Адалимумаб	Раз в неделю или раз в 2 недели	На 2-й или 3-й неделе
Этанерцепт	Раз в неделю или 2 раза в неделю	На 2-й неделе
Голimumаб	Каждые 4 недели (подкожно) Или каждые 8 недель (внутривенно)	На 5-й неделе На 9-й неделе
Инфликсимаб	Каждые 4, 6 или 8 недель	На 5-й, 7-й или 9-й неделе
Абатацепт	На 5-й, 7-й или 9-й неделе	На 5-й, 7-й или 9-й неделе
Цертулизумаб пэгол	Каждые 2 или 4 недели	На 3-й или 5-й неделе
Ритуксимаб	Раз в 6 месяцев	На 7-м месяце
Тоцилизумаб	Раз в неделю (подкожно) Или 1 раз в 4 нед (внутривенно)	На 2-й неделе На 5-й неделе
Анакинра	Ежедневно	На 2-й день
Секукинумаб	Раз в 4 недели	На 5-й неделе
Устекинумаб	Раз в 12 недель	На 13-й неделе
Белимумаб	Раз в 4 недели	На 5-й неделе
Тофацитиниб	Или 2 раза в день	Через 7 дней после последней дозы

зии [52]. Сочетание РА с синдромом Рейно и артериальным вазоспазмом требует тщательного мониторинга температуры в ходе операции и послеоперационном периоде [53].

Медикаментозная терапия в периоперационном периоде

Результаты хирургического лечения у пациентов с РА в значительной степени зависят от характера и длительности фармакологической терапии. Основными препаратами, применяемыми у больных с РА, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ГК, БПВП, ГИБП, препараты таргетной терапии [54]. Длительное их применение способствует снижению системного и локального иммунного ответа и, как следствие, — замедленному заживлению послеоперационной раны и развитию осложнений [55].

Оптимальная коррекция медикаментозной терапии в периоперационном периоде у пациентов с РА при эндопротезировании весьма сложна. Наиболее подробные рекомендации по периоперационной медикаментозной терапии при ЭТС и ЭКС у боль-

ных с ревматоидными заболеваниями разработаны Американской коллегией ревматологов и Американской ассоциацией хирургов тазобедренного и коленного суставов и представлены в таблице [56].

Ряд авторов указывают на умеренный или низкий уровень доказательности данных рекомендаций, что связано с отсутствием рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Тем не менее они могут применяться в большинстве стандартных случаев [1]. Необходимый баланс контроля активности системного процесса и снижения частоты нежелательных осложнений иммуносупрессивной терапии требует тесного взаимодействия пациента, ревматолога и травматолога-ортопеда.

Заключение

Системные патологические изменения и применение иммуносупрессивной терапии у пациентов с РА способствуют увеличению частоты послеоперационных осложнений эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Тем не менее тщательное пред- и послеоперацион-

ное обследование, а также соблюдение всех мер профилактики позволяет снизить вероятность неблагоприятных послеоперационных исходов. Улучшение результатов хирургического лечения пациентов с РА возможно только при участии многопрофильной группы специалистов. В связи с отсутствием единых стандартов по периоперационному ведению пациентов с РА необходим индивидуальный подход с учетом вида хирургического вмешательства, сопутствующих заболеваний, риска инфекционных и тромбоэмболических осложнений, а также сопутствующей фармакологической терапии.

Список литературы

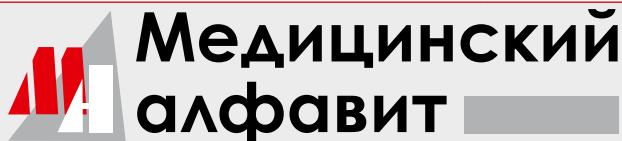
1. Амирджанова ВН, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ. Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов по периоперационному ведению и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями перед тотальным эндопротезированием коленных и тазобедренных суставов – 2017. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (5): 549–555. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-549-555.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma R, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020 Jun; 79 (6): 685 doi:699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. PMID: 31969328.
3. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные реко-

