ISSN: 2790-1068

RHEUMATOLOGY OF KAZAKHSTAN
Scientific and practical specialized journal

ҚАЗАҚСТАН РЕВМАТОЛОГИЯСЫ

Ғылыми-практикалық мамандандырылған журнал

№2(6) | 2022

QCR
Республиканское общественное объединение
КАЗАХСКАЯ КОЛЛЕГИЯ РЕВМАТОЛОГИИ

РОО «Казахская коллегия ревматологии»
НАО «Казахский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова»

QCR 2022

16-17 сентября

2022

V Конгресс ревматологов Казахстана

«Ревматология сегодня: тенденции и реальная практика» с международным участием

ОФЛАЙН/ОНЛАЙН



ҚАЗАҚСТАН
РЕВМАТОЛОГИЯСЫ

Ғылыми-практикалық мамандандырылған журнал

Научно-практический специализированный журнал «Ревматология Казахстана»
"Rheumatology of Kazakhstan" Scientific and practical specialized journal

Иесі мен құрылтайшысы: «Қазақ ревматология алқасы» республикалық қоғамдық бірлестігі
Собственник и учредитель: Республиканское общественное объединение «Казахская коллегия ревматологии»
Owner and founder: Republican Public Association "Qazaq College of Rheumatology"

Журнал ҚР Ақпарат және қоғамдық даму министрлігінде тіркелген
№KZ74VPY00032259, тіркеу куәлігі 11.02.2021 жылы
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и общественного развития РК
№KZ74VPY00032259, свидетельство о регистрации от 11.02.2021 года
Шығу жиілігі: Тоқсан сайын
Периодичность: Ежеквартально
Frequency: Quarterly

Бас редактор: Ғалымжан Тоғызбаев, м. ғ. д., профессор, «Қазақ ревматология алқасы» РҚБ төрағасы, ҚР ДСМ штаттан тыс бас ревматологы
Главный редактор: Галымжан Тогизбаев, д.м.н., профессор, председатель РОО «Казахская коллегия ревматологии», главный внештатный ревматолог МЗ РК
Editor-in-chief: Galymzhan Togizbayev, MD, Professor, Chairman of the ROO «Qazaq College of Rheumatology», Chief external rheumatologist of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

Редакция алқасы/Редакционная коллегия/Editorial Board:

Eugene J. Kucharz (Катовица, Польша)
Matucci Marco C. (Флоренция, Италия)
Feist Eugen (Гоммерн, Германия)
Абишева Сауле Тлеубаевна (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Асылбекова Макеш Куантаевна (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Аубакирова Бахыт Амантаевна (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Баймухамедов Чокан Тлеукулович (Шымкент, Қазақстан)
Горемыкина Майя Валентиновна (Семей, Қазақстан)
Дербисалина Гульмира Ажмадиновна (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Дильманова Дина Сатыбалдиновна (Алматы, Қазақстан)
Жусупова Айнаш Ахаевна (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Иванова Райфа Латыфовна (Семей, Қазақстан)
Исаева Бахытшолпан Габдулхакимовна (Алматы, Қазақстан)
Кабыкенова Раушан Касымовна (Алматы, Қазақстан)
Каратеев Дмитрий Евгеньевич (Мәскеу, Ресей)
Кузденбаева Раиса Салмаганбетовна (Алматы, Қазақстан)
Лила Александр Михайлович (Мәскеу, Ресей)
Мазуров Вадим Иванович (Санкт-Петербург, Ресей)
Машкунова Ольга Васильевна (Алматы, Қазақстан)
Мартусевич Наталья Альбертовна (Минск, Беларусь)
Мукушева Зауре Серикпаевна (Нұр-Сұлтан, Қазақстан)
Насонов Евгений Львович (Мәскеу, Ресей)
Хабижанов Болат Хабижанович (Алматы, Қазақстан)
Хабижанова Венера Болатовна (Алматы, Қазақстан)
Цурко Владимир Викторович (Мәскеу, Ресей)
Ялкин Шухрат Шакурович (Алматы, Қазақстан)

Шығарушы редактор/Выпускающий редактор/Issuing Editor:
Нұртолқын Карманова

Журналисттер/Журналисты: Айбала Шеру, Наргиз Есиркепова
Корректоры/Корректор: Разия Макетова
Техникалық редактор/Технический редактор: Оксана Канахина
Дизайн мен теру/Дизайн и верстка: Татьяна Терещенко
Фотограф: Айбала Шеру

Редакцияның мекен-жайы/Адрес редакции:
050010 Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Достық д-лы, 210б
моб. +7 701 722 9644
E-mail: nur-karmanova@yandex.kz, secretary.qcr@mail.ru

№2(6)|2022

Барлық құқықтар қорғалған. Ақпараттың шынайылығына авторлар мен жарнама берушілер жауап береді. Редакция авторлар мен кеңесшілердің пікірімен бөліспеуі мүмкін. Барлық мақалалар міндетті түрде екі жақты жабық рецензиялаудан өтеді. Қолжазбалар ғылыми және әдеби редакциядан өтеді. Журнал редакциясына материалдарды жіберу отырып, автор жариялау ережелерімен және өз материалдарын ашық қол жетімді орналастыруға келіседі. Редакция рецензенттердің қорытындысы бойынша авторлармен хат алмаспайды.

Все права защищены. Ответственность за достоверность инфо рмации несут авторы и рекламодатели. Редакция может не разделять мнения авторов и консультантов. Все статьи в обязательном порядке проходят двустороннее слепое рецензирование. Рукописи проходят научное и литературное редактирование. Направляя материалы в редакцию журнала, автор заведомо соглашается с правилами публикации и на размещение своих материалов в открытом доступе. Редакция не вступает в переписку с авторами по поводу заключения рецензентов.

«Print House Gerona» баспаханасында басылған, Алматы қ., Сәтпаев к-сі, 30а/3
Отпечатано в типографии «Print House Gerona», г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

МАТЕРИАЛЫ VI ЕВРАЗИЙСКОГО КОНГРЕССА РЕВМАТОЛОГОВ

СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Состояние и пути совершенствования ревматологической службы Казахстана. *Г.А. Тогизбаев, Р.К. Кабыкенова* 8

О деятельности Лиги Евразийских Ревматологов (LEAR) 18

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторные изменения кардиоваскулярных аспектов у больных псориатическим артритом. *У.С. Абдуллаев, Х.Т. Мирахмедова, М.У. Турсунова, М.У. Салихов* 22

Сравнительное значение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при различных клинических вариантах реактивного артрита. *А.П. Ирисов, А.Т. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова* 26

Корреляция показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с некоторыми клинико-лабораторными показателями анкилозирующего спондилита *Г.А. Кулчинова, А.Т. Мамасаидов, А.Т. Кошуев* 31

Спонтанная иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов при различных клинических вариантах системной красной волчанки. *Ф.А. Мамасаидов, Г.А. Тогизбаев, А.Т. Мамасаидов* 36

Оценка статуса витамина D у населения Кыргызстана. *А.А. Асанбаева, О.В. Лобанченко, Н.Н. Бримкулов* 41

Влияния компонентов метаболического синдрома на течения остеоартрита. *Н.А. Рамазанова, Х.Т. Мирахмедова, Н.А. Дадабаева* 44

Теноксикам при остеоартрите коленных суставов – сравнительное исследование эффективности при различных способах введения. *Дёмин Е.П.* 50

Клинико-генетические особенности болезни Бехчета (ББ) в северном регионе Казахстана. *К.К. Карина, Б.А. Айнабекова, А.А. Булгакова, Б. Аубакирова, Н.А. Садырбаева, А.А. Исильбаева, А.М. Мейрамова* 57

Клинические проявление остеоартрита под влиянием цитокинов. *Н.А. Рамазанова* 63

ОБЗОРЫ

Фенотипы болезни Бехчета. *С.М. Шукурова, С.С. Холов, Ф.М. Зоидова* 67

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Диагностическое значение аутоантител при ревматоидном артрите. *М.В. Волкова* 74

Клиническое и патогенетическое значение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при раннем ревматоидном артрите. *Ч.А. Эшбаева, А.Т. Мамасаидов* 81

Оптимизация профиля безопасности метотрексата при ревматоидном артрите: о чем говорит реальная практика? *О.В. Машкунова* 85

Эффективность анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите с бронхиолитом. *А.Т. Мамасаидов, Р.Ш. Салиева* 92

COVID-19

Ankylosing spondyloarthritis and COVID-19. *Kh.T. Mirakhmedova, N.A. Dadabayeva, G.B. Saidrasulova, N.M. Narziyev* 95

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Трудности диагностики и лечения гранулематоза с полиангиитом (описание клинического случая). *Р.Л. Иванова, М.В. Горемыкина, А.С. Бейсенгазинова* 99

Трудности дифференциальной диагностики некротизирующих васкулитов. *А.Х. Альмухамедова, А.С. Исмаилова, Б.Б. Алатаев, Е.Н. Калиев, А.А. Раев* 105

Специфичность диагностики системных заболеваний. *Н.Д. Иманбаева, Х.С. Жетписбаева* 113

ТЕЗИСЫ

Эффективность нафталана в комплексной физиотерапии у больных аксиальным спондилитом. *Н.И. Гусейнов, П.С. Мехтиев, Н.М. Ахмедова* 117

Структура и частота коморбидного фона у пациентов с остеоартритом. *М.В. Горемыкина, А.С. Бейсенгазинова* 118

Лечение синдрома ограничения подвижности суставов у больных с эндокринной артропатией. *Н.И. Гусейнов, П.С. Мехтиев, Н.М. Ахмедова, Р.Т. Сулейманова* 119

Нафталанотерапия при периферических спондилоартритах. *Н.И. Гусейнов, П.С. Мехтиев, Н.М. Ахмедова* 120

НПА, РЕЗОЛЮЦИИ

Приказ МЗ РК от 24 марта 2022 года номер КР-ДСМ-27 «Об утверждении Стандарта оказания медицинской помощи в стационарных условиях в Республике Казахстан» 121



Уважаемые коллеги!

Позвольте мне приветствовать вас на казахской земле и выразить сердечную благодарность и признательность за ваш отклик, желание, согласие и солидарность в деле дальнейшего развития и совершенствования ревматологической службы – одной из важнейших и актуальных задач медицины!

Реализация Национального проекта «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая нация», целью которой является обеспечение качественного и доступного здравоохранения путем решения задач по формированию у населения приверженности к здоровому образу жизни и развития службы общественного здоровья, повышения качества медицинской помощи, а также устойчивого развития системы здравоохранения, приведут к дальнейшему прогрессу в развитии отечественной медицины.

Социальная значимость ревматических болезней в наших странах весьма высока. Она обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний во всех возрастных группах населения, хроническим течением, склонностью к прогрессированию и ранней инвалидизаций больных, угрозой преждевременной смерти. Ревматические болезни – тяжелое бремя как для больного и его близких, так и для государства.

Учитывая актуальность проблемы, Министерством здравоохранения РК в сложившихся экономических условиях изыскиваются возможности повышения качества специализированной ревматологической помощи путем совершенствования форм ее организации, внедрения в практическое здравоохранение современных методов диагностики, лечения и реабилитации.

На сегодня в республике остро назрела необходимость в организации Научного центра ревматологии, как головного научного и клинического учреждения республики для координации деятельности ревматологической службы и решения проблем системных аутоиммунных и иммуновоспалительных болезней. Министерство сегодня поддерживает данную инициативу по решению назревших и актуальных вопросов развития ревматологической службы республики.

Важнейшей задачей форума является объединение усилий ревматологов наших стран для решения проблем ранней диагностики и внедрения современных методов лечения воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата с использованием инновационных высокоэффективных лекарственных препаратов, современных методов хирургического лечения, способных кардинально улучшить прогноз, по-

мочь социальной адаптации пациентов и сохранить их трудоспособность.

Реформы, происходящие в отечественном здравоохранении, должны привести к укреплению кадрового состава, оказывающего высококвалифицированную медицинскую помощь больным с ревматическими заболеваниями. Поэтому актуальной задачей является совершенствование непрерывного постдипломного образования врачей, в том числе первичного звена здравоохранения. Стандарты и клинические протоколы диагностики и лечения пациентов с социально значимыми ревматическими заболеваниями, разработанные профессиональным сообществом по инициативе министерства, создадут предпосылки для более широкого внедрения эффективных методов лечения больных с ревматическими заболеваниями.

Тесное коллегиальное сотрудничество и взаимодействие КазНМУ и профессиональной ассоциации – Казахской коллегии ревматологии – позволит повысить качество и доступность оказания медицинской помощи населению во всех регионах нашей страны, что, несомненно, приведет к снижению заболеваемости, инвалидности и смертности.

Данный представительный форум с участием известных ученых и специалистов из стран ближнего и дальнего зарубежья дает возможность ведущим специалистам, ученым, практическим врачам Казахстана обменяться накопленным опытом, обсудить последние достижения в области ревматологии и будет, несомненно, способствовать дальнейшему углублению контактов и сотрудничества между специалистами.

Принимая во внимание представительный состав участников форума и насыщенную программу, убеждена, что VI Евразийский Конгресс ревматологов внесет весомый вклад в дальнейшее развитие отечественной медицины и науки на благо здоровья народов нашей республики.

Желаю всем плодотворных дискуссий, дальнейшего развития сотрудничества и успехов!

Министр здравоохранения Республики Казахстан Ажар Гиният

DOI: 10.24353/QR.2022.41.28.001

Состояние и пути совершенствования ревматологической службы Казахстана

Г.А. Тогизбаев, Р.К. Кабыкенова
РОО «Казахская коллегия ревматологии», г. Алматы

Для цитирования: Г.А. Тогизбаев, Р.К. Кабыкенова. Состояние и пути совершенствования ревматологической службы Казахстана. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):8-17.

Системные аутоиммунные и иммуновоспалительные ревматические заболевания (далее – ИВРЗ) занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости населения республики. Их значительная распространенность, поражение людей преимущественно молодого возраста, приведение к тяжелой инвалидности делают эту проблему социально значимой. В этой связи ревматизм, системные поражения соединительной ткани и орфанные заболевания включены в специальный Перечень, утвержденный приказом МЗРК от 23.09.2020 г. №108/2020 г.

По данным ННЦРЗ в РК ревматическими болезнями сердца страдают 0,1% населения и болезнями суставов – 4,6%. Из года в год увеличивается число больных «большими» коллагенозами (СКВ, системной склеродермией, дерматомиозитом, узелковым периартритом).

Учитывая актуальность проблемы, Министерством здравоохранения РК изыскиваются возможности повышения качества специализированной ревматологической помощи путем совершенствования форм ее организации, внедрения в практическое здравоохранение современных методов диагностики, лечения и реабилитации.

Анализируя состояние ревматологической службы страны, следует отметить постоянный рост потребности населения в этой помощи. По данным РЦЭЗ, по годовой ф.15 по классу костно-мышечной системы и соединительной ткани в 2020 г. по РК зарегистрировано пациентов (взрослые) с ИВРЗ – 861178, из них с диагнозом, установленным впервые в жизни, – 320 558, заболеваемость выросла на 3% (с 1663 в 2019 г. до 1709 на 100 тыс. нас.). Выросла заболеваемость ревматоидным артритом на 0,8% (с 94,4 до 95,2 на 100 тыс. нас). Из зарегистрированных больных с ИВРЗ – 22,5% составляют артрозы, 9% ревматоидные артриты, 0,5% б. Бехтерева, 0,2% остеопороз, 1,4% системные поражения соединительной ткани (в т.ч. 40% СКВ, 18% склеродермия). Заболеваемость хроническими ревматическими болезнями сердца (ХРБС) среди взрослых уменьшилась на 1,3% (с 15,3 в 2019 г. до 15,1 в 2020 г. на 100 тыс. нас.) благодаря мероприятиям, направленным на борьбу с поражениями сердца при ИВРЗ.

Смертность от ИВРЗ уменьшилась на 2% с 4,5 до 4,4 на 100 тыс. нас. (с 1470 до 1569 чел.), в т.ч. от ревматоидного артрита на 12,3% (с 1,46 до 1,28) и системных поражений соединительной ткани на 2,3% (с 0,86 до 0,84). От артрозов смертность выросла на 12,5% (с 1,2 до 1,35 на 100 тыс. нас.). Наибольшее число умерших от всех ИВРЗ составляют больные ревматоидным артритом, системными осложнениями, артрозами и системными поражениями соединительной ткани.

Порядок оказания специализированной ревматологической помощи в РК

По данным РЦЭЗ, медпомощь больным ИВРЗ оказывается на амбулаторном уровне в 86 специализированных кабинетах поликлиник и на 461 койке многопрофильных больниц. За 2019-20 гг. уменьшилось число кабинетов по стране на 5,5% (с 91 до 86) и коек – на 9,6% (с 510 до 461). Отмечается низкий охват диспансерным наблюдением – 14%. Самый высокий охват в Атырауской (50,8%), низкий – в Акмолинской (8%), Костанайской (9%) областях, г. Нур-Султане, Мангистауской, Павлодарской и СКО (10%). Основную долю «Д» больных составляют: артрозы (29%) и ревматоидные артриты (34%), остальные нозологии (37%) – 2,6% болезнь Бехтерева, 0,2% остеопороз, 5% системные поражения соединительной ткани, из них: 54% СКВ и 9% склеродермия. В связи с дефицитом ревматологов в регионах пациенты проходят диспансерный осмотр в основном у ВОП/терапевтов и смежных специалистов. Этим, возможно,

объясняется «высокий уровень» охвата диспансеризацией в Атырауской области, следовательно нельзя утверждать о качественной диспансеризации ревматологических больных согласно приказу МЗ РК от 23.10.2020 г. № ҚР ДСМ-149/2020 «Об утверждении правил организации оказания медицинской помощи лицам с хроническими заболеваниями, периодичности и сроков наблюдения, обязательного минимума и кратности диагностических исследований».

Обеспеченность койками ревматологического профиля по РК низкая и составила в 2020 г. – 0,25 на 10 тыс. населения, против 0,27 в 2019 г. Самая высокая обеспеченность койками в г. Алматы (0,67 на 10 тыс. нас.), высокая – в Павлодарской области, СКО (0,38), Туркестанской области (0,34). Низкая обеспеченность – в Алматинской, Костанайской (0,03), Актюбинской (0,05) областях и г. Нур-Султане (0,08).

Число госпитализированных пациентов в РК уменьшилось на 7,3%, уменьшились среднее пребывание больного на койке на 4,5% и использование пропускной способности коек на 17% (233), что ниже норматива (340), т.е. койки работали с недогрузкой из-за отсутствия больных этого профиля. Выше республиканского уровня работа коек в Мангистауской области (316) и г. Нур-Султане (307).

При очевидной и растущей потребности в стационарной ревматологической помощи (ежегодный прирост числа ревматологических больных, длительное ожидание плановой госпитализации в портале Бюро госпитализации (БГ), тяжесть течения коллагенозов, необходимость ежемесячной госпитализации для проведения пульс-терапии при ДБСТ, часто возникающие показания для экстренной госпитализации и т.д.) отмечается тенденция к сокращению коечного специализированного фонда по РК.

Одной из причин является низкое финансирование отделений вследствие нерационального распределения госзаказа внутри стационаров. Возникающий замкнутый круг «малый госзаказ» – малое количество пролеченных случаев – низкий оборот койки – низкая работа койки – сокращение или перепрофилирование простаивающих коек усугубляет и без того негативную ситуацию с численностью коечного фонда, а также приводит к формированию у организаторов здравоохранения мнения о «нерентабельности» ревматологических коек.

Например, по ЗКО существовавшее ранее специализированное ревмонефрологическое отделение при ОМБ объединили с гастроэнтерологическим и эндокринологическим, что привело к оттоку дефицитных кадров и низкой доступности оказания ревматологической помощи населению.

В Казахстане с 2008 г. функционирует единственный ревматологический центр в г. Алматы (ГРЦ) со стационаром на 65 коек, дневным стационаром на 10 коек в составе КДО, а также с 2016 г. – клинико-диагностической лабораторией. ГРЦ фактически госпитализирует, кроме жителей города, иногородних и сельских, по итогам 2020 г. – 31% от числа госпитализированных составили пациенты из регионов. Стационар и поликлиника работают с перегрузкой, работа койки составила 443,2 дня при нормативе – 340 дней в году. Число посещений – 110 в день, при мощности поликлиники 60.

На республиканском уровне специализированная помощь тяжелым пациентам из регионов оказывается на 14 койках ревматологического профиля АО «НИИКиВБ», которых на сегодня крайне недостаточно, тяжелые пациенты остаются в регионах, так как им помощь недоступна в НИИКиВБ, хотя койки работали в 2020 г. с недогрузкой – 270 дней в году (на 11% ниже уровня 2019 г.) при нормативе – 340. В 2020 г. пролечено 652 пациента, что на 44,5% больше 2019 г. (415) за счет сокращения среднего пребывания на койке с 9 до 6,6.

Анализ основных показателей по оказанию специализированной ревматологической помощи показал постоянный рост потребности населения РК в этой помощи.

В целом, ситуация по ИВРЗ остается по Казахстану неблагополучной и обусловлена ростом ИВРЗ и тяжелых форм ревматизма, медицинская помощь которым на республиканском уровне организована слабо.

Кадровая обеспеченность. По данным годовой отчетной ф. 30 (в государственных МО), отмечается дефицит квалифици-

рованных врачей ревматологов. По итогам 2019 г. на 216,0 штатных должностях фактически работало 130 врачей ревматологов, укомплектованность низкая – 60%, обеспеченность составила 0,07 на 10 тыс. населения.

В 2020 г. ситуация ухудшилась: на 211,5 штатных должностях работал 131 врач, укомплектованность 62%, обеспеченность 0,06 на 10 тыс. населения. Наибольшая потребность в кадрах в Алматинской, Акмолинской, Костанайской, Карагандинской (обеспеченность 0,02), Павлодарской (0,03), ЗКО (0,04) областях.

Лучше ситуация с обеспеченностью в гг. Шымкенте и Нур-Султане (по 0,12), Актюбинской и Кызылординской (по 0,11) областях и г. Алматы (0,09).

Дефицит ревматологов отражается на качестве оказания специализированной помощи и диктует необходимость в подготовке дополнительных кадров.

Активно начали работу с МЗ РК, которое уделяет большое внимание этой проблеме. Для обеспечения квалифицированными специалистами ежегодно выделяется государственный образовательный заказ на подготовку кадров по клиническим специальностям в резидентуре. Наши предложения по увеличению мест в резидентуре были приняты ДНиЧР при разработке приказа от 19.11.2021 г. № ҚР ДСМ-118 на 2021-2022 учебный год – выделено 16 мест по ревматологии (взрослые, детские).

В 2020 г. по решению Республиканской комиссии по персональному распределению выпускников МЗ РК к практической деятельности приступили 5 ревматологов *(из ответа МЗ от 12.06.21 г.* ОО «LUPUS Kazakhstan»). По данным МЗ РК, в 2021 г. ожидаемый выпуск молодых специалистов по ревматологии составил 5 ед.

Проблемы в организации ревматологической помощи

Анализируя состояние специализированной ревматологической службы РК, следует отметить, что ревматологическая помощь не отвечает современным требованиям в связи с имеющимися недостатками в организации медобслуживания больных:

1. Дефицит квалифицированных кадров врачей ревматологов. Недостаточная обеспеченность врачами ревматологами (0,06 на 10 тыс. населения). В связи с этим пациенты обращаются за медпомощью к ВОП/терапевтам и смежным специалистам, имеющим недостаточный уровень подготовки для ведения больных всех нозологических форм ИВРЗ, соответственно статданные по ревматологии не отражают истинную картину заболеваемости в стране.

2. Нормативы нагрузки на ревматолога поликлиники не учитывают особенности ведения больных с заболеваниями костно-мышечной системы и соединительной ткани, и возросшего объема лечебно-диагностической работы, что требует необходимости приведения в соответствие с минимальным нормативом обеспеченности ревматологами, утвержденным приказом МЗРК от 25.11.2020 г. №205.

3. Отмечается рост тяжелых форм ревматизма, медицинская помощь которым на республиканском уровне организована недостаточно.

4. Ревматологическая служба, основным направлением которой ранее была борьба с ревматизмом, недостаточно ориентирована на оказание помощи больным ИВРЗ всех нозологических групп и не удовлетворяет потребность населения в ней.

5. В первичном звене здравоохранения не на должном уровне созданы необходимые условия для ранней диагностики с целью выявления ревматической патологии, лечения и эффективного диспансерного ведения больных. Не во всех случаях проводятся обязательные иммунологические и иммуногенетические методы исследования, методы инструментальной диагностики поражения суставов (КТ, МРТ, прецизионная рентгенография, УЗИ-диагностика).

6. Практически во всех регионах, кроме г. Алматы (в ГРЦ), Атырауской (через дневной стационар) и Жамбылской областях (ГП «Жанұя») до сих пор не созданы в отделениях ревматологии многопрофильных больниц кабинеты генно-инженерной терапии биологическими препаратами, что является невыполнением приказа от 14.03.2011 г. №132 «Об утверждении Положения об организациях, оказывающих ревматологическую помощь в РК».

7. Из-за недостаточного финансирования здравоохранения в регионах широко не используются экономически эффективные формы организации лечения больных с ИВРЗ – дневные стационары в поликлиниках и стационарах (пр. МЗ РК от 8.04.2020 г. №32 «О внесении изменения в пр. МЗ РК от 17.08.2015 г. №669 «Об утверждении Правил оказания стационарозамещающей помощи»»).

8. Не решены вопросы медицинской реабилитации больных с социально значимыми заболеваниями ИВРЗ в регионах, что свидетельствует об отсутствии должного внимания со стороны УЗО и руководителей медорганизации. Реабилитация является неотъемлемой частью комплексного лечения ИВРЗ, эффективна в сохранении функций опорно-двигательной системы и улучшения качества жизни больных, так как своевременная реабилитация устраняет или замедляет развитие инвалидности. В настоящее время нами отрабатывается с ДОМП вопрос внесения дополнений в приказ от 7.10.2020 г. №ДСМ-116/2020 «Об утверждении правил оказания медицинской реабилитации» перечня заболеваний по кодам М00-М99 МКБ 10 и 9 пересмотров для реабилитации II-III этапов в рамках ГОБМП и ОСМС.

Основные задачи и направления деятельности службы

Основные задачи – совершенствование специализированной ревматологической помощи населению РК посредством разработки и внедрения в практическое здравоохранение новых технологий организации, профилактики, диагностики и лечения ИВРЗ, повышения профессионального уровня специалистов.

Основные направления деятельности службы:

1. Разработка и внедрение тактики развития и совершенствования медпомощи больным ИВРЗ.

2. Разработка и внедрение методов организации медицинской помощи, профилактики, диагностики и лечения больных с ИВРЗ.

3. Оказание организационно-методической помощи в регионах по результатам анализа ее состояния.

4. Анализ медицинской и экономической эффективности новых форм, разработанных специалистами НИИ, НЦ, вузов, УЗО.

5. Участие вузов в последипломной подготовке врачей общей лечебной сети, ревматологических отделений по ревматологии, их аттестации и сертификации.

6. Интеграция ревматологической помощи с другими специализированными службами по оказанию помощи больным с ИВРЗ (СС-хирургия, кардиология, травматология, отоларингология, онкология, аллергология и др.).

7. Анализ текущей и перспективной потребности в лекарственных средствах и медтехнике для ревматологии, внесение предложения по размещению заказов отечественной промышленности на их производство, участие в их разработках.

8. Внесение предложения и участие в подготовке коллегий, Координационных советов МЗ РК, НПА по ревматологии.

9. Подготовка и участие в проведении международных конгрессов и съездов, научно-практических конференций, республиканских, межрегиональных и региональных семинаров, симпозиумов, совещаний по ревматологии.

10. Проведение научно-образовательной и информационно-разъяснительной работы: издание специализированного журнала «Ревматология Казахстана», справочных материалов и научных трудов, участие в международных программах и ассоциациях по проблеме.

Основными директивными документами, регламентирующими деятельность ревматологической службы, являются:

1) Кодекс РК от 7.07.2020 г. «О здоровье народа и системе здравоохранения»;

2) Постановление Правительства РК от 26.12.2019 г. №980 «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения РК на 2020-2025 годы»;

3) Постановление Правительства РК от 20.06.2019 г. №420 «О внесении изменения в постановление Правительства РК от 15.12.2009 г. №2136 «Об утверждении перечня гарантированного объема бесплатной медицинской помощи»;

4) приказ МЗ РК от 08.04.2021 г. №196 «О некоторых вопросах координации и методического руководства»;

5) приказ МЗ РК от 14.03.2011 г. №132 «Об утверждении Положения об органи-

зациях, оказывающих ревматологическую помощь населению РК»;

6) приказ МЗ РК от 25.11.2020 г. № ҚР ДСМ-205/2020 «Об утверждении минимальных нормативов обеспеченности регионов медработниками»;

7) приказ МЗ РК от 12.11.2020 г. № ҚР ДСМ-188/2020 «Об утверждении Правил разработки и пересмотра клинических протоколов»;

8) приказ МЗ РК от 09.07.2021 г. №404 «О некоторых вопросах разработки и пересмотра клинических протоколов»;

9) приказ МЗ РК от 30.10.2020 г. №ҚР ДСМ-175/2020 «Об утверждении форм учетной документации в области здравоохранения»;

10) приказ МЗ РК от 29.08.2019 г. №ҚР ДСМ-118 «О внесении изменения в приказ от 29.09.2015 г. № 761 «Об утверждении Правил оказания стационарной помощи»;

11) приказ МЗ РК от 29.08.2019 г. №ҚР ДСМ-119 «О внесении изменения в приказ МЗРК от 7.08.2015 г. № 669 «Об утверждении Правил оказания стационарозамещающей помощи»;

12) приказ МЗ РК от 8.12.20 г. №ҚР ДСМ-238/2020 г. «Об утверждении правил оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медпомощи»;

13) приказ МЗ РК от 30.11.2020 г. № ҚР ДСМ-225/2020 «Об утверждении Правил оказания скорой медицинской помощи в РК»;

14) приказ МЗ РК от 23.10.2020 г. № ҚР ДСМ-149/2020 г. «Об утверждении правил организации оказания медпомощи лицам с хроническими заболеваниями, периодичности и сроков наблюдения, обязательного минимума и кратности диагностических исследований»;

15) приказ МЗ РК от 23.09.2020 г. №ҚР ДСМ-108/2020 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний»;

16) приказ МЗ РК от 20.10.2020 г. №ҚР ДСМ 142/2020 «Об утверждении перечня орфанных заболеваний и лекарственных средств для их лечения (орфанных)»;

17) приказ МЗ РК от 5.08.2021 г. №ҚР ДСМ-75 «Об утверждении Перечня лекарственных средств и медицинских изделий для бесплатного и (или) льготного амбулаторного обеспечения отдельных категорий граждан РК с определенными заболеваниями (состояниями)»;

18) приказ МЗ РК от 30.11.2020 г. №ҚР ДСМ-218/2020 «Об утверждении перечня специальностей и специализаций, подлежащих сертификации специалистов в области здравоохранения»;

19) приказ МЗ РК от 19.11.2021 г. №ҚР ДСМ-118 «О внесении изменений в приказ МЗРК от 29.07.2021 г. № ҚР ДСМ-69 «О размещении государственного образовательного заказа на подготовку специалистов с послесредним, высшим и послевузовским мед. и фарм. образованием на 2021-2022 учебный год»;

20) приказ МЗ РК от 3.12.2020 г. №ҚР ДСМ-230/2020 г. «Об утверждении правил организации и проведения внутренней и внешней экспертиз качества медицинских услуг (помощи)»;

21) приказ МЗ РК от 20.12.2020 г. №ҚР ДСМ-291/2020 г. «Об утверждении правил оплаты услуг субъектов здравоохранения в рамках ГОБМП и в системе ОСМС».

Организационно-методическая работа

В соответствии с протокольным поручением МЗ РК от 23.04.2021 г. и на основании резолюции IV Конгресса ревматологов Казахстана:

- создан Экспертный совет совместно с РОО «ККР», который является консультационно-совещательным органом по созданию рекомендаций по диагностике, лечению ревматических заболеваний и заболеваний опорно-двигательного аппарата, принятию решений актуальных вопросов в ревматологии;
- разработан и согласован МЗ РК «План работы главного внештатного ревматолога МЗ РК на 2021 г.»;
- разработана «Дорожная карта по внедрению интегрированной модели развития ревматологической службы РК на 2021 год» с согласованием со структурными подразделениями МЗ РК (ДОМП, ДНиЧР);
- разработана «Дорожная карта по совершенствованию ревматологической службы РК на 2022 год», в настоящее время на согласовании в МЗ РК.

Оказание организационно-методической, консультативной помощи регионам по ревматологической службе

проводится на постоянной основе по курации регионов, закрепленными за членами Экспертного совета РОО «ККР». За 8 месяцев 2021 г. в связи с коронавирусом работа с регионами проводилась в онлайн-режиме.

По организации и созданию Научного центра ревматологии для координации ревматологической службы, методологической помощи, практической деятельности в регионах РОО «ККР» подготовлены: обоснование, проект Дорожной карты на 2022 г., Положение о центре и структура. Направлены письма руководству МЗ РК с просьбой поддержать нашу инициативу по решению актуальных вопросов ревматологической службы в РК, в случае одобрения готовы представить подготовленные материалы и отрабатывать с МЗ РК и госорганами.

По инициативе РОО «ККР» в рамках резолюции IV Конгресса ревматологов Казахстана группой ведущих ученых страны были разработаны клинические рекомендации «Вакцинация против COVID-19 для пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ)», 4 мая 2021 г.

В соответствии с приказом от 09.07.2021 г. №404 нами были разработаны и пересмотрены 4 клинических протокола (КП), утвержденных Перечнем на 2021 год, внесены в ННЦРЗ (Национальный научный центр развития здравоохранения). Проекты КП разработаны ведущими специалистами ревматологами республики и рецензированы зарубежными учеными:

1) Системная склеродермия (М34-М34.9);

2) Остеоартроз (М15.0, М16.0, М17.0);

3) Идиопатические воспалительные миопатии: первичный идиопатический дерматомиозит (М33.1) и первичный идиопатический полимиозит (М33.2);

4) Гигантоклеточный артериит с ревматической полимиалгией (М31.5).

Из Перечня 2020 г. (отв. КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова) пересмотрены 4 КП, один протокол «Системная красная волчанка», одобрен ОКК МЗРК от 23.09.2021 г., на экспертизе в ННЦРЗ: Ревматоидный артрит, Анкилозируюший спондилит и Псориатический артрит.

На сегодня из-за отсутствия финансирования ННЦРЗ на проведение экспертизы КП проекты КП остались без рассмотрения. ННЦРЗ согласен проводить экспертизу только на платной основе, в сумме 698 000 тг. за первичную экспертизу одного КП и 326 000 тг. – за повторную экспертизу.

Учитывая сложившуюся ситуацию, остро назрела необходимость в принятии современных протоколов, особенно в условиях пандемии COVID-19, что создает проблемы в лечении ИВРЗ в РК, врачи вынуждены руководствоваться устаревшими протоколами (2013-2016 гг.), что влияет на качество оказания ревматологической помощи тяжелой категории социально значимых больных.

Направлен запрос на имя первого вице-министра здравоохранения РК М.Е. Шоранова (*за №146 от 22.01.21 г.)* для содействия в решении вопроса финансирования ННЦРЗ за проведение экспертизы КП. На сегодня письмо находится на рассмотрении в МЗ РК.

Совершенствование нормативно-правовых актов (НПА), регулирующих деятельность ревматологической службы

По инициативе РОО «ККР» совершенствованы ряд НПА совместно со структурными подразделениями МЗ РК, а также с ННЦРЗ и РЦЭЗ:

1) ДНЧР согласовано наше предложение по внесению дополнения в пр. 29.07.2021 г. №ҚР ДСМ-69 «О размещении гос. образоват. заказа на подготовку специалистов с послесредним, высшим и послевузовским мед. и фарм. образованием на 2021-2022 учебный год», в части увеличения количества грантов по ревматологии взрослой. Новым приказом от 19.11.2021 г. № ҚР ДСМ-118 «О внесении изменений в приказ МЗРК от 29.07.2021 г. № ҚР ДСМ-69» на 2021-2022 учебный год дополнительно выделено 16 мест по ревматологии (взрослые, детские) четырем вузам страны.

2) ДОМП. РОО «ККР» направлен запрос вице-министру здравоохранения РК (*от 27.10.2021 г. №142*) с предложением и обоснованием по включению в приложение 12 пр. от 7.10.2020 г. №ДСМ-116/2020 «Об утверждении правил оказания медицинской реабилитации» Перечня диагнозов

по кодам М00-М99 для медицинской реабилитации II-III этапов в рамках ГОБМП и (или) системе ОСМС. На сегодня проект совместно отрабатывается с ДОМП.

3) ДОМП, ННЦРЗ – на регулярной основе по запросу РОО «ККР» предоставляются статданные по заболеваемости и смертности пролеченным в стационарах РК, по кадрам, койкам, СДПБ, летальности, для анализа текущего состояния службы, оценки уровня организации, качества и эффективности ревматологической помощи, потребности в койках, кадрах по ф.15, 30, ИС ЭРСБ, ЭРДБ, РПН.

4) ДЛП МЗ РК, ННЦРЗ. В рамках поручения МЗ РК для разработки проекта приказа «Об утверждении Правил обеспечения лекарственными и медицинскими изделиями в рамках ГОБМП и (или) в системе ОСМС», с целью автоматизации процесса планирования закупа и расчета потребности в ЛС на амбулаторном уровне РОО «ККР» под председательством д.м.н., проф. Г.А. Тогизбаева были по компетенции отработаны и внесены в ННЦРЗ данные расчетной суточной и курсовой дозы, длительность и кратность курсов применения в год для каждого ЛС с учетом схем лечения и дозировок, рекомендованных ВОЗ, клиническими протоколами, КНЛФ, с расчетом годовой потребности на одного пациента. При «несогласии» с предложенной схемой мы представили в РЦРЗ свои схемы с обоснованием.

5) ННЦРЗ. РОО «ККР» по поручению МЗ РК был рассмотрен проект приказа по внесению изменений в приказ от 30.11.20 г. №ҚР ДСМ-218/2020 «Об утверждении перечня специальностей и специализаций, подлежащих сертификации специалистов в области здравоохранения» и внесены в ННЦРЗ предложения в части ревматологии.

6) ДЛП МЗ РК. РОО «ККР» под председательством д.м.н., проф. Г.А. Тогизбаева был рассмотрен на сайте открытых НПА проект приказа «О внесении изменений в некоторые приказы МЗ РК». Были внесены предложения (перечень ЛС для лечения социально значимых ИВРЗ и сравнительная таблица) в приказ от 7.08.2020 г. ҚР ДСМ-75 «Об утверждении Перечня ЛС и МИ для бесплатного и (или) льготного амбулаторного обеспечения отдельных категорий граждан РК с определенными заболеваниями (состояниями)». МЗ РК были поддержаны только дополнения орфанными препаратами в рамках исполнения протокольного поручения от 17.11.21 г. зам. руководителя Администрации Президента РК Т.М. Сулейменова. Наши предложения после проведения экспертизы будут рассмотрены на формулярной комиссии в следующем проекте *(ответ МЗ РК).*

7) ДЛП МЗ РК. РОО «ККР» направило обращение в МЗ РК *(от 3.11.2021 г. №145)* с просьбой о включении препарата Анакинра в перечень орфанных ЛС, утвержденных приказом от 20.10.2020 г. №ҚР ДСМ 142/2020 для лечения редких наследственных аутовоспалительных заболеваний: синдром CAPS и болезнь Стилла. Данный вопрос на контроле в ДЛП, после проведения экспертизы препарат будет рассмотрен на формулярной комиссии в следующем проекте *(ответ МЗ РК).*

8) ДЛП МЗ РК. РОО «ККР» совместно с ОО «LUPUS Kazakhstan» направил в МЗ РК предложение *(21.04.2021 г. № 06-2021)* по включению гидроксихлорохина и азатиоприна в Список Единого дистрибьютера для лечения больных с СКВ. Предложение было рассмотрено. Заседанием Формулярной комиссии МЗ РК от 9.06.2021 г. принято решение о включении данных препаратов в Список Единого дистрибьютера на 2022 г. *(ответ МЗ РК от 12.06.21 г. №16-1-16/ЗТ-Б-1385).*

Научно-образовательская деятельность

В 2021 г. РОО «ККР» под председательством д.м.н., проф. Г.А. Тогизбаева проведены следующие мероприятия:

1) Научно-практическая конференция «Смежные проблемы в ревматологии», 25 февраля 2021 г.

2) IV Конгресс ревматологов «Ревматология сегодня: тенденции и реальная практика», 23-24 апреля 2021 г.

3) Юбилейная международная Школа ревматологов «Ревматология в эпоху COVID-19», посвященная 15-летию первой Школы ревматологов и 10-летию «МЦ болезней суставов г. Шымкента», 11-12 июня 2021 г. в режиме онлайн и личного присутствия (до 50 врачей), г. Шымкент, РОО «Казахская коллегия ревматологии», ЮКМА.

4) Научно-практическая конференция «Аутоиммунные заболевания: междисциплинарные вопросы», 23 октября 2021 г.

5) Научно-практический круглый стол с международным участием «Современные возможности и будущее ревматологической службы в РК. Вклад проф. Р.Л. Ивановой в развитие отечественной ревматологии», 7 декабря 2021 г., г. Семей, СГМУ, РОО «Казахская коллегия ревматологии».

6) Международная зимняя школа ревматологов, декабрь 2021 г. Независимое общество ревматологов.

7) Семинар «Эффективное планирование потребности в лекарственных средствах для пациентов с ревматологическими заболеваниями на амбулаторном уровне и рациональное их использование» для повышения лекарственной грамотности медработников организации здравоохранения независимо от формы собственности, в онлайн-режиме, 3 августа 2021 г.

8) Заседания Экспертного совета РОО «Казахская коллегия ревматологии» (ежеквартально) и участие в Международном Совете экспертов Лиги Евразийских ревматологов (ИВРЗ) (от 24.10.2021 г.)

9) Издан новый научно-практический специализированный журнал «Ревматология Казахстана» под ред. Г.А. Тогизбаева. В 2021 г. с июня выпущено два номера журнала. Журнал позволит развивать профессиональные взаимосвязи между ревматологами и врачами смежных дисциплин, членами РОО «ККР», в будущем войдет в перечень научных изданий, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК для публикации основных научных результатов диссертаций.

Работа с Управлениями здравоохранения регионов (далее – УЗО) по организации ревматологической помощи

В соответствии с п. 3 приказа МЗ РК от 8.04.2021 г. №196 «О некоторых вопросах координации и методического руководства» по согласованию с УЗО определены кандидатуры главных внештатных ревматологов для координации деятельности субъектов здравоохранения регионов, утверждено 17 главных ревматологов регионов, гг. Усть-Каменогорск и Семей, вопрос по кандидатурам в ЗКО и Акмолинской областях находится на стадии решения. Созданы чаты главных ревматологов, Экспертного Совета и врачей-ревматологов, где размещается вся информация, новости, консультации больных, оперативно решаются проблемы. Все врачи-ревматологи участвуют в конференциях, семинарах, конгрессах, круглых столах, мастер-классах с приглашением врачей других специальностей, в разработке НПА, КП, рекомендаций.