- мендации. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (5): 557–571. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-557-571.
4. Петров ВИ, Черевкова ЕВ, Солоденкова КС, Бабаева АР. Инновационные аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита. Вестник ВолГМУ. 2012; 1 (41): 3–9.
 5. Каратеев ДЕ. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015; (1): 84–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-84-92.
 6. Mertelsmann-Voss C, Lyman S, Pan TJ, et al. US trends in rates of arthroplasty for inflammatory arthritis including rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, and spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2014; 66: 1432–1439. DOI: 10.1002/art.38384.
 7. Черевкова ЕВ, Бабаева АР, Усачева МН, и др. Прогностические маркеры ревматоидного артрита: возможности использования в практике. Доктор.Ру. 2013; 6 (84): 49–54.
 8. Singh JA, Dowsey M, Choong PF. Patient Endorsement of the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Total Joint Replacement (TJR) clinical trial draft core domain set. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18 (1): 111. DOI: 10.1186/s12891-017-1464-x.
 9. Goodman SM, Ramsden-Stein DN, Huang WT, et al. Patients with rheumatoid arthritis are more likely to have pain and poor function after total hip replacements than patients with osteoarthritis. *J. Rheumatol.* 2014; 41 (9): 1774–1780. DOI: 10.3899/jrheum.140011.
 10. Ахтямов ИФ, Лапшина СА, Гимадеева АМ, и др. Клинико-функциональная эффективность радикальных вмешательств у пациентов с высокой активностью ревматоидного артрита. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11 (3): 440–444. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11099.
 11. Волченко ДВ, Ахтямов ИФ, Терсков АЮ, и др. Двустороннее тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при вторичном протрузионном коксите (клинический случай). Медицинский алфавит. 2020; 15 (2020): 29–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-15-29-32>
 12. Амриджанова ВН, Макаров МА, Бляик ЕИ, и др. Периперационное ведение больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (4): 366–375. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-366-375.
 13. Волченко Д. В., Ахтямов И. Ф. Особенности реабилитации программ пациентов с ревматоидным артритом после эндопротезирования коленного сустава. Вестник физиотерапии и курортологии. 2020; 26 (4): 115.
 14. Bettle A, Parikh S, Aylin P, Loeffler M. Risk factors for early revision after total hip and knee arthroplasty: National observational study from a surgeon and population perspective. *PLoS One.* 2019; 14 (4): e0214855. DOI: 10.1371/journal.pone.0214855.
 15. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015; 24 (135): 1–16. DOI: 10.1183/09059180.0008014.
 16. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018; 361: k1036. DOI: 10.1136/bmj.k1036.
 17. Kapoor T, Bathon J. Renal Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018; 44 (4): 571–84. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.06.008.
 18. Gillick JL, Wainwright J, Das K. Rheumatoid Arthritis and the Cervical Spine: A Review on the Role of Surgery. *International Journal of Rheumatology.* 2015; 1–12. DOI: 10.1155/2015/252456.
 19. Wolfe J, Wolfe J, Visser HJ. Perioperative management of the rheumatoid patient Clinics in Podiatric Medicine and Surgery. 2019. 36 (1): 115–130. DOI: 10.1016/j.cpm.2018.08.005.
 20. Heo SM, Harris I, Naylor J, Lewin AM. Complications to 6 months following total hip or knee arthroplasty: observations from an Australian clinical outcomes registry. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21 (1): 602. DOI: 10.1186/s12891-020-03612-8.
 21. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation.* 2009; 120 (21): 169–276. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192690.
 22. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. *JAMA.* 2012; 308 (13): 1350–1356. DOI: 10.1001/2012.jama.11741.
 23. Stundner O, Danninger T, Chiu YL, et al. Rheumatoid arthritis vs osteoarthritis in patients receiving total knee arthroplasty: perioperative outcomes. *J Arthroplasty.* 2014; 29 (2): 308–313. DOI: 10.1016/j.arth.2013.05.008.
 24. Izumi M, Migita K, Nakamura M, et al. Risk of venous thromboembolism after total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis *The Journal of Rheumatology.* 2015; 42 (6): 928–934. DOI: 10.3899/jrheum.140768.
 25. Wong LE, Bass AR. Postoperative risk of venous thromboembolism in rheumatic disease patients. *Current Rheumatology Reports.* 2015; 17 (2): 11. DOI: 10.1007/s11926-014-0488-6.
 26. Plein S, Erhayem B, Fent G, et al. Cardiovascular effects of biological versus conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug therapy in treatment-naïve, early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (11): 1414–1422. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217653.
 27. Goodman SM, Bass AR. Perioperative medical management for patients with RA, SPA, and SLE undergoing total hip and total knee replacement: a narrative review. *BMC Rheumatol.* 2018; 2: 2. DOI: 10.1186/s41927-018-0008-9.
 28. Meyer PW, Anderson R, Ker JA, Ally MT. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease. *Cardiovasc J Afr.* 2018; 29 (5): 317–321. DOI: 10.5830/CVJA-2018-018.
 29. Мазуров ВИ, Трофимов ЕА, Столов СВ, Беляева ИБ. Влияние генно-инженерных биологических препаратов на снижение кардиоваскулярного риска у ревматологических больных. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2016; 8 (4): 7–10.
 30. Goodman SM, Ravi B, Hawker G. Outcomes in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty. *Int J Clin Rheumatol.* 2014; 9 (6): 585–593. DOI: 10.2217/ijr.14.47.