3 августа 2021 г. проведено совещание под председательством Г.А. Тогизбаева с главными ревматологами регионов с разъяснением их прав и обязанностей, участия их в работе УЗО в решении организационных вопросов ревматологической службы.

Взаимодействие с НПО, межсекторальное взаимодействие по вопросам организации медицинской помощи по ревматологии

1) РОО «Казахская коллегия ревматологии», действующее с 2011 г. под председательством главного внештатного ревматолога МЗ РК, д.м.н., профессора Г.А. Тогизбаева, объединяет всех ревматологов страны. В двух областях (Павлодарской и Туркестанской) созданы филиалы, работа по созданию филиалов продолжается.

2) РОО «Казахская коллегия ревматологии» уделяет большое внимание усилению межведомственного взаимодействия (акиматы, УЗО, вузы, центры постдипломного образования) по привлечению молодых специалистов, резидентов в регионы, в т.ч. в рамках имеющихся госпрограмм, созданию мотивационного соцпакета (обеспечение жильем, т.д.). 2 февраля т.г. в рамках сотрудничества состоялся выезд в ЗКО главного внештатного ревматолога МЗ РК Г.А. Тогизбаева, где прошла встреча с акимом и руководителем УЗО для решения насущных вопросов ревматологической службы в области: создание областного Центра ревматологии для координации деятельности службы и решения проблем ИВРЗ, определения главного внештатного ревматолога УЗО, на которого необходимо возложить руководство Центром, а также

внедрение опыта Алматы по трансферу технологий из Республики Корея – диагностика инфекций с высокоточным методом ПЦР и определения штаммов (при Covid, гриппе и др. инфекциях) на базе государственных медицинских организаций области, будет оказана методологическая, образовательная и всесторонняя поддержка специалистов Medikal Partners Korea clinik и МРК lab.

3) В рамках межсекторального взаимодействия по организации ревматологической помощи главный внештатный ревматолог МЗ РК Г.А. Тогизбаев участвует, как член комиссии, в работе Мультидисциплинарной экспертной комиссии по интерстициальным болезням легких для совместного решения вопроса применения антифибротической терапии у больных с фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких в сочетании с системными аутоиммунными заболеваниями.

4) Научно-практические конференции с международным участием, IV Конгресс ревматологов, летняя и зимняя Школы ревматологов проводились совместно с Казахским национальным медицинским университетом им. С.Д. Асфендиярова, что является важным событием для ревматологии по обмену опытом, знаниями и мнениями по актуальным вопросам междисциплинарного подхода к диагностике и лечению ревматических заболеваний, а принятые резолюции обязательным руководством для совершенствования службы.

5) Для разработки КП по ревматологии были привлечены ведущие ученые КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, ЗКГМУ им. М. Оспанова, НАО «Медицинский университет Семей», НАО «Медицинский университет Астана», ЮКМА.

Рецензентами КП в соответствии с регламентом были ведущие зарубежные ученые: А.М. Лила, директор ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессор; Л.П. Ананьева, ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессор; Н.А. Мартусевич, УО «БГМУ» проф. кафедры кардиологии и внутренних болезней, гл. ревматолог МЗ РБ, председатель ОО «Белорусское общество ревматологов», а также ученые РК.

Выводы

За период со дня восстановления института главных внештатных специалистов МЗ РК и утверждения приказом МЗ РК от 08.04.2021 г. №196 «О некоторых вопросах координации и методического руководства» кандидатуры д.м.н., проф. Г.А. Тогизбаева главным внештатным ревматологом МЗ РК в течение 8 месяцев 2021 г. проведена большая работа по координации и методическому руководству УЗО регионов, объединению врачей ревматологов страны, повышению их профессионального уровня, решению актуальных проблем ревматологической службы в тесном сотрудничестве с акиматами, вузами, НИИ, НЦ, НПО, зарубежными учеными ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой и УО «Белорусский ГМУ».

Пути решения по совершенствованию ревматологической службы

Учитывая сложившуюся ситуацию в РК, остро назрела необходимость в организации Научного центра ревматологии как головного научного и клинического учреждения республики для координации деятельности ревматологической службы и решения проблем системных аутоиммунных и иммуновоспалительных болезней. Г.А. Тогизбаевым, как главным внештатным ревматологом МЗ РК, были направлены обращения руководству МЗ РК с просьбой поддержать инициативу по решению назревших и актуальных вопросов развития ревматологической службы страны. В случае одобрения готовы представить подготовленные проекты Положения и структуры центра, отрабатывать со структурными подразделениями МЗ РК и другими госорганами.

Проведение мониторинга выполнения Дорожной карты на 2022 г., которая позволит интегрировать науку, клинику и образование для здоровья населения, а также совершенствовать качество оказания медпомощи населению РК в условиях ОСМС.

В 2022 г. подписать Меморандум о сотрудничестве с УЗО регионов с целью улучшения ревматологической службы.

Провести анализ потребности в кадрах медицинских организаций всех уровней,

оказывающих помощь при ИВРЗ, и подготовить заявку в МЗ РК на 2022 год на покрытие дефицита кадров за счет подготовки, переподготовки (резидентура) и укомплектования с обязательным участием в решении вопроса акиматов и УЗО.

Провести анализ потребности в обеспечении медоборудованием и изделиями медицинской техники (ИМН) медицинских организаций всех уровней, оказывающих помощь при ревматических заболеваниях и подготовить в МЗ РК заявку на 2022 год.

Проработать вопрос с МЗ РК о создании автоматизированного Республиканского регистра ревматологических пациентов (по аналогам регистров РПБ, РНБ, НРБТ, сахарный диабет и т.д.).

Разработать методические рекомендации по заболеваниям: «Ревматоидный артрит», «Системная красная волчанка», «Анкилозирующий спондилит».

Принять участие совместно с экспертами Лиги Евразийских ревматологов в проведении многоцентрового исследования, сбора данных исходных пациентов с ИВРЗ с обследованием для разработки Единых евразийских клинических рекомендаций вакцинации против COVID-19 для пациентов ИВРЗ и доложить на Евразийском Конгрессе ревматологов в г. Алматы в 2022 г.

Решить вопрос медицинской реабилитации больных с социально значимыми заболеваниями ИВРЗ и внести дополнение в приложение 12 приказа от 7.10.2020 г. № 116 перечня диагнозов по кодам М00-М99 МКБ 10 и 9 пересмотра для реабилитации II-III этапов реабилитации в рамках ГОБМП и (или) в системе ОСМС.

Внести на рассмотрение МЗ РК следующие предложения по совершенствованию НПА, регулирующих деятельность ревматологической службы:

1) внести в приложение 5 пр. МЗ РК от 17.08.2015 г. №669 «Об утверждении Правил оказания стационарозамещающей помощи» (ред. от 8.04.2020 г. №32/2020)» Перечень диагнозов по кодам МКБ-10 в рамках ГОБМП и (или) системы ОСМС (взрослым) на уровне города следующие ИВРЗ: серопозитивный ревматоидный артрит (М05.8), др. уточненные ревматоидные артриты (М06.8), анкилозирующий спондилит (М45), дистальные межфаланговые псориатические артропатии (М07.0), мутилирующий артрит (М07.1), другие псориатические артропатии (М07.3), идиопатическая подагра (М10.0), др. вторичная подагра (М10.4), первичный генерализованный остеоартроз (М15.0), вторичный множественный артроз (М15.3), первичный коксартроз двусторонний (М16.0), первичный гоноартроз двусторонний (М17.0), др. формы СКВ (М32.8), др. дерматомиозиты (М33.1), полимиозит (М33.2), прогрессирующий системный склероз (М34.0), др. формы системного склероза (М34.8), др. уточненные системные поражения соединительной ткани (М35.8);

2) внести в пр. МЗ РК от 24.12.2020 г. № ДСМ-321/2020 г. «Об утверждении Правил проведения мониторинга исполнения условий договора закупа медуслуг у субъектов здравоохранения в рамках ГОБМП и (или) в системе ОСМС» предложение по исключению случаев повторной госпитализации пациентов с ИВРЗ из списка потенциального дефекта 4,0 Единого классификатора дефектов и данного автоматически определяющегося дефекта по ревматологии в ИС СУКМУ;

3) внести дополнения в Перечень случаев, подлежащих оплате по стоимости КЗГ с оплатой дополнительных расходов (приложение 31) пр. МЗ РК от 20.12.2020 г. №ҚР ДСМ-291/2020 «Об утверждении правил оплаты услуг субъектов здравоохранения в рамках ГОБМП и (или) в системе ОСМС», с учетом необходимости применения генно-инженерных препаратов при рефрактерных к стандартной базисной терапии и/или неприемлемо высокой активности ревматических заболеваний, согласно клиническим протоколам, а также предельной стоимости препаратов, значительно превышающей стоимость КЗГ основного заболевания, внести коды системных заболеваний соединительной ткани.

DOI:10.24353/QR.2022.24.32.002

О деятельности Лиги Евразийских Ревматологов (LEAR)



Накануне Евразийского конгресса ревматологов доктор медицинских наук, профессор, президент Казахской коллегии ревматологии, главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан и главный редактор журнала «Ревматология Казахстана» Тогизбаев Галымжан Асылбекович рассказал об истории создания и деятельности Лиги Евразийских ревматологов.

Расскажите историю создания Лиги Евразийских Ревматологов. Кому принадлежит инициатива и идея образования Лиги? Кто входит в Лигу?

Евразийское движение ревматологов началось в 2012 году. По моей инициативе был организован и проходил в Алматы Первый Евразийский Конгресс ревматологов. На нем было принято историческое решение о создании Лиги Евразийских ревматологов (LEAR), объединяющей ревматологов Азербайджана, Армении, Беларуси, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, России, Таджикистана, Узбекистана.

Каковы цели и задачи Лиги?

Как известно, системные аутоиммунные и иммуновоспалительные ревматические заболевания (далее – ИВРЗ) в современном здравоохранении представляют актуальную проблему, для решения которой необходимо изучение и внедрение в ревматологию лучшего мирового опыта их диагностики и лечения. Создание Лиги позволило нам поддерживать научные связи, проводить совместные клинические исследования и внедрять передовые методы диагностики и терапии в практику. Эксперты Лиги совместно определяют стратегию развития ревматологической помощи и направления научных исследований.

Цель форумов, проводимых Лигой – интеграция терапевтических и хирургических дисциплин медицины, так как ревматологический пациент – это пациент с системным характером поражений, имеющий ряд сопутствующих состояний и заболеваний. Активное интегрирование науки и практики с разработкой новых подходов к ранней диагностике заболеваний, внедрение индивидуального подхода к лечению, где центральное место занимает не болезнь, а пациент позволяет повысить качество оказания медицинской помощи и предотвратить инвалидизацию пациентов.

Что сделано Лигой за 10 лет деятельности?

В течение 10 лет Лига проводила Конгрессы в Москве, Минске и вот снова проводит в Алматы (см. Хронологию). В этом году Конгресс организован при поддержке Азиатско-Тихоокеанской Лиги Ассоциаций ревматологов (APLAR) и Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Организаторами являются – Казахская коллегия ревматологии (QCR), Лига Евразийских ревматологов (LEAR) и Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова. Азиатско-Тихоокеанская Лига Ассоциаций ревматологов была создана в 1963 году в Сиднее,

куда вошли четыре страны-основателя. Географический регион, охватываемый APLAR, простирается от Новой Зеландии в Океании до Иордании на Ближнем Востоке. На сегодняшний день в Лиге состоят 35 членов национальных ассоциаций ревматологов и сеть национальных ассоциаций APLAR объединяет более 25 000 ревматологов.

Мы впервые сделали трансляцию Конгресса на платформе https://aplarwebinars.delegateconnect.com в Азиатско-Тихоокеанский географический регион открывая Центральную Азию и Казахстан для ревматологов, входящих в APLAR.

Расскажите о деятельности Лиги во время пандемии COVID-19?

Во время пандемии COVID-19 в онлайн-режиме проводили Международную научно-практическоую конференцию-телемост «Аутоиммунные заболевания: междисциплинарные вопросы». На конференции эксперты Лиги Евразийских ревматологов обсуждали Единые евразийские клинические рекомендации вакцинации против COVID-19 для пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). В последующем экспертами Лиги были утверждены клинические рекомендации «The unified recommendations of the League of Eurasian Rheumatologists for the vaccination against COVID-19: focus on patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRD)».

Какие задачи ставит Лига на будущее?

21 век – время хронических воспалительных болезней, спектр которых пополняется новыми заболеваниями и синдромами, входящими в круг интересов ревматологов. На сегодня медицинской науке известно о существовании более 150 ревматических заболеваний и редких болезней, в основе которых лежат ревматологические проблемы. Здесь важную роль играют достижения фундаментальных наук и генетики. В будущем эксперты Лиги продолжат делиться научным и клиническим опытом, развивать диагностические и лечебные технологии для оказания ревматологическим пациентам медицинской помощи на высоком уровне.



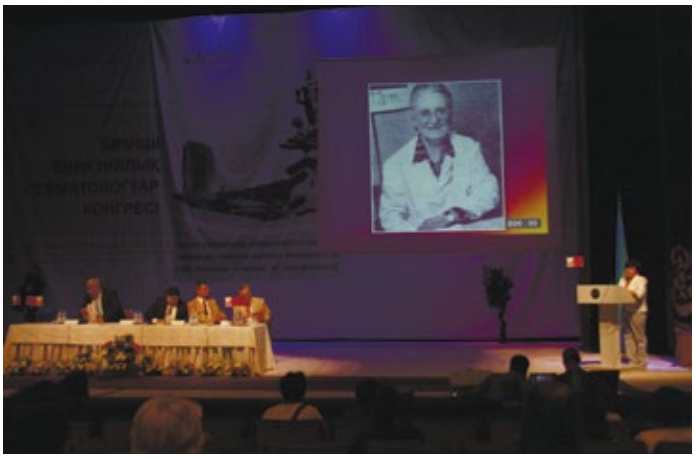
















ХРОНОЛОГИЯ КОНГРЕССОВ

15-16 мая 2012 г. – I Евразийский конгресс ревматологов «Инновационные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний» (Алматы, Казахстан)

Организаторами мероприятия выступили общественное объединение «Врачи ревматологи Казахстана» при поддержке Министерства здравоохранения Республики Казахстан, ФГБУ Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, г. Москва, Российская Федерация, Ассоциации ревматологов России и Ассоциации ревматологов Центральной Азии. В работе форума приняли участие ведущие ревматологи и мировые авторитеты в области современной ревматологии из 15 стран ближнего и дальнего зарубежья.

20-23 мая 2014 г. – II Евразийский конгресс ревматологов (Москва, Россия)

В нем приняли участие более 600 ученых и врачей-ревматологов. Форум собрал вместе ведущих специалистов России, стран ближнего зарубежья, Европы, Японии, США. В течение всех 4 дней работы форума заседания шли одновременно в 4 залах. Состоялось 28 научных симпозиумов и 28 пленарных заседаний, было сделано более 250 докладов, представлено 80 постерных докладов.

26-27 мая 2016 г. – III Евразийский конгресс ревматологов (Минск, Беларусь)

В работе Конгресса приняли участие более 1000 делегатов из 13 стран – Белоруссии, России, Украины, Молдовы, Казахстана, Грузии, Кыргызстана, Таджикистана, Туркменистана, Узбекистана, Армении, Азербайджана, Италии. Было организовано 23 секции, заслушано около 200 докладов, заседания проходили параллельно в 6 залах.

26-28 сентября 2018 г. – IV Евразийский конгресс ревматологов (Москва, Россия)

Конгресс проводился в Российской Академии наук, г. Москва и был посвящен 60-летию Института ревматологии РАН. Во время Конгресса был подписан меморандум о сотрудничестве в области непрерывного медицинского образования, проведения совместных клинических исследований и обмене опытом между коллегиями ревматологов Кореи, России и Казахстана.

В рамках Конгресса также проходил Международный симпозиум с участием представителей Евразийской Лиги ревматологов (LEAR), Корейской коллегии ревматологов (KCR), Казахской коллегии ревматологов и Ассоциации ревматологов России. Данное мероприятие посетил полномоч-

ный министр по экономике Посольства Республики Кореи в России Daesoo Kang.

Участниками Конгресса были более 1200 врачей, практически из всех субъектов Российской Федерации, а также из стран СНГ – Белоруссии, Украины, Молдовы, Казахстана, Узбекистана, Грузии, Азербайджана и дальнего зарубежья.

24-26 сентября 2020 г. V Евразийский конгресс ревматологов с международным участием в онлайн-формате

Конгресс проводился Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» при поддержке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» в рамках Программы непрерывного последипломного медицинского образования по специальности «ревматология».

В Конгрессе участвовали ведущие российские и зарубежные ревматологи, специалисты других областей медицины, работающие не только в пределах России, но и из ближнего зарубежья.

13-14 мая 2022 года – VI Евразийский конгресс ревматологов (Алматы, Казахстан)

В форуме примут участие президент Азиатско-Тихоокеанской Лиги Ассоциаций ревматологов (APLAR), профессор Дебашиш Данда, главные ревматологи и президенты профессиональных объединений ревматологов Азербайджана, Армении, Беларуси, Грузии, Италии, Казахстана, Кыргызстана, России, Таджикистана, Узбекистана. В рамках Конгресса с лекциями выступят ведущие ученые: профессор Д. Данда (Индия), академики Е. Насонов, В. Мазуров, профессора А. Лила (Россия), Г. Тогизбаев, Р. Иванова, Б. Исаева (Казахстан), профессор М. Матуччи (Италия), А. Балбир-Гурман (Израиль), Роджер А. Леви (Португалия), Е. Кухатц (Польша), Н. Мартусевич (Беларусь), Н. Цискаришвили (Грузия), Н. Гусейнов (Азербайджан) и другие. В программе научные доклады, лекции, симпозиумы, дискуссии, совещание главных внештатных ревматологов с Министерством здравоохранения РК по вопросам разработки стандарта ревматологической помощи в РК, а также заседание Лиги Евразийских ревматологов (LEAR).

Организаторами Конгресса выступают Республиканское общественное объединение «Казахская коллегия ревматологии» (QCR), НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» и Лига Евразийских ревматологов (LEAR) при поддержке Министерства Здравоохранения Республики Казахстан и Азиатско-Тихоокеанской Лиги Ассоциаций ревматологов (APLAR).

Подготовила Нуртолкын Карманова



УДК: 616.12-005.4-037 + 616.72-002.77(470.45) DOI: 10.24353/QR.2022.95.95.003

Лабораторные изменения кардиоваскулярных аспектов у больных псориатическим артритом

Для цитирования: У.С. Абдуллаев, Х.Т. Мирахмедова, М.У. Турсунова, М.У. Салихов. Лабораторные изменения кардиоваскулярных аспектов у больных псориатическим артритом. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):22-25.

У.С. Абдуллаев, Х.Т. Мирахмедова, М.У. Турсунова, М.У. Салихов
Кафедра пропедевтики внутренних болезней №1 Ташкентской медицинской академии, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация. Изучение роли факторов кардиоваскулярных аспектов и воспаления в развитии сердечно-сосудистой патологии у больных псориатическим артритом является актуальной междисциплинарной проблемой. Представляет интерес наличие взаимосвязи между клиническими проявлениями псориатического артрита, лабораторными показателями, воспалением и изменениями сердечно-сосудистой системы у больных псориатическим артритом.
Ключевые слова: псориатический артрит, кардиоваскулярный аспект, липидный обмен, гемокоагуляция.

Abstract. The study of the role of factors of cardiovascular aspects and inflammation in the development of cardiovascular pathology in patients with psoriatic arthritis is an urgent interdisciplinary problem. Of interest is the relationship between the clinical manifestations of psoriatic arthritis, laboratory parameters, inflammation and changes in the cardiovascular system in patients with this arthritis.
Key words: psoriatic arthritis, cardiovascular aspect, lipid metabolism, hemocoagulation.

Сведения об авторах:
Абдуллаев Улугбек Сайфуллаевич – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1 Ташкентской медицинской академии. Ташкент, Узбекистан. Тел: +998935290527, ulugbek-abdullaev-1987@mail.ru
Мирахмедова Хилола Тухтасиновна – д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней №1 Ташкентской медицинской академии. Ташкент, Узбекистан. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5074-2107 Тел: +998901881932, Hilolamirahmedova@mail.ru
Турсунова Минавара Улугбековна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1 Ташкентской медицинской академии. Ташкент, Узбекистан. Тел: +998911905549, Minavvartursunova@mail.ru
Салихов Мирилхом Усмонович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1 Ташкентской медицинской академии. Ташкент, Узбекистан. Тел: +998946193747, mirilhomsalihov@gmail.com

Актуальность

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое прогрессирующее системное заболевание, ассоциированное с псориазом, при котором патологический процесс преимущественно локализуется в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, костной резорбции, множественных энтезитов и спондилоартрита [1]. Помимо суставных и кожных проявлений, у большинства пациентов с ПсА имеется более одного сопутствующего состояния, такого как кардиометаболическое заболевание, включая ожирение (диабет, гипертензию, гиперлипидемию, стеатоз печени, сердечно-сосудистые исходы), воспалительное заболевание кишечника, увеит, инфекции, злокачественные новообразования и фибромиалгия. Все эти факторы могут играть важную роль при выборе терапии. В этой связи возникает необходимость изучения вышеуказанного заболевания и его взаимосвязь с сопутствующей патологией [2]. Распространенность ПсА в общей популяции оценивается в 0,3-1%, псориаза (ПС) в мире составляет 2-3%, а частота развития артрита у больных ПС колеблется от 5 до 42 % [3].

ПсА долгое время считался заболеванием, отличающимся более благоприятным течением и прогнозом по сравнению с другими артритами. Однако анализ большого числа наблюдений показывает, что ПсА не только приводит к выраженному нарушению функции суставов, но и обуславливает раннюю и высокую летальность больных [3]. Смертность больных ПсА превышает популяционную на 59% у женщин и на 65% у мужчин [3, 4]. Среди причин смерти больных ПсА наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), а также поражение дыхательной системы. Объяснить повышение сердечно-сосудистой смертности больных ПсА только с позиции классических сердечно-сосудистых факторов риска не представляется возможным. Среди возможных причин высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, у больных ПсА следует выделить системное воспаление, действие которого не только усугубляет влияние традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, но и оказывает непосредственное влияние на сосудистую стенку, способствуя повреждению эндотелия, повышению жесткости сосудов, нарушению функции эндотелия и атеротромбозу [5].

За последнее два десятилетия произошли значительные изменения во взглядах исследователей на патогенез атеросклероза (АС) и связанных с ним коронарогенных осложнений (ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН)), что в итоге позволило рассматривать АС как «воспалительное» заболевание человека [6, 7]. Данные, представленные в литературе последних лет, показывают, что активация иммунного ответа, приводящая к состоянию дисбаланса в цитокиновой сети (гиперпродукция провоспалительных цитокинов на фоне относительной недостаточности противовоспалительных медиаторов), индуцирует функциональные изменения со стороны эндотелия [8]. При этом установлено наличие тесных ассоциативных взаимосвязей между фатальными ССО и уровнем концентрации многих провоспалительных медиаторов, которые традиционно применялись для оценки активности иммуновоспалительных реакций [9]. В перечень указанных провоспалительных медиаторов традиционно включают: С-реактивный белок (СРБ), провоспалительные цитокины, клеточные молекулы адгезии, неоптерин, иммунные комплексы [10].

Многие исследователи считают, что небольшое повышение концентрации СРБ может свидетельствовать о наличии субклинического воспалительного процесса в сосудистой стенке, связанного с атерогенезом [9, 10].

Цель: изучить лабораторные изменения кардиоваскулярных аспектов у больных псориатическим артритом.

Материал и методы исследования

В исследование включено 62 пациента с подтвержденным диагнозом активного псориатического артрита (основная группа) и 32 пациента с псориатическим артритом без признаков воспалительного поражения суставов (группа сравнения), группу контроля составило 20 здоровых человек. Активность течения заболевания оценивали по критериям CASPAR, 2006.

Всем пациентам с ПсА, включенным в настоящее исследование, при первой госпитализации в клинику и принеобходимости и в амбулаторных условиях проводилось комплексное лабораторное исследование. Наряду с общепринятыми методами лабораторной диагностики, комплексное лабораторное исследование включало в себя: биохимический анализ крови с исследованием основных показателей липидного обмена и гемостаза, количество билирубина, концентрации мочевой кислоты, уровня креатинина, АЛТ и АСТ, С-реактивного белка, фибриногена.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении состояния липидного обмена у больных псориатическим артритом было отмечено, что выраженность дислипидемии имеет тесную ассоциативную связь с активностью воспалительного процесса и наличием висцеральных проявлений заболевания и является минимальной у больных с низкой активностью псориатического артрита.

Полученные результаты были использованы для изучения взаимосвязи основных показателей липидного обмена и интенсивности воспалительного процесса. Установлено, что у пациентов с псориатическим артритом низкой степени активности наблюдалось минимальное повышение липидного состава крови по сравнению с контрольной группой ($p>0,05$). Пациенты с псориатическим артритом средней степени имели менее высокое содержание показателей липидного спектра крови в отличие от контрольной группы ($p<0,05$-$0,01$).

При анализе и оценке характера дислипидемии у пациентов с псориатическим артритом с активностью высокой степени выявлено статистически значимое увеличение концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и выявлено снижение содержания холестерина и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($p<0,01$-$0,001$).

В то же время, у пациентов с ПсА как в нашей работе, так и в исследованиях других авторов, патологические сдвиги всех изучаемых параметров, отражающих состояние липидного профиля крови (ОХС, ТГ, ХСЛПНП, ХС ЛПВП, ИА), носили более яркий характер и в целом демонстрировали достоверность различия ($p<0,05$-$0,001$) при сравнении с таковыми показателями у лиц контрольной группы (табл. 1).

Установлено, что у больных с I степенью активности ПсА наблюдалось увеличение показателей липидного состава в крови, при этом различия показателей в данной группе по отношению к контрольной были статистически незначимыми (p>0,05).

У больных со II степенью ПсА наблюдалось более высокое содержание показателей липидного спектра крови, средний уровень которых за исключением ИА, статистически значимо отличался от таковых показателей в контрольной группе (p<0,05-0,01). При анализе и оценке характера дислипидемии у больных ПсА с III степенью активности было выявлено статистически значимое повышение концентрации ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и снижение содержания ХС ЛПВП (p<0,01-0,001) (табл. 2).

С целью более корректной оценки возможности ассоциативной взаимосвязи между степенью активности ПсА и параметрами, отражающими состояние липидного обмена крови, все пациенты с ПсА были разделены на две группы в зависимости от уровня С-реактивного белка и СОЭ (табл. 3).

В первую группу было включено 29 пациентов с незначительно повышенными уровнями СРБ (до 18 мг/л) и СОЭ (до 30 мм/ч). Во вторую группу были включены 33 больных со значительным ростом данных показателей (более 18 мг/л и более 30 мм/ч, соответственно).

В ходе исследования обнаружены статистически значимые различия между основными показателями активности воспалительного процесса (СРБ, СОЭ) и параметрами, отражающими состояние липидного спектра крови.

Полученные результаты показали, что по мере прогрессирования воспалительного процесса у больных с ПсА отмечалось усугубление дислипидемии атерогенного характера. Также в группе пациентов с активным ПсА наблюдалась прямая зависимость между уровнями С-реактивного белка, СОЭ и показателями ОХС и триглицеридов. Кроме того, установлено, что интенсивность иммуновоспалительной

Таблица 1. Параметры липидного спектра крови у пациентов с ПсА (основной группы и группысравнения) по сравнению с группой контроля

Показатель	ПсА (основная группа) (n=62)	ПсА (группа сравнения) (n=32)	Группа контроля (n=20)	Н-критерий Краскела-Уоллиса
ОХС, ммоль/л	6,4±1,2	6,1±1,3p1>0,05	4,52±0,2 p1<0,01 p2<0,05	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,16±0,04	0,98±0,06p1<0,001	0,48±0,03 p1<0,001 p2<0,001	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,8±0,02	3,4±0,04p1<0,001	2,1±0,02 p1<0,001 p2<0,001	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12±0,03	1,23±0,04p1<0,001	1,51±0,04 p1<0,001 p2<0,001	<0,001
Индекс атерогенности	4,7±0,08	3,9±0,06p1<0,001	3,1±0,02 p1<0,001 p2<0,001	<0,001

Примечание: p1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в основной группе; p2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с группой сравнения (по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 2. Анализ и оценка состояния липидного спектра крови у больных ПсА в зависимости от степени активности заболевания (I, II, III) по сравнению с группой контроля (n=62)

Показатель	Контроль(n=20)	Пациенты с ПсА (n=62)		
		I (n=8)	II (n=21)	III (n=33)
ОХС, ммоль/л	4,52±0,2	5,1±0,2	6,3±0,2	7,2±0,2
ТГ, ммоль/л	0,48±0,03	0,57±0,03	1,18±0,04	1,46±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1±0,02	2,2±0,08	3,8±0,04	4,1±0,06
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,51±0,04	1,36±0,09	0,78±0,02	0,62±0,02

Таблица 3. Анализ и оценка состояния липидного спектра крови у больных ПсА в зависимости от степени активности заболевания (I, II, III) по сравнению с группой контроля (n=62)

Показатель	Концентрация СРБ и уровень СОЭ		p
	<18 мг/л (n=29) <30 мм/ч.	> 18 мг/л (n=33) >30 мм/ч.	
ОХС, ммоль/л	5,1±0,9	7,4±1,2	<0,05
ТГ, ммоль/л	0,92±0,03	1,40±0,06	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±0,03	4,7±0,07	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,03	0,97±0,02	<0,001

реакции отражается на степени нарушения липидного обмена.

У обследованных пациентов с активным псориатическим артритом оценивалось состояние свертывающей системы крови. При анализе результатов исследования параметров свертывания крови, которые сравнивали с аналогичными показателями в контрольной группе, выявлено статистически значимое (p <0,05-0,01) снижение протромбинового времени, АЧТВ, а также заметное снижение ПТИ и МНО (табл. 4).

Кроме того, выявлено повышение уровня фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов (p<0,01). Основным показателем, свидетельствующим об изменении состояния гемостаза у пациентов с высокоактивными формами псориатического артрита, является достоверное снижение индекса АЧТВ. Это связано с тем, что последний свидетельствует о нарушении функции основных факторов свертывающей системы крови, а также является косвенным признаком дефицита прокалликреина и высокомолекулярного кининогена.

По результатам исследования состояния системы гемокоагуляции у больных псориатическим артритом установлено повышение, в первую очередь, уровней АЧТВ, МНО, растворимых фибрин-мономерных комплексов и фибриногена (p<0,01). Наблюдается повышение свертываемости крови на фоне обострения тяжести течения псориатического артрита, что, безусловно, свидетельствует о корреляции между этими параметрами.

Основным показателем, указывающим на изменение состояния гемостаза у больных с высокоактивными формами ПсА, является значительное снижение показателя АЧТВ. Обусловлено это тем, что последний указывает на дисфункцию основных факторов свертывающей системы крови, а также является косвенным признаком дефицита прокалликреина (фактор Флетчера) и высокомолекулярного кининогена (фактор Фицджеральда).

Таблица 4. Параметры свертывающей системы крови у больных активным ПсА (n=62)

Показатель	Пациенты с ПсА(n=62)	Группа контроля (n=20)	p
ПТ время, сек.	11,6±0,5	16,2±1,3	<0,001
АЧТВ, сек.	25,6±1,6	35,4±2,6	<0,001
ПТИ, %	73,8±5,9	94,6±7,8	<0,001
МНО, у.е.	1,36±0,06	1,52±0,12	<0,05
Фибриноген, г/л	5,4±0,5	3,5±0,5	<0,001

Наблюдаемое повышение свертываемости крови на фоне усугубления тяжести течение ПсА, безусловно, свидетельствует о корреляционной связи между данными параметрами. В связи с этим, было решено провести корреляционный анализ между отдельными параметрами свертывающей системы крови и лабораторными показателями интенсивности воспалительного процесса при ПсА.

Выводы

Коморбидность активного псориатического артрита с сердечно-сосудистой патологией представляет собой своеобразные нарушения липидного спектра, которая характеризуется атерогенными нарушениями липидного обмена (индекс атерогенности >3,5). Выявлен основной фактор, способствующий развитию дислипопротеинемии и гиперкоагуляции: активность основного заболевания.

Список литературы находится в редакции

УДК 612.017.1:616.72-002 DOI: 10.24353/QR.2022.78.19.004

Сравнительное значение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при различных клинических вариантах реактивного артрита

А.П. Ирисов, А.Т. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова
Ошский государственный университет, кафедра «Внутренние болезни №1», Кыргызская Республика

Для цитирования: А.П. Ирисов, А.Т. Мамасаидов, Г.А. Кулчинова. Сравнительное значение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности в-лимфоцитов при различных клинических вариантах реактивного артрита. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):26-30

Аннотация. В работе рассматривается значение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (СИАЛ) при различных клинических вариантах реактивного артрита (РеА). Установлено, что повышенный уровень СИАЛ обнаружен у больных с аутоиммунными заболеваниями (АС, РА и СКВ) от 72,2 % до 88,8 %, у 57,9 % больных РеА, всего лишь у 10 % здоровых лиц, и лишь у 27,3 % больных остеоартрозом. Показано, что при РеА с высокой степенью активности и хроническим течением болезни значения СИАЛ были выше, чем при минимальной и умеренной степенях активности и остром и затяжном течении болезни.
Ключевые слова: реактивный артрит, спонтанная иммуноглобулинсинтезирующая активность, В-лимфоциты.

Comparative significance of spontaneous immunoglobulin-synthesizing activity of B-lymphocytes in various clinical variants of reactive arthritis

Annotation. This work considers the significance of spontaneous immunoglobulin-synthesizing activity of B-lymphocytes (SIAL) in various clinical variants of reactive arthritis (ReA). It was found that an increased level of SIAL was found in patients with autoimmune diseases (AS, RA and SLE) from 72.2 % to 88.8 %, in 57.9 % of patients with RHEA, only 10% of healthy individuals, and only 27.3% of patients with osteoarthritis. It was shown that Rea with a high degree of activity and a chronic course of the disease, the values of SIAL were higher than with minimal and moderate degrees of activity and acute and prolonged courses of the disease.
Key words: reactive arthritis, spontaneous immunoglobulin-synthesizing activity, B-lymphocytes.

Сведения об авторах:
А.П. Ирисов, Ошский государственный университет, кафедра «Клинические дисциплины 1», Кыргызская Республика, г. Ош, e-mail: ascar78@yandex.com +996553360599, ORCID 0000-0002-1000-3016
А.Т. Мамасаидов, Ошский государственный университет, кафедра «Внутренние болезни №1», д.м.н., профессор Кыргызская Республика, г. Ош, e-mail: oshksma@yandex.com +996552757040, ORCID 0000-0003-0937-938X
Г.А. Кулчинова, Ошский государственный университет, кафедра «Клинические дисциплины 1», Кыргызская Республика, г. Ош, e-mail: kulchinova1976@mail.ru +996772257198

Введение

Как известно, в развитии реактивного артрита (РеА) одним из звеньев является активация В-лимфоцитов, которая проявляется накоплением циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), разнообразных антител к соединительно-тканным структурам [1, 2, 3, 4, 9].

При этом особое место в оценке В-клеточного иммунитета занимает метод изучения иммуноглобулинсинтезирующей функции периферических лимфоцитов, позволивший установить высокую спонтанную иммуноглобулинсинтезирующую активность В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях [5, 6, 10].

Цель исследования: изучить патогенетическое и клиническое значение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (СИАЛ) при различных клинических вариантах РеА.

Материалы и методы

Обследовано 53 больных реактивным артритом в возрасте от 17 до 45 лет (17 женщин и 36 мужчин). I степень активности патологического процесса отмечена у 18 (33,9 %) больных, II – у 22 (41,5 %) и III степень – у 13 (24,5 %) больных. Острое течение болезни наблюдалось у 28 (52,8 %) больных, затяжное – у 15 (28,3 %) и хроническое течение – у 10 (18,8 %) больных. Урогенитальная форма заболевания выявлена у 36 (67,9 %), постэнтероколитическая – у 17 (32,0 %) больных.

В качестве группы сравнения обследовано 18 больных системной красной волчанкой (СКВ), 22 больных анкилозирующим спондилоартритом (АС), 22 больных остеоартритом (ОА). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Определение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (СИАЛ) проводили методом количественной цитофлюорометрии (КЦФ). Затем регистрировали внутрилимфоцитарные иммуноглобулины. Лимфоциты выделяли из периферической венозной крови, стабилизированной антикоагулянтом, на градиенте плотности 1,007 г/см^3 верографин-фиколл. Градиент готовили следующим образом: 1 часть 76 % раствора верографина смешивали с 4 частями раствора фиколла. После тщательного перемешивания смесь была готова к употреблению (для длительного хранения смесь верографин-фиколл помещают в холодильник при 4°С). В пробирку наливали 2,5 мл смеси верографин-фиколл (высота столба смеси 2-2,5 см). Пробирку оставляли на столе до тех пор, пока смесь не примет комнатную температуру. Из локтевой вены брали 5 мл крови. Для предотвращения свертывания в кровь при взятии добавляли антикоагулянты: гепарин 20 единиц на 1,0 мл крови. С помощью пастеровской пипетки аккуратно наслаивали цельную стабилизированную антикоагулянтом кровь в объеме 4 мл на градиент, избегая смешивания градиента и крови. Затем центрифугировали при 1500 об./мин в течение 30 мин. При этом эритроциты и гранулоциты оседали на дно пробирки, а на границе раздела градиента и крови находились мононуклеарные клетки. По всей площади сечения пробирки на границе раздела фаз отсасывали пастеровской пипеткой слой мононуклеаров (плотное облачко над смесью). Клетки, прилипшие к стенке пробирки, собирали кончиком пипетки. Лимфоциты переносили в чистую центрифужную пробирку. Выделенные клетки дважды отмывали от плазмы средой 199 центрифугированием при 1000 об./мин в течение 5 мин. Надосадок удаляли, а лимфоциты ресуспендировали раствором питательной среды. Собранные с интерфазы лимфоциты 1 раз отмывали средой 199, путем центрифугирования при 1000 об./мин в течение 5 мин. Надосадок удаляли, а мононуклеары ресуспендировали 1,0 мл среды 199. Затем по 0,5 мл суспензии лимфоцитов вносили в 2 (две) центрифужные пробирки (контроль и опыт) с ППС, состав которой описан выше. Контроль немедленно помещали в холодильник при t 4°С, а опыт – в термостат при t 37°С с влажной камерой. Пробы инкубировали 18 часов в герметически закупоренных центрифужных пробирках. После инкубации пробы центрифугировали при 1000 об./мин в течение 5 мин, надосадок удаляли, а лимфоциты ресуспендировали 2 каплями среды 199. После этого получали монослой лимфоцитов, для чего каплю густой свежевыделенной суспензии лимфоцитов наносили на 2 чистых обезжиренных предметных стекла (контроль и опыт), инкубировали во влажной камере при комнатной температуре 3-5 мин. После этого не прилипшие клетки смывали средой 199. В результате, на стекле оставалось четко сформированное пятно клеточного монослоя жизнеспособных клеток. Сразу после получения монослоя его фиксировали 4% раствором формальдегида в течение 10 минут. После фиксации препарат промывали средой 199, подсушивали и окрашивали люминесцирующей сывороткой против глобулинов человека, конъюгированной с флюоресцеинизотиоционатом (ФИТЦ-сыворотка) производства НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. После окрашивания и тщательного отмывания от несвязавшихся белков и ФИТЦ стекла подсушивали и проводили КЦФ на базе микроскопа ЛЮМАМ-ИЗ, используя фотометрическую приставку ФМЭЛ-1. Источником возбуждающего излучения служила лампа ДРК-120, дающая стабильный разряд. Источник устанавливали по варианту освещения сверху. Световыделительная система устанавливалась по темнопольному варианту с темнопольным ОПАК-объективом малого увеличения 9х0,20 для обеспечения максимальной «скрещенности». Регистрация интенсивности люминесценции осуществлялась на ФЭУ-39А с базовым напряжением усилительного комплекса 1000-1500 В с выдачей результата на цифровой вольтметр в регистре 2-20 В. Линейность зависимости фототока от интенсивности люминесценции в данном диапазоне измерений и стабильности разряда

Таблица 1. Уровень СИАЛ в обследованных группах

Контингент	n	M±m	Число положительных результатов	
			абс.	%
Контрольная	30	115,6±1,73 (106,3-124,9)	3	10,0
Больные ОА	22	118,4±2,40	6	27,3
Больные АС	22	129,7±3,02***	26	72,2
Больные СКВ	18	162,3±2,70***	16	88,8
Больные РеА	53	123,8±2,71**	31	58,5

Примечание: 1. в скобках доверительный интервал у здоровых лиц по формуле M±σ. 2.*- достоверно, по сравнению со здоровыми лицами (*- p<0,05; **-p<0,01; ***- p<0,001).

источника излучения контролировались измерениями флюоресценции эталонных урановых стекол с толщиной 2,3 мм, при этом величина отношения интенсивности флюоресценции этих эталонов в области 530 нм оставалась постоянной изо дня в день. Измерение Ig-синтезирующей функции лимфоцитов проводили в области 530 нм с площади участка препарата. Помимо суммарной флюоресценции на том же участке препарата измеряли суммарное светорассеивание, используя для этого комбинацию не возбуждающих флюоресценцию светофильтров МС-1 и НС-10. Светорассеивание при выбранных условиях измерений линейно отражает клеточную плотность монослоя, поэтому отношение суммарной флюоресценции к светорассеиванию есть средняя флюоресценция на плоскости монослоя, или величина, отражающая уровень Ig на одну клетку в изучаемой лимфоидной популяции. Учитывая, что сила разряда лампы источника не является строго постоянной величиной и, следовательно, интенсивность флюоресценции может меняться от серии опытов к серии, вводили поправку к величине суммарной флюоресценции, измеряя в каждой серии определений флюоресценции эталонного уранового стекла толщиной 2,3 мм – Фэ. Отсюда среднюю флюоресценцию (Ф) плотности монослоя вычисляли по соотношению: Ф = Ф: СхФэ. Данное соотношение отражает среднее количество внутриклеточных Ig, связанных с лимфоидной клеткой. Затем, сравнивая уровни Ig в опыте и контроле, выводили показатель СИАЛ по формуле: СИАЛ = (Фопыт : Фконтроль) х 100 усл. ед.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась по специальным программам с вычислением средней арифметической (М), среднеквадратического отклонения (σ), средней ошибки средней арифметической (м), коэффициента достоверности (t), показателя вероятности (Р).

Результаты

Уровни СИАЛ в обследованных группах представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы 1, показатель СИАЛ у больных РеА значительно выше, чем у представителей контрольной группы и больных ОА, но меньше, чем у больных АС и СКВ. При этом минимальное значение данного показателя найдено у лиц контрольной группы, среднее значение СИАЛ выявлено у больных РеА и АС, максимальное же значение вышеуказанного показателя наблюдается у больных СКВ.