 31. Shen J, Shang Q, Tam LS. Targeting inflammation in the prevention of cardiovascular disease in patients with inflammatory arthritis. *Transl Res.* 2016; 167: 138–151. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.05.006.
 32. Holm S, Oma I, Hagve TA, et al. Levels of Lipoprotein (a) in patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic disease: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019; 9 (5): e030651. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030651.
 33. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. 2017 EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Annals of the rheumatic disease.* 2017; 76 (1): 17–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209775. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27697765.
 34. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Солоденкова КС, Осадчук МА. Кардиоваскулярный риск и воспалительные поражения суставов. Вестник ВолГМУ. 2017; 1 (61): 3–9.
 35. Sodergren A, Karp K, Bengtsson C, et al. The extent of subclinical atherosclerosis is partially predicted by the inflammatory load: a prospective study over 5 Years in patients with rheumatoid arthritis and matched controls. *The Journal of Rheumatology.* 2015; 42 (6): 935–942. DOI: 10.3899/jrheum.140694.
 36. Hansen PR, Feineis M, Abdulla J. Rheumatoid arthritis patients have higher prevalence and burden of asymptomatic coronary artery disease assessed by coronary computed tomography: A systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2019; 62: 72–79. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.02.018. PMID: 30826172.
 37. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (22): 77–137. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
 38. Castaneda S, Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. Inflammatory Arthritis and Heart Disease. *Curr Pharm Des.* 2018; 24 (3): 262–280. DOI: 10.2174/138161282466180123102632. PMID: 29359662.
 39. Fink B, Anagnostakos K, Winkler H. Periprosthetic Joint Infection. *Biomed Res Int.* 2019 Jan 13; 2019: 6834680. DOI: 10.1155/2019/6834680. PMID: 30756085.
 40. Yeganeh MH, Kheir MM, Shahi A, Parvizi J. Rheumatoid Arthritis, Disease Modifying Agents, and Periprosthetic Joint Infection: What Does a Joint Surgeon Need to Know? *J Arthroplasty.* 2018 Apr; 33 (4): 1258–1264. DOI: 10.1016/j.arth.2017.11.031. PMID: 29325724.
 41. Ахтямов ИФ, Римашевский ДВ, Курмангаев ЕДТ и др. Профилактика инфекционных осложнений эндопротезирования коленного сустава. Практическая медицина. 2014; 4 (80): 23–28.
 42. Thienpont E, Yombi JC, Cornu O, Simon A, Stuyck J. International consensus on periprosthetic joint infection. *Acta Orthop Belg.* 2014; 80 (3): 289–292. PMID: 26280600.
 43. George MD, Baker JF, Winthrop K, et al. Risk of Biologics and Glucocorticoids in Patients With Rheumatoid Arthritis Undergoing Arthroplasty: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019; 170 (12): 825–836. DOI: 10.7326/M18-2217.
 44. Johnson BK, Goodman SM, Alexiades MM, et al. Patterns and associated risk of perioperative use of anti-tumor necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis undergoing total knee replacement. *J Rheumatol.* 2013; 40: 617–623. DOI: 10.3899/jrheum.121171.
 45. Wallace BJ, Lin P, Kamdar N, et al. Patterns of glucocorticoid prescribing and provider-level variation in a commercially insured incident rheumatoid arthritis population: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2020; 50 (2): 228–236. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.002. PMID: 31522762.
 46. Just SA, Rostgaard K, Tillestad K, et al. Transmission of rheumatoid arthritis through blood transfusion: a retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77 (10): 1536–1537. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212844. PMID: 29496719.
 47. Disale PR, Zope SA, Suragimath G, et al. Prevalence and severity of periodontitis in patients with established rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Family Med Prim Care.* 2020; 9 (6): 2919–2925. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_398_20.
 48. Singh N, Nair R, Goto M, et al. Risk of Recurrent Staphylococcus aureus Prosthetic Joint Infection in Rheumatoid Arthritis Patients-A Nationwide Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6 (11): ofz451. DOI: 10.1093/ofid/ofz451.
 49. Younes AK, Younes NK. Recovery of steroid induced adrenal insufficiency. *Transl Pediatr.* 2017; 6 (4): 269–273. DOI: 10.21037/tp.2017.10.01.
 50. Puar TH, Stikkelbroeck NM, Smans LC, et al. Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century. *Am J Med.* 2016; 129 (3): 339. e1–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.08.021.
 51. Aresti NA, Khan WS, Malik A. Complications Encountered with Total Hip Arthroplasty in Rheumatoid Patients. *Curr Rheumatol Rev.* 2015; 11 (1): 59–63. DOI: 10.2174/1573397111666150522095557.
 52. Gaszyński T. Airway management for general anesthesia in patients with rheumatic diseases – new possibilities. *Reumatologia.* 2019; 57 (2): 69–71. DOI: 10.5114/reum.2019.84810.
 53. Müller M, Pippil-Ludwig W. Perioperative Management von Patienten mit rheumatoider Arthritis [Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis]. *Anaesthesist.* 2014; 63 (11): 883–896. DOI: 10.1007/s00101-014-2333-8.
 54. Wolfe J, Wolfe J, Visser HJ. Perioperative Management of the Rheumatoid Patient. *Clin Podiatr Med Surg.* 2019; 36 (1): 115–130. DOI: 10.1016/j.cpm.2018.08.005.
 55. Gualtierotti R, Parisi M, Ingegnoli F. Perioperative Management of Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases Undergoing Major Orthopaedic Surgery: A Practical Overview. *Adv Ther.* 2018; 35 (4): 439–456. DOI: 10.1007/s12325-018-0686-0.
 56. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheum.* 2017; 69 (8): 1538–51. DOI: 10.1002/art.40149.