Уровень СИАЛ у больных РеА был достоверно выше, чем у здоровых лиц (t=2,5; p<0,01) и больных ОА (t=1,49; p>0,05). Данный показатель при РеА был меньше чем, у больных АС (в виде тенденции) и СКВ (t=3,56; p<0,001).

В частоте вышеуказанного показателя, выходящего за границы доверительного интервала нормы, имеется следующее различие. Уровень СИАЛ выше нормы обнаружен лишь (6,7%) у лиц из контрольной группы, тогда как при РеА он составил 58,5%, что выше, чем у больных ОА (27,3%).

Из приведенных данных таблицы 2 видно, что уровень СИАЛ у больных РеА при III (высокой) степени активности был выше, чем при I (минимальной) (t_3=3,23; p_3<0,001) и II (умеренной) степени активности (t_2=0,47; p_2>0,05). Такая же закономерность установлена и по частоте положительного результата СИАЛ, так, показатель СИАЛ выше нормы обнаружен у 84,6% больных с III степенью активности, что гораздо выше, чем у больных с II

Таблица 2. СИАЛ при различных клинических вариантах РеА

Обследованные подгруппы больных РеА	n	M±m	Частота положительных результатов	
			абс.	%
I ст. акт.	18	120,2±3,41	7	38,9
II ст. акт.	22	126,1±3,15	13	59,1
III ст. акт.	13	138,3±2,09	11	84,6
Острое течение	28	118,9±2,38	13	46,4
Затяжное течение	15	125,8±3,58	9	60,0
Хроническое течение	10	135,2±2,19	9	90,0
Урогенитальная форма	36	125,1±3,08	22	61,1
Постэнтероколитическая форма	17	122,3±2,81	9	52,9

t_1=1,27; p_1<0,05
t_2=0,47; p_2>0,05
t_3=3,23; p_3<0,001
t_4=1,60; p_4>0,05
t_5=2,24; p_5<0,05
t_6=5,04; p_6<0,001
t_7=0,67; p_7>0,05

Примечания:
1. t1 и p1 – разница между показателями при РеА I и II степени активности;
2. t2 и p2 – разница между показателями при РеА II и III степени активности;
3. t3 и p3 – разница между показателями при РеА I и III степени активности;
4. t4 и p4 – разница между показателями острого и затяжного течения РеА;
5. t5 и p5 – разница между показателями затяжного и хронического течения РеА;
6. t6 и p6 – разница между показателями острого и хронического течения РеА;
7. t7 и p7 – разница между показателями урогенитальной и постэнтероколитической формы РеА.

(59,1%) и I (38,9%) степенью активности болезни. При сравнении уровней СИАЛ в зависимости от течения болезни (острое, затяжное, хроническое) наиболее высокий уровень СИАЛ обнаружен у больных с хроническим течением болезни, достоверно превышающий аналогичный показатель у больных с острым и затяжным течениями (t_6=5,04; p_6<0,001 и t_5=2,24; p_5<0,05 соответственно). Анализ уровня СИАЛ у больных РеА с урогенитальной и постэнтероколитическими формами болезни выявил почти одинаковое значение этого феномена в обеих формах болезни (t_7=0,67; p_7>0,05).

Обсуждение

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что уровень СИАЛ у больных РеА выше, чем у здоровых лиц и больных ОА, и ниже, чем у больных СКВ и АС. Также отмечается соответствие количественных значений иммунных нарушений степени выраженности воспалительного процесса при ревматических заболеваниях, что согласуется с работами других авторов [7, 8] и нашими предыдущими работами [4, 5, 6].

Как следует из данных литературы, иммуноглобулинсинтезирующая активность лимфоцитов коррелирует с наличием и степенью воспалительных изменений, а высокая иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов на фоне дефицита супрессорной функции Т-лимфоцитов свойственна воспалительным ревматическим заболеваниям. Обнаруженное нами при РеА наличие В-лимфоцитов с высокой иммуноглобулинсинтезирующей активностью, очевидно, лежит в основе продукции последними антихламидийных, антийерсиниозных и других антител с формированием иммунных комплексов, вызывающих иммунное воспаление при этой болезни. Выявленный высокий уровень СИАЛ у больных РеА по сравнению со здоровыми лицами и больными РеА доказывает более высокую активность В-лимфоцитов и других иммунных нарушений при РеА. С другой стороны, достоверно высокий уровень СИАЛ при хроническом течении РеА по сравнению с острым (p<0,001) и затяжным (p<0,05) течениями болезни свидетельствует о том, что аутоиммунные нарушения, а именно активация В-лимфоцитов свойственны преимущественно хроническому варианту болезни.

В то же время более низкие параметры СИАЛ при РеА по сравнению с СКВ и АС лишний раз подтверждают меньшую выраженность при этой болезни аутоим-

мунных сдвигов, в последующем определяющих менее яркие клинико-лабораторные проявления у больных РеА, чем у больных СКВ и АС.

Важное клиническое значение СИАЛ при РеА состоит в том, что данный показатель, возрастая от минимальной степени активности до высокой, позволяет определять не только наличие обострения патологического процесса при РеА, но и уточнить степень активности болезни.

Другое важное клиническое значение показателя СИАЛ заключается в том, что данный феномен у больных РеА с хроническим течением болезни был гораздо выше по сравнению с острым и затяжным течениями болезни.

Выводы

1. Уровень СИАЛ у больных РеА был значительно выше, чем у здоровых лиц, но меньше, чем у больных АС и СКВ.

2. Значение показателя СИАЛ при РеА зависит от активности и течения болезни: чем выше активность и продолжительность болезни, тем больше значение СИАЛ.

3. Оценка СИАЛ может быть использована для определения активности патологического процесса при РеА.

4. Высокий уровень СИАЛ у больных с хроническим течением РеА может быть использован в качестве показания для назначения иммунодепрессивной терапии.

Список литературы

1. Насонова В.А. Справочник по ревматологии. – М.: Медицина, 1995. – С. 270-272.
2. Аковбян В.А. Урогенитальная хламидийная инфекция: 25 лет спустя // Консил. Медикум. – 2004. – Том 6. – №2. – С. 77-79.
3. Бадокин В.В. Диагностика и лечение реактивных артритов. Медицинский совет. 2014; Том 5: – С. 101-103.
4. Мамасаидов А.Т., Аширов К.Т., Мамасаидова Г.М., Кулчинова Г.А. и др. Спонтанная иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов при воспалительных ревматических заболеваниях. // Медицинская иммунология. 2007; Т. 9, № 4-5: С. 528-529.
5. Мамасаидов А.Т., Мурзабаева Г.О., Кулчинова Г.А. Клиническое значение показателя спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов при воспалительных ревматических заболеваниях. // Ревматология. – М., 2003. – №2. – С. 66.
6. Мамасаидов А.Т. и соавт. Спонтанная пролиферативная активность В-лимфоцитов при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и неспецифическом язвенном колите. // «Медицинская иммунология». 2006; том 8. – С. 557-560.
7. Cargnelutti E, Di Genaro MS. Reactive Arthritis: from clinical features to pathogenesis. Int J Clin Med. 2013; 4: P. 23-24.
8. Carter J.D., Gerard H.C., Whittum-Hudson J.A., Hudson A.P. The molecular basis for disease phenotype in chronic Chlamydia-induced arthritis // Int. J. Clin. Rheumtol. 2012. – Vol. 7, №6. – P. 632-634.
9. Muilu P, Rantalaiho V, Kautiainen H, Virta LJ, Eriksson JG, Puolakka K. Increasing incidence and shifting profile of idiopathic inflammatory rheumatic diseases in adults during this millennium. Clin. Rheumatol. 2019 Feb; 38(2):555-562.
10. Pavic K., Pandya J., Sebak S., Shetty A., Spencer D., Manolios N. Acute arthritis: predictive factors and current practice in the approach to diagnosis and management across two hospitals in Sydney. Intern Med J. 2018 Sep; 48(9):1087-1095.

УДК 616.721-002.77:616.155.32-085 DOI:10.24353/QR.2022.38.55.005

Корреляция показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с некоторыми клинико-лабораторными показателями анкилозирующего спондилита

Г.А. Кулчинова[1], А.Т. Мамасаидов[2], А.Т. Кошуев[1]
[1]Южный филиал Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С.Б.Даниярова, [2]Ошский государственный университет, кафедра «Внутренние болезни №1», Кыргызская Республика

Аннотация. Анализ спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов и корреляция этих показателей с некоторыми клинико-лабораторными признаками при анкилозирующем спондилите составил основную цель настоящей работы. Было обследовано 74 больных анкилозирующим спондилитом. В контрольную группу входили 30 абсолютно здоровых лиц, также 27 больных остеоартрозом (ОА), 22 – ревматоидным артритом (РА) и 17 – системной красной волчанкой (СКВ). Спонтанную пролиферативную и иммуноглобулинсинтезирующую активность В-лимфоцитов определяли экспресс-методом, основанным на изучении активности ядерного хроматина по изменению РНК/ДНК с помощью метода количественной цитофлюрометрии.
Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, корреляция, активность, оценка, показатель.

Abstract. The analysis of spontaneous proliferative and immunoglobulin-synthesizing activity of B-lymphocytes and the correlation of these indicators with some clinical and laboratory signs in ankylosing spondylitis was the main goal of this work. 74 patients with ankylosing spondylitis were examined. The control group included 30 absolutely healthy individuals, as well as 27 patients with osteoarthritis (OA), 22 with rheumatoid arthritis (RA) and 17 with systemic lupus erythematosus (SLE). Spontaneous proliferative and immunoglobulin-synthesizing activity of B-lymphocytes was determined by an express method based on the study of the activity of nuclear chromatin by RNA/DNA modification using the method of quantitative cytoflurometry.
Key words: ankylosing spondylitis, correlation, activity, assessment, indicator.

Введение

Одно из ведущих мест в ряду ревматических заболеваний по высоким темпам прогрессирования болезни и ранней инвалидизации больных занимает анкилозирующий спондилит. Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание позвоночника и крестцово-подвздошных суставов, приводящее в процессе прогрессирования к анкилозированию и инвалидности больных [1]. В настоящее время общепризнанным является ведущее значение в иммунопатогенезе АС гиперактивации В-системы иммунитета, проявляющееся накоплением циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), разнообразных антител к соединительно-тканным структурам [5, 6, 7, 17, 18].

При этом особое место в оценке В-системы иммунитета занимает метод изучения пролиферативной функции периферических лимфоцитов, позволивший установить высокую спонтанную пролиферативную и иммуноглобулинсинтезирующую активность В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях [8, 9, 16].

Цель: изучение коррелятивной связи спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с некоторыми клинико-лабораторными показателями АС.

Материал и методы

Нами обследованы 74 больных АС. Диагноз АС устанавливался в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими

Для цитирования:
Г.А. Кулчинова, А.Т. Мамасаидов, А.Т. Кошуев. Корреляция показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с некоторыми клинико-лабораторными показателями анкилозирующего спондилита. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):31-35

Сведения об авторах:
Кулчинова Гулнура Абдурахмановна, преподаватель кафедры терапии, Южный филиал Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С.Б.Даниярова, e-mail: kulchinova1976@mail.ru, +996772257198, Кыргызская Республика, г.Ош. ORCID: 0000-0003-4758-6603
Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1, e-mail: oshksma@yandex.ru, +996552757040, Кыргызская Республика, г. Ош. ORCID: 0000-0003-4189-4381
Кошуев Асылбек Ташполотович, к.м.н., декан факультета усовершенствования врачей, Южного филиала Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С.Б.Даниярова, asylbekkoshuev@gmail.com, +996555868607, Кыргызская Республика, г.Ош, ORCID: 0000-0003-4757-9454

критериями [13]. В качестве сравнения исследованы 30 здоровых лиц (контрольная группа) и больные сравнительной группы. В сравнительную группу были включены 27 больных остеоартрозом (ОА), 22 больных ревматоидным артритом (РА) и 17 больных системной красной волчанкой (СКВ) [13].

Определение спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов проводили следующим образом. Лимфоциты выделяли из периферической венозной крови, стабилизированной антикоагулянтом, на градиенте плотности 1,007 г/см^3 верографин-половинилпирралидон [10]. Каплю густой свежевыделенной суспензии лимфоцитов наносили на два чистых обезжиренных предметных стекла (контроль и опыт), инкубировали во влажной камере при комнатной температуре 3-5 мин, после чего не прилипшие клетки смывали питательной средой. В результате на стекле оставалось четко сформированное пятно клеточного монослоя жизнеспособных клеток. Затем стекла со сформированным монослоем лимфоцитов, не допуская высыхания, сразу же помещали в камеры для культивирования с полной питательной средой. Далее в обе культуры лимфоцитов (контроль и опыт) добавляли В-клеточный митоген – ЛПС 5 мпд/мл, после чего камеру с контрольной культурой лимфоцитов немедленно помещали в холодильник при t=4˚С, а камеру с опытной культурой – в термостат при t=37˚С с влажной камерой. Камеры инкубировали 2 часа. Затем стекла вынимали, ополаскивали в питательной среде, фиксировали 15 мин 70% раствором этанола и мазки окрашивали 0,001% акридиновым оранжевым (АО) по Р. Риглеру (1966). Рабочий раствор АО готовили в день опыта из маточного раствора АО концентрации 1:1000, разводя его цитратным буфером до концентрации 1:100000. Затем препарат промывали 10 минут в чистом цитратном буфере, подсушивали и измеряли уровень флюоресценции лимфоидных клеток методом количественной цитофлюорометрии (КЦФ). КЦФ проводили по способу Е.В. Бененсон и Е.Г. Цай [2] на базе микроскопа ЛЮМАМ-ИЗ, используя фотометрическую приставку ФМЭЛ-1А.

Полученные результаты выражали отношением флюоресценции (Ф) комплекса АО с РНК (640 нм) к комплексу АО с ДНК (530 нм). Данное соотношение (Ф640/Ф530) известно как параметр А, отражающий степень активности ядерного хроматина клеток. Таким образом, определяли соотношение РНК/ДНК ядерного хроматина, которое закономерно изменяется в ходе активации лимфоцитов. Сравнивая уровень параметра А в контроле и опыте, выводили показатель спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов по формуле: спонтанная пролиферативная активность В-лимфоцитов = (А опыт : А контроль) х 100 усл.ед.

Измерение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов проводили в области 530 нм с площади участка препарата. Помимо суммарной флюоресценции на том же участке препарата измеряли суммарное светорассеивание, используя для этого комбинацию не возбуждающих флюоресценцию светофильтров МС-1 и НС-10. Светорассеивание при выбранных условиях измерений линейно отражает клеточную плотность монослоя, или величину, отражающую уровень Ig на одну клетку в изучаемой лимфоидной популяции. Учитывая, что сила разряда лампы источника не является строго постоянной величиной и, следовательно, интенсивность флюоресценции может меняться от серии опытов к серии, вводили поправку к величине суммарной флюоресценции, измеряя в каждой серии определений флюоресценции эталонного уранового стекла толщиной 2,3 мм – Фэ. Отсюда среднюю флюоресценцию (Ф) плотности монослоя вычисляли по соотношению: Ф = Фс : С х Фэ. Данное соотношение отражает среднее количество внутриклеточных Ig, связанных с лимфоидной клеткой. Затем, сравнивая уровни Ig в опыте и контроле, выводили показатель спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов по формуле: спонтанная иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов = (Фопыт: Фконтроль) х 100 усл. ед.

За положительное значение мы принимали значения спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов, превышающие максимальное значение доверительного интервала у здоровых лиц, вычисленного по формуле M+2δ (где δ – среднеква-

дратичное отклонение). То есть за положительный результат считали значение спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов, равное 135 и 145 усл. ед. и более, соответственно.

Коэффициент корреляции определяли по формуле:

$$r_{y,x} = \frac{\sum (y-\bar{y})\cdot(x-\bar{x})}{\sqrt{\sum (y-\bar{y})^2 \cdot (x-\bar{x})^2}} = \frac{COV(x,y)}{\sigma_x \cdot \sigma_y}$$

$$COV(x,y) = \frac{1}{N}\cdot\sum_{i=1}^{N}(x_i-\bar{x})\cdot(y_i-\bar{y})$$

$$\sigma_x = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N}(x_i-\bar{x})}{N}}$$

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{N} x_i}{N}$$

Результаты

Результаты исследования уровней спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов в обследованных группах представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из табл. 1 и 2, уровни спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных АС были значительно выше, чем у здоровых лиц (p<0,001) и больных ОА (p<0,001). Положительные результаты спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов обнаружены у 55,4 % и 58,1 % больных АС соответственно, лишь у 11,1 % и 14,8 % больных ОА соответственно и ни в одном случае у здоровых лиц. В то же время значения спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных АС были меньше, чем у больных РА (статистически недостоверно, p>0,05) и СКВ (p<0,001). Частота положительных результатов спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при АС (55,4 % и 58,1 %) была также ниже, чем при РА и СКВ (77,3 % и 94,1 %, 81,8 % и 100 % соответственно).

Для обоснования зависимости показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с выраженностью некоторых клинико-лабораторных показателей болезни была проведена корреляция (табл. 3).

Как видно из табл. 3, значения спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов коррелировали с выраженностью клинических признаков поражения позвоночника. Так, показатели спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов высоко коррелировали с количественными значениями болей в позвоночнике (r=0,69 и r=0,71), утомляемости позвоночника (r=0,61 и r=0,57), длительности утренней скованности позвоночника (r=0,58 и r=0,59), выраженности утренней скованности позвоночника (r=0,64 и r=0,66), BASDAI (r=0,72 и r=0,74) и значением позвоночного индекса (r=0,57 и r=0,55).

Также отмечена коррелятивная связь спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с количественными значениями клинических признаков поражения периферических суставов. В частности,

Таблица 1. Уровень спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов в обследованных группах

Обследованные группы	n	M±m	Частота положительных результатов		p
			абс.	%	
Здоровые	30	115,6±1,73	0	0	t_1=3,56; p_1<0,001
Больные ОА	27	119,2±3,06	3	11,1	
Больные АС	74	134,3±2,93***	41	55,4	t_2=0,71; p_2>0,05
Больные РА	22	139,6±3,53***	17	77,3	
Больные СКВ	17	151,1±3,41***	16	94,1	t_3=3,74; p_3<0,001

Примечание: 1. * достоверно по сравнению со здоровыми лицами (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001); 2. p1 – разница между показателями спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов у больных АС и ОА; p2 – разница между показателями СПАВЛ и СИАВЛ у больных АС и РА; p3 – разница между показателями спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов у больных АС и СКВ.

Таблица 2. Уровень спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов в обследованных группах

Обследованные группы	n	M±m	Частота положительных результатов		p
			абс.	%	
Здоровые	30	124,2±1,92	0	0	t_1=4,1; p_1<0,001 t_2=1,44; p_2>0,05 t_3=4,57; p_3<0,001
Больные ОА	27	128,1±1,99	4	14,8	
Больные АС	74	140,7±2,31***	43	58,1	
Больные РА	22	145,3±2,20***	18	81,8	
Больные СКВ	17	151,8±2,66***	17	100,0	

Примечание: 1. * достоверно по сравнению со здоровыми лицами (* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001); 2. p1 – разница между показателями спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных АС и ОА; p2 – разница между показателями спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных АС и РА; p3 – разница между показателями спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных АС и СКВ.

Таблица 3. Корреляция показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с некоторыми общепринятыми клинико-лабораторными показателями АС

Признаки АС	Значение показателя корреляции (r)	
	СПАВЛ	СИАВЛ
Боль в позвоночнике (ВАШ), мм	0,69	0,71
Утомляемость позвоночника (ВАШ), мм	0,61	0,57
Длительность утренней скованности позвоночника, мин	0,58	0,59
Выраженность утренней скованности позвоночника (ВАШ), мм	0,64	0,66
BASDAI, см	0,72	0,74
Позвоночный индекс, см	0,57	0,55
Боль в суставах (ВАШ), мм	0,48	0,47
Число болезненных суставов	0,39	0,38
Число припухших суставов	0,37	0,36
Энтезопатии, мм	0,34	0,35
BASFI, см	0,23	0,24
HAQ, баллы	0,22	0,21
HAQ-S, баллы	0,23	0,24
СОЭ, мм/ч	0,62	0,61
СРБ, мг/дл	0,51	0,53
ЦИК, ед. опт. пл.	0,53	0,52
Ig A, г/л	0,66	0,67
Ig M, г/л	0,51	0,53
Ig G, г/л	0,63	0,61

обнаружена средняя коррелятивная связь этих показателей с болью в суставах (r=0,48 и r=0,47), числом болезненных суставов (r=0,39 и r=0,38) и числом припухших суставов (r=0,37 и r=0,36). Значения спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов коррелировали с количественными параметрами функционального статуса больных, но эта корреляция была слабой: с показателем BASFI (r=0,23 и r=0,24), HAQ (r=0,22 и r=0,21), HAQ-S (r=0,23 и r=0,24). Данные табл. 3 показывают наличие коррелятивной связи показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с лабораторными параметрами болезни. Так, эти показатели высоко коррелировали с количественными значениями СОЭ (r=0,62 и r=0,61), СРБ (r=0,51 и r=0,53), ЦИК (r=0,53 и r=0,52), IgA (r=0,66 и r=0,67), IgM (r=0,51 и r=0,53), IgG (r=0,63 и r=0,61).

Обсуждение

Высокий уровень спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов на фоне дефицита супрессорной функции Т-лимфоцитов свойствен аутоиммунным воспалительным заболеваниям, в частности РА, СКВ, АС [9, 11, 12]. Обнаруженный нами высокий уровень спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных АС лишний раз доказывает наличие высокой степени гиперактивности иммунного ответа при этом заболевании [3, 4, 6, 13]. Наличие В-лимфоцитов с высокой спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активностью, по-видимому, лежит в основе продукции последними антител с формированием иммунных комплексов, вызывающих иммунное воспаление межпозвоночных суставов с развитием

клинических, лабораторных и инструментальных признаков АС. Выявленное нами более повышенное значение спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных АС, по сравнению с больными ОА, еще раз доказывает более высокую активность В-лимфоцитов и других иммунных нарушений при АС, чем при ОА [5, 7, 9, 14]. В то же время гораздо высокие параметры спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при РА и особенно СКВ по сравнению с АС показывают максимальную выраженность при этих заболеваниях аутоиммунных сдвигов, в последующем определяющих гипервыраженность клинико-лабораторных проявлений РА и СКВ [3, 12, 15].

Вышеприведенные данные, а именно высокие уровни спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных АС по сравнению со здоровыми и больными ОА и меньше их уровни по сравнению с больными, чем при РА и СКВ, согласуясь с работами других авторов [3, 5, 6, 7, 9], подтверждают соответствие выраженности иммунных нарушений наличию и степени воспалительного процесса при АС.

Важное клиническое значение спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при АС состоит в том, что данные показатели, возрастая от минимальной степени активности до максимальной, позволяют определить не только наличие обострения патологического процесса при АС, но и уточнить степень активности болезни.

Другое важное клиническое значение показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов заключается в том, что данные феномены возрастают по мере увеличения тяжести течения АС.

Особое клиническое значение имеет обнаруженный нами факт корреляции показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов с общепринятыми клинико-лабораторными признаками АС, что также свидетельствует о большом клинико-патогенетическом значении этого феномена при АС.

Выводы

1. Уровни спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных АС были значительно выше, чем у больных ОА и здоровых лиц, но меньше, чем у больных РА и СКВ.

2. Значения показателей спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при АС зависят от активности и тяжести болезни: чем выше активность и тяжелее течение болезни, тем больше значения этих показателей.

3. Оценка спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов может быть использована для определения активности патологического процесса при АС.

4. Высокие уровни спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов у больных АС могут быть использованы в качестве показания для назначения иммунодепрессивной терапии.

5. Показатели спонтанной пролиферативной и иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов коррелируют с общепринятыми клинико-лабораторными признаками АС.

Список литературы

1. Анкилозирующий спондилоартрит и другие серонегативные спондилоартриты: современное состояние и вопросы классификации [Текст] / Э.Р. Агабабова, А.А. Годзенко, И.А. Гусева и др. // Ревматология. 1997. – №1. – С. 2-8.
2. Бененсон Е.В. АС. СССР. №1328757 [Текст] / Е.В. Бененсон, Е.Д. Цай // Открытие и изобретение. Москва. – 1987. – Бюлл. №29.
3. Насонова В.А. Справочник по ревматологии. – М.: Медицина, 1995. – С. 270-283.
4. Мазурова В.И. Клиническая ревматология. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2001. – С. 153-168.
5. Старостина Н.М., Лозова В.П., Ширинский В.С. Изучение циркулирующих иммунных комплексов у больных ревматическими заболеваниями. – В кн: Иммунологические аспекты инфекционной патологии // Тезисы докладов. – Таллин, 1981. – С.162-163
6. Сухих Е.Н., Симонова О.В., Немцов Б.Ф. Клинические особенности серонегативных спондилоартритов. Сборник научных работ «Актуальные проблемы современной ревматологии». – Волгоград, 2002. С.113-114.

Полный список литературы находится в редакции

УДК – 616-721-002.77

DOI:10.24353/QR.2022.17.83.006

Спонтанная иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов при различных клинических вариантах системной красной волчанки

Ф.А. Мамасаидов[1], Г.А. Тогизбаев[2], А.Т. Мамасаидов[3]

[1]Ошский государственный университет, кафедра клинических дисциплин №1, Кыргызская Республика

Кафедра ревматологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

[3]Ошский государственный университет, кафедра «Внутренние болезни №1», Кыргызская Республика

Для цитирования: Ф.А. Мамасаидов, Г.А. Тогизбаев, А.Т. Мамасаидов. Спонтанная иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов при различных клинических вариантах системной красной волчанки. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):36-40

Аннотация. В данной работе рассматривается значение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (СИАЛ) при различных клинических вариантах системной красной волчанки (СКВ). Установлено, что повышенный уровень СИАЛ обнаружен у 100% больных АС, у 6,7% здоровых лиц, у 28,2% больных остеоартрозом, у 54,5 больных реактивным артритом, у 77,8 больных анкилозирующим спондилитом и у 87,3% больных ревматоидным артритом. Показано, что у больных СКВ с высокой степенью активности и острым течением болезни показатель СИАЛ был гораздо выше, чем с минимальной степенью активности и хроническим течением заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка, спонтанная иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов.

Сведения об авторах: Мамасаидов Фаррухбек Абдимуталибович, ассистент кафедры клинических дисциплин №1 международного медицинского факультета Ошского государственного университета Тогизбаев Галымжан Асылбекович, д.м.н., профессор кафедры ревматологии НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», главный внештатный ревматолог МЗ РК, президент РОО «Казахская коллегия ревматологии» (Казахстан, Алматы) Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 медицинского факультета Ошского государственного университета. ORCID: 0000-0003-4189-4381 E-mail: oshksma@yandex.ru Факс: (+996) 322246461 Моб.тел.: (+996) 552757040, (+996) 772757040.

Summary. In the given work value spontaneous immunoglobulinesyntesing activation in B-lymphocytes (SIAL) in considered at various clinical variants of systemic lupus erythematosus (SLE). It is established, that increased level SIAL it revealed at 100% of patients SLE, at 6,7% of the healthy persons, at 28,2% of osteoarthritis, at 54,5% of reactive arthritis, at 77,8% ankylosing spondylitis and at 87,3% of rheumatoid arthritis. It is shown that at SLE with a high degree of activity and acute course of disease of value SIAL was higher, that in minimal degree of activity and chronic course of disease.

Key words: AS, SIAL, immunoglobulin.

Введение

В иммунопатогенезе системной красной волчанки (СКВ) ведущее значение имеет В-клеточная гиперактивация [1, 2, 3, 4], целенаправленному подавлению которой придается большое значение в терапии СКВ в настоящее время и, на наш взгляд, будет придаваться первостепенное значение в будущем.

При этом особое место в оценке В-клеточного иммунитета занимает метод изучения иммуноглобулинсинтезирующей функции периферических лимфоцитов, позволивший, в частности, установить высокую спонтанную иммуноглобулинсинтезирующую активность В-лимфоцитов при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и неспецифическом язвенном колите [5, 6, 7].

Цель исследования – изучить патогенетическое и клиническое значение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (СИАЛ) при различных клинических вариантах СКВ.

Материалы и методы

Нами исследованы 74 больных СКВ (69 девушек и женщин и 5 мужчин) в возрасте от 16 до 45 лет с длительностью заболевания от 3 месяцев до 10 лет. У 9 (12,2) больных отмечена I-я (минимальная), у 28 (37,8%) больных – II-я (умеренная) и у 37 (50,0) – III-я (высокая) степень активности заболевания. Острое течение СКВ выявлено у 11 (14,9 %) больных, подострое – у 34 (45,9%) и хроническое – у 29 (39,2%).

В качестве группы сравнения обследовано 46 больных остеоартрозом (ОА), 33 больных реактивным артритом (РеА), 36 больных анкилозирующим спондилитом (АС) и 63 больных ревматоидным артритом (РА). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Определение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (СИАЛ) проводили методом количественной цитофлюорометрии (КЦФ) с регистрацией уровня внутрилимфоцитарных иммуноглобулинов. Лимфоциты выделяли из периферической венозной крови, стабилизированной антикоагулянтом, на градиенте плотности 1,007 г/см^3 верографин-фиколл. Градиент готовили следующим образом: 1 часть 76% раствора верографина смешивали с 4 частями раствора фиколла. После тщательного перемешивания смесь была готова к употреблению (для длительного хранения смесь верографин-фиколл помещают в холодильник при 4°С). В пробирку наливали 2,5 мл смеси верографин-фиколл (высота столба смеси 2-2,5 см). Пробирку оставляли на столе до тех пор, пока смесь не примет комнатную температуру. Из локтевой вены брали 5 мл крови. Для предотвращения свертывания в кровь при взятии добавляли антикоагулянты: гепарин 20 единиц на 1,0 мл крови. С помощью пастеровской пипетки аккуратно наслаивали цельную стабилизированную антикоагулянтом кровь в объеме 4 мл на градиент, избегая смешивания градиента и крови. Затем центрифугировали при 1500 об./мин в течение 30 мин. При этом эритроциты и гранулоциты оседали на дно пробирки, а на границе раздела градиента и крови находились мононуклеарные клетки. По всей площади сечения пробирки на границе раздела фаз отсасывали пастеровской пипеткой слой мононуклеаров (плотное облачко над смесью). Клетки, прилипшие к стенке пробирки, собирали кончиком пипетки. Лимфоциты переносили в чистую центрифужную пробирку. Выделенные клетки дважды отмывали от плазмы средой 199 центрифугированием при 1000 об./мин в течение 5 мин. Надосадок удаляли, а лимфоциты ресуспендировали раствором питательной среды. Собранные с интерфазы лимфоциты 1 раз отмывали средой 199, путем центрифугирования при 1000 об./мин в течение 5 мин. Надосадок удаляли, а мононуклеары ресуспендировали 1,0 мл среды 199. Затем по 0,5 мл суспензии лимфоцитов вносили в 2 (две) центрифужные пробирки (контроль и опыт) с ППС, состав которой описан выше. Контроль немедленно помещали в холодильник при t 4°С, а опыт – в термостат при t 37°С с влажной камерой. Пробы инкубировали 18 часов в герметически закупоренных центрифужных пробирках. После инкубации пробы центрифугировали при 1000 об./мин в течение 5 мин, надосадок удаляли, а лимфоциты ресуспендировали 2 каплями среды 199. После этого получали монослой лимфоцитов, для чего каплю густой свежевыделенной суспензии лимфоцитов наносили на 2 чистых обезжиренных предметных стекла (контроль и опыт), инкубировали во влажной камере при комнатной температуре 3-5 мин. После этого не прилипшие клетки смывали средой 199. В результате, на стекле оставалось четко сформированное пятно клеточного монослоя жизнеспособных клеток. Сразу после получения монослоя его фиксировали 4% раствором формальдегида в течение 10 мин. После фиксации препарат промывали средой 199, подсушивали и окрашивали люминесцирующей сывороткой против глобулинов человека, конъюгированной с флюоресцеинизотиоционатом (ФИТЦ-сыворотка) производства НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. После окрашивания и тщательного отмывания от несвязавшихся белков и ФИТЦ, стекла подсушивали и проводили КЦФ на базе микроскопа ЛЮМАМ-ИЗ, используя фотометрическую приставку ФМЭЛ-1. Источником возбуждающего излучения служила лампа ДРК-120, дающая стабильный разряд. Источник устанавливали по варианту освещения сверху. Световыделительная система устанавливалась по темнопольному варианту с темнопольным ОПАК-объективом малого увеличения 9х0,20 для обеспечения максимальной «скрещенности». Регистрация интенсивности люминесценции осуществлялась на ФЭУ-39А с базовым напряжением усилительного комплекса 1000-1500 В с выдачей результата на цифровой вольтметр в регистре 2-20 В. Линейность зависимости фототока от интенсивности люминесценции в данном диапазоне измерений и стабильности разряда источника излучения контролировались измерениями флюоресценции эталонных урановых стекол с толщиной 2,3 мм, при этом величина отношения интенсивности флюоресценции этих эталонов в области 530 нм оставалась постоянной изо дня в день. Измерение

Ig-синтезирующей функции лимфоцитов проводили в области 530 нм с площади участка препарата. Помимо суммарной флюоресценции на том же участке препарата измеряли суммарное светорассеивание, используя для этого комбинацию не возбуждающих флюоресценцию светофильтров МС-1 и НС-10. Светорассеивание при выбранных условиях измерений линейно отражает клеточную плотность монослоя, поэтому отношение суммарной флюоресценции к светорассеиванию есть средняя флюоресценция на плоскости монослоя, или величина, отражающая уровень Ig на одну клетку в изучаемой лимфоидной популяции. Учитывая, что сила разряда лампы источника не является строго постоянной величиной и, следовательно, интенсивность флюоресценции может меняться от серии опытов к серии, вводили поправку к величине суммарной флюоресценции, измеряя в каждой серии определений флюоресценции эталонного уранового стекла толщиной 2,3 мм – Фэ. Отсюда среднюю флюоресценцию (Ф) плотности монослоя вычисляли по соотношению: Ф=Ф:С х Фэ. Данное соотношение отражает среднее количество внутриклеточных Ig, связанных с лимфоидной клеткой. Затем, сравнивая уровни Ig в опыте и контроле, выводили показатель СИАЛ по формуле: СИАЛ = (Фопыт : Фконтроль) х 100 усл.ед.

За положительный результат принимали значение СИАЛ, превышающее максимальное значение доверительного интервала у здоровых лиц, по формуле M±σ (где σ – среднее квадратичное отклонение), т.е. значение СИАЛ равное 135 усл.ед. и более.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась по специальным программам с вычислением средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (σ), средней ошибки

Таблица 1. Уровень СИАЛ в обследованных группах

Контингент	n	M±m	Число положительных результатов		
			абс.	%	t p
Контрольная	30	124,2±1,92 (113,9-134,5)	2	6,7	t_1=6,4; p_1<0,001 t_2=3,9; p_2<0,001 t_3=2,8; p_3<0,01 t_4=2,1; p_4<0,05
Больные ОА	46	128,1±2,99	13	28,2	
Больные РеА	33	135,9±4,12**	18	54,5	
Больные АС	36	140,7±4,66**	28	77,8	
Больные РА	63	145,3±4,47***	55	87,3	
Больные СКВ	74	156,8±3,31***	74	100	

Примечание : 1. в скобках доверительный интервал у здоровых лиц по формуле M±σ.
2.*- достоверно, по сравнению со здоровыми лицами (*- p<0,05; **-p<0,01; ***- p<0,001).
3. t_1 и p_1 – разница между показателями при СКВ и ОА; t_2 и p_2 – разница между показателями при СКВ и РеА; t_3 и p_3 – разница между показателями при СКВ и АС; t_4 и p_4 – разница между показателями СКВ и РА.

Таблица 2. Уровни СИАЛ при различных клинических вариантах СКВ

Обследованные подгруппы больных АС	n	M±m	Частота положительных результатов		t; p
			абс.	%	
По степени активности:					
I степень активности	9	145,5±4,09	87	58,3	t_1=2,71; p_1<0,01
II степень активности	28	161,2±4,11	6	75,0	t_2=3,78; p_2<0,001
III степень активности	37	167,8±4,19	15	93,8	t_3=2,37; p_3<0,05
По течению:					t_4=3,44; p_4<0,001
Хроническое	11	148,3±4,31	6	54,6	
Подострое	34	163,1±4,53	10	83,8	
Острое	29	170,2±4,67	12	92,3	

Примечания: t_1 и p_1 – разница между показателями при СКВ I и II степени активности; t_2 и p_2 – разница между показателями при СКВ I и III степени активности; t_3 и p_3 – разница между показателями при СКВ хроническим и подострым течениями болезни; t_4 и p_4 – разница между показателями при СКВ хроническим и острым течениями болезни.

средней арифметической (м), коэффициента достоверности (t), показателя вероятности (p).

Уровень СИАЛ в обследованных группах представлен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, уровень СИАЛ у больных СКВ был достоверно выше, чем у здоровых лиц (t=9,1; p<0,001), больных ОА (t=6,4; p<0,001), больных РеА (t=3,9; p<0,001), больных АС (t=2,8; p<0,01) и больных РА (t=2,1; p<0,05).

Положительный результат СИАЛ (по уровню этого показателя, выходящего за границы доверительного интервала нормы) обнаружен у 100% больных СКВ, у 87,3% больных РА, у 77,8% больных АС, у 54,5% больных РеА, лишь у 28,2% больных ОА и всего лишь у 6,7% здоровых лиц.

Следовательно, наибольшие значения СИАЛ обнаружены у больных СКВ, и в этой группе больных данный феномен был достоверно выше, чем у больных с другими ревматическими заболеваниями (РА, АС, РеА, ОА). При этом максимальная частота обнаружения положительного результата СИАЛ также выявлена при СКВ (гораздо выше по сравнению с РА, АС, РЕ и ОА).

Уровни СИАЛ при различных клинических вариантах СКВ представлены в табл. 2.

Уровень СИАЛ у больных СКВ при II (умеренной) степени активности был достоверно выше (t_1=2,71; p_1<0,01), чем при I (минимальной) степени активности. А при III (выраженной) степени активности показатель СИАЛ был значительно выше (t_2=3,78; p_2<0,001), чем при I степени активности. У больных СКВ с подострым течением болезни по сравнению с хроническим течением заболевания обнаружено достоверное превышение (t_3=2,37; p_3<0,05) значения СИАЛ. А у больных СКВ с острым течением заболевания данный иммунологический феномен оказался значительно выше (t_4=3,44; p_4<0,001), чем у больных с хроническим течением болезни.

Таким образом, у больных СКВ значения СИАЛ зависели от активности патологического процесса и характера течения болезни: при высокой и умеренной степенях активности, остром и подостром течениях болезни были достоверно выше, чем при минимальной степени активности и хроническом течении заболевания.

Вышеприведенные данные о том, что уровень СИАЛ у больных СКВ выше, чем у здоровых лиц и больных ОА, и ниже, чем у больных СКВ и РА, подтверждают соответствие количественных значений иммунных нарушений степени выраженности воспалительного процесса при ревматических заболеваниях, что согласуется с работами других авторов [3, 4, 8–12] и нашими предыдущими работами [5–7].

По нашим данным, иммуноглобулинсинтезирующая активность лимфоцитов коррелирует с наличием и степенью воспалительных изменений, а высокая иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов на фоне дефицита супрессорной функции Т-лимфоцитов свойственна воспалительным ревматическим заболеваниям. Обнаруженное нами при СКВ наличие В-лимфоцитов с высокой иммуноглобулинсинтезирующей активностью, очевидно, лежит в основе продукции последними антител с формированием иммунных комплексов, вызывающих иммунное воспаление при этой болезни. Выявленный высокий уровень СИАЛ у больных СКВ по сравнению со здоровыми лицами и больными ОА, РеА, АС и РА доказывает более высокую активность В-лимфоцитов и других иммунных нарушений при СКВ. С другой стороны, достоверно высокий уровень СИАЛ при высокой (умеренной) степени активности и остром (подостром) течении СКВ по сравнению с минимальной степенью активности и хроническим течением болезни свидетельствует о том, что аутоиммунные нарушения, а именно активация В-лимфоцитов, свойственны тяжелому варианту СКВ с высокой активностью и острым течением болезни.

СИАЛ при СКВ имеет важное клиническое значение, так как данный показатель, возрастая от минимальной степени активности до высокой, позволяет определять не только наличие обострения патологического процесса при СКВ, но и уточнить степень активности болезни.

Другое важное клиническое значение показателя СИАЛ при СКВ заключается в том, что высокий уровень данного иммунологического феномена у больных с тяжелым вариантом (высокой активностью и острым течением) болезни может быть использован в качестве показания для на-

чала агрессивной иммунодепрессивной (анти-В-клеточной) терапии при этом варианте болезни.

Выводы

1. Уровень СИАЛ у больных СКВ был значительно выше, чем у здоровых лиц и больных ОА, РеА, АС и РА.
2. СИАЛ при СКВ зависит от активности и течения болезни: значение показателя СИАЛ при высокой (умеренной) степени активности и остром (подостром) течении болезни достоверно выше, чем при минимальной степени активности и хроническом течении болезни.
3. Определение СИАЛ при СКВ может быть использовано для определения степени активности болезни.
4. Высокий уровень СИАЛ у больных СКВ может быть использован в качестве показания для назначения иммунодепрессивной (анти-В-клеточной) терапии.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Ревматология: Клинические рекомендации. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – С. 274-275.
2. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека // РМЖ. – 2007. – №15. – С. 1-6.
3. Shabgah A.G., Navashenaq J.G., Shabgah O.G. B-cells activation in human inflammatory diseases // Autoimmun. Rev. – 2017. – V.16 (12). – P. 1209–1218.
4. Chen L., Shi H., Yuan J., Bowness P. Position 97 of B-lymphosytes, a residue implicated in pathogenesis of systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – V.76 (3).- P. 593–601.
5. Мамасаидов А.Т., Мурзабаева Г.О., Кулчинова Г.А. Клиническое значение показателя спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов при воспалительных ревматических заболеваниях. // Научно-практическая ревматология. 2003, №2, С. 66.
6. Мамасаидов А.Т. и соавт. Спонтанная пролиферативная активность В-лимфоцитов при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и неспецифическом язвенном колите. //Медицинская иммунология. – 2006. – №4. – С. 557-560.
7. Мамасаидов А.Т., Мамасаидова Г.М., Сакибаев К.Ш. и др. Клиническое значение иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при РА, СКВ и НЯК//Вестник Санкт-Петербургской Медицинской академии. – 2006. – №2. – С. 106-110.
8. Сухих Е.Н., Симонова О.В., Немцов Б.Ф. Клинические особенности серонегативных спондилоартритов//Сборник научных работ «Актуальные проблемы современной ревматологии». – Волгоград, 2002. – С. 113-114.
9. Ларченко Н.Т., Лоранская И.Д., Автондилав Г.Г., Трофимов К.А., Соколов М.А. Значение клинико-морфологических и иммунологических показателей в постановке диагноза и оценке активности процесса// Клин. Медицина. – 1990. – №3. – С. 116-120.
10. Тимофеев В.Т., Шостак Н.А., Логинова Т.К., Мурадянц А.А., Салмаси Ж.М., Потанин А.Ю. Иммунодиагностика раннего РА//Научно-практическая ревматология. – 2003. – №2. – С. 75.
11. Порядин Г.В., Семёнова Л.Ю., Казимирский А.Н., Просвиров Е.Ю., Кельцева М.В. Характеристика субпопуляций лимфоцитов и активационных процессов в иммунной системе больных ранним ревматоидным артритом //Научно-практическая ревматология. – 2002. – №4. – С. 22-25.
12. Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Попкова Т.В. и др. Взаимосвязь FoxP3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем антител при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4): 360-7.