Для цитирования: Волченко Д. В., Ахтямов И. Ф., Терсков А. Ю., Лапшина С. А., Созонов О. А., Величко М. Н., Шпиз Е. Я. Актуальные вопросы периперационного ведения пациентов с ревматоидным артритом при эндопротезировании крупных суставов в условиях ортопедического отделения (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020; (31): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-43-47>.

For citation: Volchenko D. V., Akhtyamov I. F., Terskov A. Yu., Lapshina S. A., Sozonov O. A., Velichko M. N., Schpiz E. Ya. Topical issues of perioperative management of patients with rheumatoid arthritis during arthroplasty of large joints in conditions of orthopedic department (literature review). *Medical alphabet.* 2020; (31): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-43-47>.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2021 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Обозрение» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Ревматология в общей врачебной практике» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ Спецвыпуск: «Эндокринология»
☐ Спецвыпуск: «Урология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа)
	7716213348 (ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа)
	7716213348 (ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год (наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

- Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на ваш счет.
- На сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».

ПРЕВОСХОДЯ ДОСТИЖЕНИЯ



Упадацитиниб – новый пероральный селективный ингибитор JAK1 для лечения ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов в дозе 15 мг/сутки¹

Доказанное ПРЕВОСХОДСТВО vs адалимумаб + МТ

- РАНВЭК + МТ превосходит адалимумаб + МТ по ACR50, индексу функциональной активности HAQ-DI и уменьшению боли к 3-му месяцу по результатам исследования SELECT-COMPARE²

Достоверно выше уровень РЕМИССИИ

- РАНВЭК – первый селективный ингибитор JAK1¹, достоверно показавший выше частоту ремиссии в комбинации с МТ vs адалимумаб + МТ по результатам исследования SELECT-COMPARE^{2*}

Улучшенный ПРОФИЛЬ ПОЛЬЗА / РИСК

- Сопоставимый профиль безопасности с адалимумабом[#] + МТ при более высокой эффективности по результатам клинической программы SELECT^{2,3}
- Неизменная частота ремиссии по линиям терапии^{2, 4-7}
- Предотвращение рентген-прогрессирования как в комбинированной терапии⁴, так и в монотерапии⁷

*Данные исследования SELECT-COMPARE, ремиссия оценивалась по индексам DAS28-CRP, SDAI, CDAI, Boolean. $p < 0,001$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса DAS28-CRP $< 2,6$ к 3 месяцу); $p \leq 0,01$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса CDAI $\leq 2,8$ к 3 месяцу); $p \leq 0,05$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса SDAI $\leq 3,3$ к 3 месяцу); $p \leq 0,01$ РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для Boolean ремиссии). Сравнения РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ являлись неранжированными конечными точками без поправки на множественные сравнения. Приведено номинальное значение p .