DOI: 10.24353/QR.2022.21.52.007

Оценка статуса витамина D у населения Кыргызстана

А.А. Асанбаева, О.В. Лобанченко, Н.Н. Бримкулов
Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Аннотация. Дефицит витамина 25(OH)D является мировой проблемой здравоохранения, от которой страдают более миллиарда человек.
Целью данного исследование является изучение уровня сывороточного 25(OH)D у взрослого населения Кыргызской Республики.
Материал и методы. Одномоментное исследование распространенности дефицита кальцидиола среди взрослого населения Кыргызстана.
Результаты. Оптимальные уровни выявлены всего у 26,66 % обследованных, недостаточность в 29,6% случаев, а дефицит – в 43,7 %.
Выводы. Выявлена высокая распространенность дефицита витамина D среди коренного населения Кыргызстана повсеместно.
Ключевые слова: дефицит витамина D, распространенность, Кыргызстан.

Для цитирования:
А.А. Асанбаева, О.В. Лобанченко, Н.Н. Бримкулов. Оценка статуса витамина D у населения Кыргызстана. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):41-43

Assessment of vitamin D status in Kyrgyz population

Asanbaeva Anara A., Lobanchenko Olga V., Brimkulov Nurlan N.
Kyrgyz State Medical Academy named after I.K.Akhunbaev: ul.Akhunbaeva 92, Bishkek, 720020, Kyrgyzstan

Abstract. Vitamin 25(OH) D deficiency is a global health problem that affects more than a billion people worldwide. The purpose of this research is to reveal the level of serum 25 (OH) D in the adult population of the Kyrgyz Republic.
Material and methods. Cross-sectional study of the prevalence of calcidiol deficiency among the adult population of Kyrgyzstan.
Results. Optimal levels were found only in 26.66% of the examined, insufficiency in 29.6 % of cases, and deficiency in 43.7 %. Findings. A high prevalence of vitamin D deficiency among the indigenous population of Kyrgyzstan was found.
Key words: vitamin D deficiency, prevalence, Kyrgyzstan.

Сведения об авторах:
Асанбаева Анара Абдимиталиповна – аспирант кафедры семейной медицины последипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, тел.:(996)755805666, e-mail: anaram08@mail.ru
Лобанченко Ольга Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, тел.: (996)772232563, e-mail:olga_lobanchenko@mail.ru
ORCID ID: 0000-0002-8031-9083
Бримкулов Нурлан Нургазиевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины последипломного обучения Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева, тел.: (996)559957777, e-mail: brimkulov@list.ru.
ORCID ID: 0000-0002-7821-7133

Введение

Мировая статистика свидетельствует о широкой распространенности дефицита витамина D, принимающей масштаб «глобальной, немой, неинфекционной пандемии». По всему миру более половины населения имеют низкий статус витамина D [1, 2]. Последствия дефицита витамина D нельзя недооценивать. На сегодняшний день доказана связь дефицита витамина D с множеством острых и хронических состояний, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Содержание 25(OH) D в сыворотке крови в значительной степени связано с влиянием широты и солнечной активностью, однако оно сохраняется низким даже в странах с обильным солнечным светом, в том числе в Европе, а также в регионах Ближнего Востока и Северной Африки. Даже регулярное нахождение под солнечными лучами, включая летние месяцы, не гарантирует того, что в организме будет достигнута достаточная концентрация витамина D [3, 4].

В России по результатам проведенного многоцентрового исследования у 60-80% трудоспособного населения (в разных регионах) установлены недостаточность и дефицит витамина D [5, 6]. Результаты определения обеспеченности витамином D у 5527 пациентов госпиталя в Индии обнаружили дефицит и недостаточность витамина D у 59,4 % и 77,3 % больных [9]. Стоит отметить, что в северных странах (Финляндия, Норвегия) средний уровень кальцидиола выше, чем в южных (Италия, Турция, Саудовская Аравия), это позволяет пересмотреть значимость сезона года и широты проживания для синтеза витамина D [7, 8].

Однако даже в Кыргызстане, где уровень солнечных часов достигает до 2900 в год, исследования у детей дошкольного возраста (от 0 до 7 лет), проведенные в 2018-2019 гг., выявили почти у половины из них (52 %) низкий уровень содержания витамина D [10]. Что и делает актуальным изучение его содержания в старшей возрастной группе населения Кыргызской Республики.

Целью нашего исследования явилось изучение содержания уровня сывороточного 25(OH)D у жителей Кыргызстана старше 18 лет для оценки распространенности его недостаточности и дефицита.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Одномоментное (поперечное) исследование распространенности дефицита витамина D у жителей Кыргызстана. Обследовано 649 лиц старше 18 лет, из них 447 женщин и 202 мужчины. Критерием исключения были прием витамина D в любой форме последние 6 месяцев, наличие любых хронических заболеваний, которые могли привести к развитию витамин D-дефицитных состояний. Набор участников исследования осуществлялся в период с ноября 2020 г. по март 2021 г. – в период наименьшей инсоляции.

У участников исследования определялся уровень 25(OH)D в сывороточной крови ИФА методом в утренние часы (с 8 до 11 ч). Оценка показателей уровня 25(OH)D проводилась согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2016): оптимальной концентрацией витамина D в крови взрослого человека считается 30-100 нг/мл, недостаточностью 20-30 нг/мл, дефицитом – менее 20 нг/мл.

Таблица 1. Гендерные показатели по уровню витамина 25(OH)D (нг/мл)

Показатели	Всего	Мужчины	Женщины
По республике	N=649	202 (31%)	447 (69%)
Средние показатели 25(OH)D	26,56	28,52	25,68
Оптимальный уровень (≥30)	173 (26,6%)	60 (34,6%)	113 (65,3%)
Недостаточность (20-29)	192 (29,6%)	78 (40,6%)	114 (59,3%)
Дефицит (<20)	284 (43,7%)	64 (22,5%)	220 (77,4%)
Вариации Max Min	 182 нг/мл 3,1 нг/мл	 182 нг/мл 9,23 нг/мл	 152 нг/мл 3,1 нг/мл

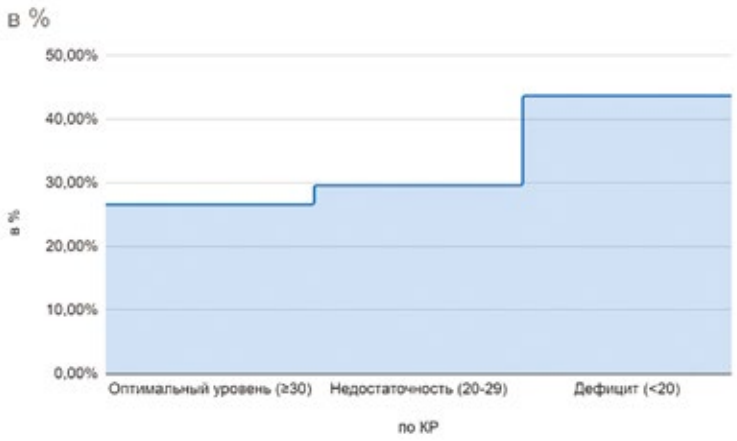


Рисунок 1. Средние уровни сывороточного 25(OH)D (нг/мл) по КР

Результаты

Было обследовано 649 человек по всем регионам Кыргызстана, за исключением Баткенской области. 69% обследуемых составили женщины и 31% мужчины. Вариация сывороточной 25(OH)D составила от 3,1 нг/мл до 182 нг/мл. Средние показатели 25(OH)D в группах с нормальным уровнем, недостаточностью и дефицитом витамина D составили 47,43; 24,26 и 15,40 нг/мл соответственно. Уровни 25(OH)D среди мужчин и женщин имели некоторые различия. Отмечено, что у лиц женского пола дефицит витамина D был выше, чем у мужчин (табл. 1).

Таким образом, по Кыргызской Республике нормальные значения 25(OH)D выявлены всего у 26,6 %, в то время как недостаточность зарегистрирована у 19,6 %, а дефицит – у 43,7 % (рис. 1).

Участники исследования были распределены на четыре категории согласно классификации ВОЗ (табл. 2). Средний возраст составил 51,1 лет. 36 % обследуемых составили лица молодого возраста, 30 % средний возраст, 29 % пожилого и всего лишь 5,2 % старческого возраста.

Стоит отметить, что всего лишь 5,2 % от всех обследуемых составили лица старческого возраста, что может отрицательно повлиять на достоверность данных.

При изучении зависимости витамина D от возраста отмечается тенденция к снижению уровня витамина 25(OH)Д от молодого возраста к старческому с нижних границ оптимального уровня 30,46 нг/мл до нижних границ недостаточности 21,49 нг/мл (рис. 2).

В исследование включены жители г. Бишкека, Чуйской, Нарынской, Иссык-Кульской, Таласской, Жалал-Абадской и Ошской областей. Баткенская область была исключена из-за отсутствия среди

обследуемых лиц, отвечающих критериям включения. Таким образом, доля участников по г. Бишкеку составила 55,6%, наименьшее количество обследуемых было зарегистрировано в Таласской области, всего 4% (табл. 3).

В трех областях превалирует дефицит 25(OH)D выше 50%: Таласская – 54% Нарынская – 60%, Жалал-Абадская – 63%. Самые оптимальные уровни отмечены в г. Бишкеке – 31% и Чуйской области – 28% (рис. 3).

Выводы

Оптимальный уровень витамина D обнаружен только у 26,6 % обследованных. Среди взрослого населения Кыргызстана дефицит витамина D и его недостаточность встречаются в 73,4 % случаев. Дефицит витамина D чаще обнаружен у женщин. Отмечается снижение уровня витамина D с возрастом. Анализируя результаты данного исследования, можно сделать вывод о широкой распространенности D-дефицита среди всех возрастных групп – как среди мужчин, так и среди женщин, несмотря на месторасположение, продолжительность солнечного сияния до 2900 часов в год.

Таким образом, изучение распространенности дефицита сывороточного 25 (OH)D является очень актуальной проблемой. Следующие исследования будут направлены на изучение особенностей питания, образа жизни, а также продолжительности проживания в том или ином регионе.

Заключение

Полученные результаты позволяют утверждать, средний показатель сывороточного 25(OH)D среди взрослого населения Кыргызстана не достигает оптимальных цифр. Также обосновывают необходимость разработки профилактических мер, а также своевременной диагностики и адекватного лечения витамин D-дефицитных состояний, что должно найти отражение в клинических рекомендациях для первичного уровня здравоохранения.

Список литературы находится в редакции

Таблица 2.

Возраст	Количество обследованных	Средний возраст/лет	Средний уровень 25(OH)D
Всего	649	51,1	26,56
18-44	235 (36%)	33,8	30,46
45-59	196 (30%)	52,44	24,86
60-74	187 (29%)	66	24,37
75 и старше	34 (5,2%)	80	21,49

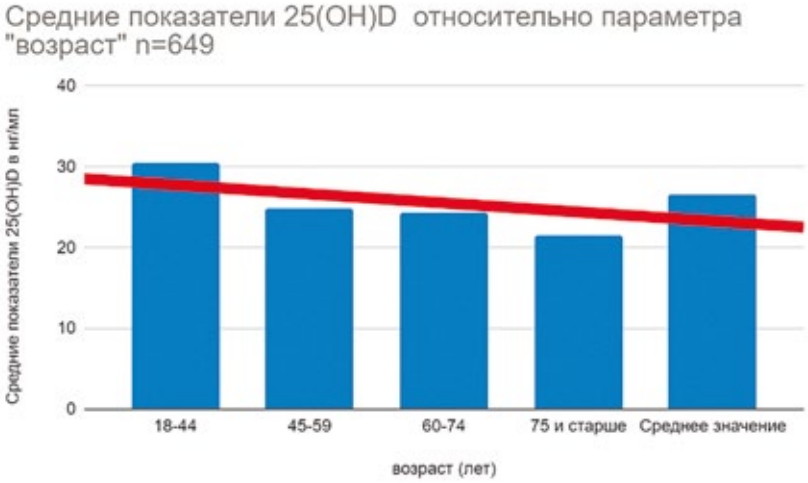


Рисунок 2. Распределение средних показателей витамина D (нг/мл) в различных возрастных группах

Таблица 3.

По областям	Количество обследуемых лиц
г. Бишкек	361 (55,6%)
Чуйская	71 (10,93%)
Нарынская	47 (7,24%)
Иссык-Кульская	48 (7,39%)
Таласская	26 (4%0)
Ошская	51 (7,85%)
Жалал-Абадская	41 (6,31%)



Рисунок 3. Средние показатели 25(OH)D в нг/мл по областям КР

УДК:616.72-003.8-092-08 DOI:10.24353/QR.2022.86.25.008

Влияние компонентов метаболического синдрома на течение остеоартрита

Н.А. Рамазанова, Х.Т. Мирахмедова, Н.А. Дадабаева
Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Для цитирования: Н.А. Рамазанова, Х.Т. Мирахмедова, Н.А. Дадабаева. Влияние компонентов метаболического синдрома на течение остеоартрита. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):44-49

Аннотация. Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов, которое поражает 10-15% населения земного шара, и одной из причин частых инвалидизаций [1]. Причины ОА в целом до сих пор полностью не изучены, наиболее важным является высокий индекс массы тела (ИМТ), наряду с постоянным увеличением доли людей, занятых малоподвижными профессиями. На основании полученных результатов было доказано, что раннее выявления метаболических нарушений у больных ОА и комплексное лечение в зависимости от выявленных нарушений способствует снижению прогрессирования заболевания и повышению эффективности лечения.

Ключевые слова: остеоартроз, метаболический синдром, цитокины, адипокины.

Метаболикалық синдром компоненттерінің остеоартрит барлығына әсері

Н.А. Рамазанова (PhD), Х.Т. Мирахмедова (MD), Н.А. Дадабаева (C.M.S.)
Ташкент медицина академиясы

Аннотация. Остеоартрит (ОА) – әлем халқының 10-15% зардап шегетін және жиі мүгедектіктің себептерінің бірі болып табылатын ең көп таралған буын ауруы [1]. Жалпы ОА себептері әлі толық түсінілмеген, ең бастысы – жоғары дене салмағының индексі (BMI), сонымен қатар отырықшы кәсіптерде жұмыс істейтін адамдар үлесінің тұрақты өсуі. Алынған нәтижелер негізінде ОА бар науқастарда метаболикалық бұзылыстарды ерте анықтау және анықталған бұзылыстарға байланысты кешенді емдеу аурудың асқынуын азайтуға және емдеудің тиімділігін арттыруға көмектесетіні дәлелденді.

Түйін сөздер: остеоартрит, метаболикалық синдром, цитокиндер, адипокиндер.

Influence of the components of the metabolic syndrome on the course of osteoarthritis Tashkent

N.A.Ramazanova (PhD), H.T.Mirakhmedova (MD), N.A.Dadabaeva (C.M.S.)
Medical Academy

Annotation. Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease affecting 10-15% of the world population and is one of the causes of common disabilities [1]. The causes of OA in general are still investigate at the end, the most important being a high body mass index (BMI) together with a steady increase in the proportion of people employed in sedentary jobs. Based on the results obtained, it was proved that early detection of metabolic disorders in patients with OA and complex treatment, depending on the identified disorders, help slow the progression of the disease and increase the effectiveness of treatment.

Key words: osteoarthritis, metabolic syndrome, cytokines, adipokines.

Сведения об авторе: Рамазанова Нигора Асроровна, (PhD) докторант кафедры пропедевтики внутренних болезней №1, нефрологии и гемодиализа Ташкентской медицинской академии. e-mail: leoness555@mail.ru тел: +99897751655. г. Ташкент, Алмазарский р. К/к 2/5, 6-25;

Введение

Остеоартрит (ОА) – многофакторное, гетерогенное заболевание, в патогенезе которого участвует множество причинных факторов. Одним из основных факторов риска развития более быстрого прогрессирования и тяжести течения ОА является наличие метаболического синдрома (МС) и кумулятивный эффект различных компонентов синдрома сочетается с независимым действием каждого отдельного компонента (диабет, дислипидемия и/или гипертония). Термин МС включает в себя комплекс гормональных и метаболических нарушений.

С увеличением возраста населения и ожирения ожидается рост заболеваемости

ОА. Ожирение увеличивает механическую нагрузку на суставной хрящ, что приводит к его деградации и дегенерации [2]. Резкое увеличение, приблизительное удвоение распространенности ОА за последние несколько лет поднимает вопрос о том, какими могут быть дополнительные факторы риска. Было показано, что одним из факторов риска являющий эпидемией нынешнего населения, это отсутствие физической активности, которое также имеется среди факторов МС. Менее активные люди, которые меньше нагружают суставы, имеют более тонкий хрящ с более низким содержанием протеогликана, а также и более слабые мышцы, отвечающие за защиту суставов.

С выявлением различных растворимых воспалительных медиаторов, таких как цитокины, хемокины, адипокины и липтины, связанные как со структурными изменениями, так и симптоматикой заболевания, большое значение отводится роли воспаления при ОА [3]. Хроническое воспаление, которое усугубляется недостаточной физической активностью и чрезмерным ожирением, может еще больше усилить и ускорить вызванное ими повреждение тканей сустава, а также непосредственно влиять на патогенез ОА.

Все это позволило предположить, что причина развития болезни не только механическая, но и системная и связана с жировой тканью. Возможно, предложенная модель поможет разъяснить роль адипокинов, в том числе лептина, в этом процессе.

Исследования последних десятилетий продемонстрировали, что жировая ткань весьма активна в метаболическом аспекте, а также продуцирует множество гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов, хемокинов, которые действуют на местном и системном уровне, т.е. пара- и эндокринно. Продуцируемые в жировой ткани регуляторные субстанции получили общее название – адипокины [4].

Жировая ткань считается метаболически активным эндокринным органом, который секретирует воспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α) и адипокины (лептин, адипонектин, резистин, висфатин). Увеличение белой жировой ткани при ожирении способствует повышению воспаления путем высвобождения как цитокинов, так и провоспалительных адипокинов, таких как лептин и висфатин, которые связаны с ОА. Последние данные показывают, что адипокины, вырабатываемые белой жировой тканью, могут обеспечивать механистическую связь между ожирением и ОА, что объясняет высокую распространенность ОА среди людей с ожирением и избыточным весом [5].

Лептин – один из основных адипокинов, участвующих в метаболических процессах при ОА и его содержание напрямую связано с количеством жира в организме. Продукция лептина регулируется приемом пищи и гормонами, а также медиаторами воспаления, такими как ФНОα, ИЛ-1, ИЛ-6. Воспалительный процесс усиливает синтез лептина, в то время как голод и ограничение потребления животных жиров снижают его концентрацию. Также он контролирует метаболизм глюкозы и липидов путем связывания с лептиновым рецептором. При ОА наблюдаются высокие уровни лептина. Лептин способен увеличивать катаболические процессы в хряще и повышать синтез провоспалительных медиаторов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и др.) в разных тканях сустава, поддерживая низкоинтенсивное воспаление. Недавние исследования показали, что лептин способен вызывать синтез матриксных металлопротеиназ, участвующих в повреждении хряща при ОА [6].

Адипонектин – это цитокин, секретируемый адипоцитами, который играет роль в гомеостазе глюкозы и липидов. Уровни адипонектина в плазме отрицательно коррелируют с ИМТ, низкие у людей с ожирением и увеличиваются с потерей веса [7].

Исследование Honsawek et al. показало повышенные уровни адипонектина в плазме у больных с ОА II степени по K&L по сравнению с контрольной группой, но пониженные уровни у больных с ОА IV степени по K&L. Более того, сообщалось, что у пациентов с высоким уровнем адипонектина был снижен риск прогрессирования ОА кисти, что также позволяет предположить, что этот адипокин может быть защитным гормоном против повреждения хряща [8]. Роль адипонектина в патофизиологии ОА еще предстоит выяснить.

Группа воспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) является наиболее важной группой молекул, участвующих в патогенезе ОА. Они в наибольшей степени от-

ветственны за потерю метаболического гомеостаза тканей, образующих суставы, путем содействия катаболическим и деструктивным процессам.

Несколько исследований in vitro показали, что ИЛ-1 и ИЛ-6 стимулируют выработку таких медиаторов, как простагландин Е(2), оксид азота, цитокины, хемокины и молекул адгезии, которые участвуют при воспалении суставов. Кроме того, ИЛ-1 стимулирует синтез и активность матричной металлопротеиназы и других ферментов, участвующих в разрушении хряща при ОА и РА (19). Уровнь IL-6 в синовиальной жидкости коррелирует с ИМТ, возрастом или тяжестью ОА. У женщин с ОА тазобедренного сустава уровень IL-6 в сыворотке крови был положительно связан с жировой тканью бедра, но не с остеофитами. IL-6, продуцируемый жировой тканью, составляет примерно треть циркулирующего IL-6 и тесно связан с увеличением ожирения [9].