[#]Сравнение профиля безопасности РАНВЭК vs адалимумаб по данным SELECT-COMPARE, кроме частоты Herpes Zoster, лимфопении и повышения АЛТ/АСТ, КФК. МТ – метотрексат; ACR50 – Американская коллегия ревматологов, улучшение на 50% по критериям ACR; HAQ-DI – опросник состояния здоровья

1. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=46482d22-59ab-45de-bb33-1db07f96b110&t=Доступ выполнен 23.09.2020. 2. Fleischmann RM, et al. Ann Rheum Dis 2019;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215764. 3. Stanley B. Cohen et al. Ann Rheum Dis 2019;78:357. 4. Burmester GR et al. Lancet. 2018;391(10139):2503-2512. 5. Smolen JS et al. Lancet. 2019 May 23. pii: S0140-6736(19)30419-2. 6. Genovese MC et al. Lancet. 2018;391(10139):2513-2524. 7. Vollenhoven RV, et al. THU0197 Annals of the Rheumatic Diseases 2019;78:376-377

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК

Регистрационный номер: ЛП-005946. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Упадацитиниб. **Лекарственная форма:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологические свойства:** Упадацитиниб – селективный обратимый ингибитор JAK1. **Показания для применения:** Лечение ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к компонентам препарата. • Беременность и период грудного вскармливания. • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** • Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата РАНВЭК у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СYP3A4. • Не рекомендуется совместное применение с другими сильными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус и ГИП, или другими ингибиторами JAK. • Следует избегать применения у пациентов с активной тяжелой инфекцией, включая локализованные инфекции. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. Рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. Препарат может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными БПВП. Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее 500 клеток/мм³, абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 клеток/мм³ или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Терапию необходимо прекратить в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции. Информация о необходимости прекращения терапии в связи с отклонениями лабораторных показателей, а также информация о применении препарата у особых групп пациентов представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Инфекции верхних дыхательных путей, тошнота, кашель, лихорадка, увеличение массы тела, пневмония, опоясывающий герпес, простой герпес, кандидоз полости рта. При длительном наблюдении частота всех инфекций составила 93,7/100 пациенто-лет (ПЛ), тяжелых – 3,8/100 ПЛ. Наиболее частые виды тяжелых инфекций – пневмония и флегмона. При продолжительном применении препарата частота развития тяжелых инфекций не нарастала. Подробная информация – см. инструкцию по медицинскому применению препарата. **Особые указания:** Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата у пациентов: • с хронической или рецидивирующей инфекцией; • находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом; • с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе; • которые проживали или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом; • с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. Перед началом терапии препаратом следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии. **Вензная тромбоэмболия** У пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии. При возникновении данных клинических признаков необходимо незамедлительно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение. Более подробную информацию об особых указаниях см. в полной инструкции по применению. **Форма выпуска:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг. По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. **Условия хранения:** При температуре не выше 25 °С. **Информация только для медицинских и фармацевтических работников.** Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

#Моя Жизнь с Актемрой

Терапия ревматоидного артрита: 10 лет
клинической практики в России^{1,2}



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актемра® ВВ от 26.12.2018. Регистрационное удостоверение ЛСР-003012/09 от 16.01.2009 г.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актемра® ПК от 17.10.2018. Регистрационное удостоверение ЛП-0031586 от 08.09.2015 г.

Краткая информация по медицинскому применению препарата АКТЕМРА®

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛП003186. **Лекарственная форма.** Раствор для подкожного введения. **Фармакологическое действие.** Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания.** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Гигантоклеточный артериит у взрослых пациентов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 1 года и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе. Активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез). Комбинация с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) альфа или применение в течение 1 месяца после лечения антиФНО антителами. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом и гигантоклеточным артериитом. Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 1 года для пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. **Способ применения и дозы.** Ревматоидный артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в неделю. Гигантоклеточный артериит: подкожное введение 162 мг 1 раз в неделю. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в неделю для пациентов с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие.** Очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, гиперхолестеринемия, реакции в месте введения; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, пневмония, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение общего билирубина, повышение АД, лейкопения, нейтропения, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, перфорация желудочнокишечного тракта, гипертриглицеридемия, анафилактические реакции, нефролитиаз, гипотиреоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 28°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.**

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб). Регистрационный номер: ЛСР003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие.** Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания.** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом. Комбинация с ингибиторами ФНО альфа или применение в течение 1 месяца после лечения антиФНО антителами. **Способ применения и дозы.** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие.** Очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, перфорация желудочнокишечного тракта, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз, анафилактические реакции. **Условия хранения:** хранить при температуре 2–8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.**

Реклама

RU/ACTE/1903/0011

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

АКТЕМРА®
тоцилизумаб