Таким образом, изучение ОА, связанного с МС, дает лучше понять роль метаболических нарушений в развитии и усугублении течения ОА, кроме того, может стать возможным использование адипокинов в качестве биомаркеров для отслеживания прогрессирования заболевания и эффективности терапевтических вмешательств.

Цель: изучить частоту встречаемости и особенность течения остеоартрита на фоне метаболического синдрома.

Материалы и методы

Клинические исследования больных ОА проведены в отделении ревматологии и РРЦ СКАЛ 1 клиники Ташкентской Медицинской Академии за период 2019-2021 гг. Нами обследовано 166 больных остеоартрозом (ОА) крупных суставов, женщин 142(86%), мужчин 24(14%) в возрасте от 38 до 78 лет. Средний возраст больных составил 58,2±8,53 года.

Метаболический синдром выявлен у 68% больных. В зависимости от частоты встречаемости МС больные ОА были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=53) – без метаболического синдрома 2-я – (n=113) с метаболическим синдромом.

Были проведены клинические (расспрос, осмотр, функциональные пробы), лабораторные (общеклинические, биохимические, показатели липидного, углеводного обмена), иммунологические (цитокины) и инструментальные методы (рентгенография, МРТ) исследования. Всем больным проводилась рентгенография коленных суставов с последующей оценкой изменений по критериям Келлгрена-Лоуренса.

Измерение выраженности боли и других симптомов ОА, нарушения функции суставов, качества жизни проводились по шкалам WOMAC и HAQ, также по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, мм) боли и здоровья.

Диагноз ОА ставился на основании классификационных критериев Американской коллегии ревматологов ACR (1991). Наличие метаболического синдрома определяли на основе критериев, разработанных с участием Международной диабетической федерации (IDF), Национального института сердца, легких и крови США (NHLBI), Американской кардиологической ассоциации (AHA), Всемирной кардиологической федерации (WHF), Международного общества по изучению атеросклероза (IAS) и Международной ассоциации по изучению ожирения (IASO), экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2009).

Обработка данных проводилась с помощью методов описательной статистики, для сравнения групп использовался критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Почти все показатели превалировали среди групп больных ОА с МС по сравнению с группой без МС. Чаще всего в обеих группах больных отмечалось билатеральное поражение (72%) и продолжительность заболевания больше 2 лет (81%). Характер боли в основном был механический (86%) в обеих группах больных. Наличие утренней скованности продолжительностью до 30 мин было у большинства больных (88%) в обеих группах. Крепитация суставов была характерна для многих больных (76%), тогда как припухлость (31%) и деформация (29%) каждый в отдельности наблюдались у 1/3 больных с ОА.

Распределение больных ОА по полу и антропометрическим данным представлено в табл. 1.

Таблица 1. Антропометрические параметры больных ОА

Показатели	ОА (n=53)		ОА+МС (n=113)	
	мужчины (n=8)	женщины (n=45)	мужчины (n=16)	женщины (n=97)
Масса тела, кг	84,67±6,11	72,23±5,78	108±15,52	99,4±10,87*
Рост, см	174,67±2,52	162,77±4,78	168,75±9,4	160,77±5,5
ОТ, см	95,33±2,30	83,77±4,54	122±16,33	113,63±8,03**
ОБ, см	109,67±7,23	101,54±3,95	127,75±12,9	129,7±8,69**
ОТ/ОБ	0.87±0.04	0,83±0,04	0,96±0.07	0,88±0.02
ИМТ, кг/м^2	27,28±2.12	28,13±1,94	38,15±4,18*	38,43±2,96**

Примечания: p – уровень значимости различий средних показателей при сравнении ОА без МС и с МС:
* -p<0,05, **-p<0,01, *** -p<0,001.

Из таблицы видно, что у больных между группами имеется гендерное расположение к женскому полу. У больных второй группы показатели (ОТ, ОБ, ИМТ) одинаково увеличены у обоих полов. Однако достоверных различий показателей (ОТ, ОБ, ИМТ) между группами было только среди женщин (p<0,01). У мужчин достоверных различий между группами было только по ИМТ (p<0,05).

Ожирение играет ключевую роль при метаболическом синдроме. Нормальный ИМТ имели 20(12%) пациентов с ОА, избыточную массу тела 33(20%), ожирение 113(68%). Среди больных ОА превалировало ожирение II степени (36%).

По данным Reijman M. и соавт. [10], при избыточной массе тела (ИМТ более 25 кг/ м^2) отмечается повышение частоты развития ОА коленных суставов, а при ИМТ больше 27,5 кг/м^2 отмечено более быстрое рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов.

Оценка ОТ отражает тип ожирения: ОТ у женщин >80 см и у мужчин >94 см указывает на избыточное количество висцерального жира и является основным критерием МС. Известно 2 типа ожирения: андроидное и гиноидное. При гиноидном (периферическое, глютеофеморальное) типе избыточная жировая ткань сконцентрирована на бедрах и ягодичной области. Андроидное (центральное, висцеро-абдоминальное, туловищное) ожирение характеризуется неравномерным распределением жира с избыточным отложением в верхней половине туловища, на животе и увеличением висцерального жира. Третье, смешанное, объединяет признаки двух типов ожирения.

Среди наших больных с МС (n=113) по типу ожирения преобладал смешанный тип ожирения 73(65%). Также имелись в чистом виде больные с верхним типом ожирения – 16 (14%) и нижним типом ожирения – 24 (21%).

Таблица 2. Показатели объемов и массы жировой ткани у больных ОА

Показатели	ОА (n=53)	ОА+МС (n=113)
ООЖТ, л	19,41±5,02	42,41±7,98*
ОВЖТ, л	0,84±0,65	3,96±0,68**
ОПЖТ, л	18,57±4,5	38,46±7,49*
МЖТ, кг	17,91±4,64	39,15±7,37*
МБЖТ, кг	55,16±3,46	58,09±4,85

Примечания: p – уровень значимости различий средних показателей при сравнении ОА без МС и с МС: * -p<0,05, **-p<0,01, *** -p<0,001.

Для оценки веса человека традиционно используют ИМТ, однако этот параметр не дает адекватного представления о состоянии жировой, костной и мышечной тканях.

Показатели объемов и массы жировой ткани у больных ОА показали, что у больных с МС закономерно больше количество жировой ткани с высокой достоверностью (p<0,01), как подкожной, так и висцеральной. При наличии у больного МС увеличение общего веса наблюдалось за счет массы жировой ткани. Как известно избыточное накопление висцерального жира, независимо от массы тела, ведет к дислипидемии, инсулинорезистентности, АГ, увеличивает риск прогрессирования ОА.

Сочетание или развитие одного из кардиоваскулярных симптомов является еще одной характерной чертой МС. Сравнивая средние показатели уровня систолического и диастолического артериального давления, нами были сделаны выводы, что в группе с МС САД повышался достоверно значимо (p=0,026) по сравнению с группой без МС.

Таблица 3. Оценка боли и физической функции при остеоартрозе

Показатели	ОА (n=53)	ОА+МС (n=113)
Боль по шкале ВАШ (мм) в покое	44±4,83	58±4,79*
Боль по шкале ВАШ (мм) при движении	45±3,54	67±3,54***
WOMAC боль	11,32±2,24	13,88±3,76
WOMAC скованность	5,4±0,98	6,88±0,90
WOMAC функциональная недостаточность	45,75±2,28	56,4±2.69**
WOMAC суммарный	68,61±4,03	83,63±3,51**
HAQ	1,8 ±0,75	2,6±0,57

Примечания: p – уровень значимости различий средних показателей при сравнении ОА без МС и с МС: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Таблица 4. Показатели липидного и углеводного обмена у больных ОА

Показатели	ОАКС (n=53)	ОА + МС (n=113)
Холестерин (ХС), ммоль/л	5,06±0,35	6,3±0,286***
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,72±0,203	4,16±0,122
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,135	0,94±0,091**
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	1,94±0,156	2,6±0,169**
Коэффициент атерогенности (КА)	3,6±0,431	5,7±0,201***
НГН ммоль/л	5,6±0,231	6,2±0,102**
НТГ ммоль/л (через 2 часа)	7,6±0,323	9,45±0,465**

Примечания: p – уровень значимости различий средних показателей при сравнении ОА без МС и с МС: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

Таблица 5. Содержание биомаркеров у больных ОА

Показатели	Контрольная группа (n=10)	ОА (n=16)	ОА + МС (n=34)
Адипонектин	24,66±4,62	15,53±2,95	7,31±2,23**#
Лептин	21,67±9,21	26,49±7,1	27,24±7,6
Интерлейкин-1	21,09±2,61	23,53±6,76	25,53±10,85
Интерлейкин-6	4,51±0,96	6,22±2,25***	7,2±2,74***
СРБ	4,2±1,1	8,6±4,12	12,4±3,22*

Примечания: p – уровень значимости различий средних показателей при сравнении больных ОА без МС и с МС: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001 и при сравнении больных ОА без МС и с МС: # – p<0,05.

Таблица 6. Рентгенологические стадии у больных ОА в зависимости от МС

R-стадии	ОА (n=53)		ОА+МС (n=113)	
	абс.	%	абс.	%
Рентгенологическая стадия I	21	40	23	20
Рентгенологическая стадия II	28	52	70	62
Рентгенологическая стадия III	3	6	11	10
Рентгенологическая стадия IV	1	2	9	8

Нами было изучено влияние МС на клинические показатели ОА. Комплексная оценка боли и физической функции в коленных суставах была изучена через результаты ВАШ, опросник WOMAC, функциональные способности по опроснику HAQ (табл. 3).

Из таблицы следует, что увеличение показателей шкалы ВАШ уровня боли в покое и при движении у пациентов между двумя группами достоверно (p<0,05, p<0,001). По результатам шкалы WOMAC, функциональная недостаточность и суммарный индекс WOMAC достоверно выше (p<0,05) у больных с МС по сравнению с больными без МС.

Нами было изучено влияние МС на лабораторные и инструментальные показатели ОА, ассоциация с активностью заболевания, синовитом, увеличением СОЭ, СРБ. Общий анализ крови и острофазовые показатели являются основой диагностики РЗ и входят во все комплексы обследования.

Для оценки компонентов метаболического синдрома были изучены основные показатели липидного и углеводного обмена у больных ОА с МС и без МС (табл. 4).

Как видно из таблицы, уровень всех показателей был выше у больных с МС по сравнению с больными ОА без МС. Достоверные различия между группами были при липидном обмене среди показателей общего ХС, ЛПВП, ТГ, КА и при углеводном обмене (НГН, НТГ).

Продукты распада хряща и различных цитокинов, которые увеличиваются/уменьшаются в месте воспаления, а также в циркулирующей крови, были идентифицированы как используемые в качестве биомаркеров для обнаружения ранней стадии и прогрессирования ОА [11].

У больных ОАКС по сравнению с контрольной группой достоверно повышались уровни IL-1 и СРБ (p<0,05). Уровень адипонектина достоверно снижался по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Содержание IL-6 и лептина повышалось по сравнению с контрольной группой, но не достоверно (табл. 6).

Больным проводилось комплексное рентгенологическое исследование пораженных суставов.

Как видно из приведенных рентгенологических данных, у больных несколь-

ко чаще выявлялась II R стадия у обеих групп. Хотя у больных ОА с МС проценты были выше по сравнению с группой без МС. Полученные результаты могут говорить о МС как об отягощающем факторе в развитии и прогрессировании ОА.

Появление МРТ коренным образом изменило представление о ОАКС. На сегодняшний день этот метод является высокоинформативным для визуализации и мониторинга течения заболевания. МРТ предполагает осмотр тканей сустава в многоплоскостных срезах высокого разрешения без воздействия рентгеновского излучения [12].

По данным МРТ, превалируют больные II стадией ОАКС, но не так часто, как по данным рентгенографии.

По структурным показателям МРТ у больных ОАКС превалируют частота остеофитов (79%), изменения ровности и четкости хрящей (66%).

Таблица 7. Показатели МРТ по стадиям у больных ОАКС

Показатели	ОАКС (n=43)	
	кол-во	%
I стадия (ранний ОА)	9	22
II стадия (умеренный ОА)	21	48
III стадия (тяжелый ОА)	12	28
VI стадия (исход ОА)	1	2

Таблица 8. Структурные изменения по данным МРТ у больных ОАКС

Показатели	ОАКС (n=43)	
	кол-во	%
Остеофиты	34	79%
Изменения ровности, четкости, однородности хрящей	28	66%
Дегенеративные изменения связочно-сухожильного аппарата	16	37%
Патологические изменения менисков	16	37%
Признаки синовита	15	34%
Киста Бейкера	12	28%
Наличие свободных тел в суставе	11	26%

Выводы

Таким образом, у больных имелись: болевой симптом (данные расспроса и пальпации), метаболический синдром (ожирение, нарушение липидного и углеводного обменов), синовит (данные осмотра, пальпации, МРТ и содержание биомаркеров), органические изменения со стороны хряща и сустава (рентген и МРТ), также снижение функции суставов (показатель шкал WOMAC и HAQ).

Жировая ткань рассматривается как источник противовосполительных цитокинов, которые являются основным фактором развития и прогрессирования ОА. Ожирение также оказывает механическую нагрузку на суставы. Комплексная терапия ОА у этих пациентов обязательно должна включать снижение веса, лечение эндокринных расстройств и противовоспалительную терапию.

Список литературы

1. Уоллес Я. Дж., Уортингтон С., Дэвид Т. и др. Распространенность остеоартрита коленного сустава удвоилась с середины 20-го века PNAS 29 августа 2017 г. 114 (35) 9332-9336;
2. Азамар-Лламас Д., Эрнандес-Молина Г., Рамос-Авалос Б. Вклад адипокинов в патогенез остеоартрита Карбальеда Дж. Медиаторы Воспаление. 2017;2017:5468023. дои: 10.1155/2017/5468023. Epub 2017 Apr 8.PMID: 28490838 Бесплатная статья PMC.
3. Войдасевич П., Лукаш А. Понятовский, Шукевич Д. Роль воспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе остеоартрита. Том 2014. Статья. https://doi.org/10.1155/2014/561459
4. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган. Проблемы Эндокринологии. 2009;55(1):38-43. https://doi.org/10.14341/probl200955138-43.
5. Scotece M, Mobasheri A. Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes. Life Sci. 2015 Nov 1;140:75-8. doi: 10.1016/j.lfs.2015.05.025. Epub 2015 Jun 19.PMID: 26094910
6. Conde J., Scotece M., Gómez R. et. all. Adipokines and Osteoarthritis: Novel Molecules Involved in the Pathogenesis and Progression of Disease. Review Article Volume 2011 https://doi.org/10.1155/2011/203901
7. Thitiya Poonpet and Sittisak Honsawek Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? World J Orthop. 2014 Jul 18; 5(3): 319–327. Published online 2014 Jul 18. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.319
8. T N de Boer 1, W E Van Spil et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage Osteoarthritis Cartilage. 2012 Aug;20(8):846-53. Epub 2012 May 14.

Полный список литературы находится в редакции

УДК 615.036.8
DOI:10.24353/QR.2022.61.75.009
ORCID 0000-0001-6335-7291

Теноксикам при остеоартрите коленных суставов – сравнительное исследование эффективности при различных способах введения

Е.П. Дёмин
Медицинский центр «Тау Сункар Плюс», г. Алматы, Республика Казахстан

Для цитирования: Е.П. Дёмин. Теноксикам при остеоартрите коленных суставов – сравнительное исследование эффективности при различных способах введения. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):50-56

For citation: Dyomin E.P. Tenoxicam for osteoarthritis of the knee joints – a comparative study of the effectiveness of various methods of administration. Rheumatology of Kazakhstan. 2022; 2(6):50-56.

Дәйексөз үшін: Демин Е.П. Тізе буындарының остеоартриті кезіндегі Теноксикам – әртүрлі енгізу әдістерінің тиімділігін салыстырмалы зерттеу . Қазақстан ревматологиясы. 2022; 2(6):50-56.

Аннотация. Остеоартрит коленных суставов является самой частой формой наиболее распространенного воспалительного заболевания суставов малой интенсивности. Нередко эффективность противовоспалительной и обезболивающей терапии пациентов с остеоартритом зависит от выбора необходимого нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП), его переносимости и безопасности, особенно у коморбидных пациентов, нередко зависит от способа и продолжительности его применения. Теноксикам имеет ряд существенных преимуществ среди других НПВП по продолжительности, переносимости и безопасности, что послужило основанием для проведения исследования по оценке его эффективности у 60 пациентов с остеоартритом коленных суставов в зависимости от внутрисуставного (по 20 мг 1 раз за 3 дня – в первый, четвертый, седьмой и десятый день исследования), внутримышечного введения (по 20 мг 1 раз в день – 10 дней подряд) и приема внутрь (по 20 мг 1 раз в день утром после еды в течение 10 дней). Достоверное уменьшение болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале, восстановление функциональной активности по индексу Лекена за краткосрочный 10-дневный курс подтвердили относительную равнозначность и эффективность терапии теноксикамом, лучшую переносимость внутрисуставного и внутримышечного применения по сравнению с его приемом внутрь. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и относительной безопасности теноксикама у пациентов с остеоартритом коленных суставов, возможности применения различных способов его введения для предотвращения нежелательных явлений, осуществления прицельной локальной, более краткосрочной внутрисуставной терапии, по сравнению с пероральным приемом препарата внутрь.
Ключевые слова: остеоартрит, теноксикам, внутрисуставная и внутримышечная инъекция.

Abstract. Osteoarthritis of the knee joints is the most common form of the most common inflammatory joint disease of low intensity. Often, the effectiveness of anti-inflammatory and analgesic therapy in patients with osteoarthritis depends on the choice of the necessary nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), its tolerability and safety, especially in comorbid patients, often depends on the method and duration of its use. Tenoxicam has a number of significant advantages among other NSAIDs in terms of duration, tolerability and safety, which served as the basis for conducting a study to evaluate its effectiveness in 60 patients with osteoarthritis of the knee joints, depending on intra–articular (20 mg – 1 time in 3 days – on the first, fourth, seventh and tenth day of the study), intramuscular administration (20 mg – 1 time a day – 10 days in a row) and oral administration (20 mg 1 time a day in the morning after meals for 10 days). A significant reduction in pain on a visual-analog scale, restoration of functional activity on the Leken index for a short-term 10-days course confirmed the relative equivalence and effectiveness of Tenoxicam therapy, better tolerability of intra-articular and intramuscular use, compared with its ingestion. The results obtained indicate the high efficacy and relative safety of Tenoxicam in patients with osteoarthritis of the knee joints, the possibility of using various methods of its administration to prevent adverse events, the implementation of targeted local, more short-term intra-articular therapy, compared with oral administration of the drug inside.
Key words: osteoarthritis, tenoxicam, intra-articular and intramuscular injection.

Сведения об авторе: Дёмин Евгений Павлович, кандидат медицинских наук, врач-ревматолог, ТОО «Медицинский центр «Тау Сункар Плюс», 050063, Республика Казахстан, г. Алматы, Аксай 4-й микрорайон, 59, тел. раб. +7 (727) 243-09-51, моб.: +7 701 7811700. e-mail: yudjin_d@mail.ru

Аннотациясы: Тізе буындарының остеоартриті – төмен қарқынды буындардың жиі кездесетін қабыну ауруының ең көп таралған түрі. Остеоартритпен ауыратын науқастардың қабынуға қарсы және анальгезиялық терапиясының тиімділігі көбінесе стероид емес қабынуға қарсы препаратты (ҚҚСП) таңдауға, оның төзімділігі мен қауіпсіздігіне, әсіресе коморбидті пациенттерде, оны қолдану әдісі мен ұзақтығына байланысты. Теноксикам ұзақтығы, төзімділігі және қауіпсіздігі бойынша басқа ҚҚСП арасында бірқатар елеулі артықшылықтарға ие, бұл буын ішіндегі остеоартритпен ауыратын 60 пациентте (зерттеудің бірінші, төртінші, жетінші және оныншы күнінде – 3 күнде 20 мг – 1 реттен), бұлшықет ішілік байланысты оның тиімділігін бағалау бойынша зерттеу жүргізу үшін негіз болды. енгізу (20 мг – күніне 1 рет – қатарынан 10 күн) және ішке қабылдау (күніне 1 рет 20 мг – 10 күн тамақтанғаннан кейін). Көрнекі-Аналогты шкала бойынша ауырсыну сезімдерінің сенімді төмендеуі, бойынша функционалдық белсенділіктің қалпына келуі және қысқа мерзімді 10 күндік курс үшін Лекен индексі теноксикам терапиясының салыстырмалы баламалылығы мен тиімділігін, ішке қабылдаумен салыстырғанда буын ішіндегі және бұлшықет ішіндегі қолданудың жақсы төзімділігін растады. Алынған нәтижелер тізе буындарының остеоартриті бар пациенттерде теноксикамның жоғары тиімділігі мен салыстырмалы қауіпсіздігін, жағымсыз құбылыстардың алдын алу үшін оны енгізудің әртүрлі тәсілдерін қолдану мүмкіндігін, препаратты ішке пероральді қабылдаумен салыстырғанда нысаналы жергілікті, неғұрлым қысқа-шұғыл буын ішіндегі терапияны жүзеге асыруды көрсетеді.

Түйін сөздер: остеоартрит, теноксикам, буын ішілік және бұлшықет ішіне енгізу.

Актуальность

Примерно 1,71 млрд человек в мире страдают от нарушений и болезней костно-мышечной системы [1]. Основная доля бремени болезней костно-мышечной системы приходится на люмбаго, от которого страдают 568 млн человек в мире. На втором месте – переломы (436 млн человек в мире), на третьем – остеоартрит (343 млн человек), далее идут прочие травмы (305 млн человек), цервикалгия (222 млн человек), ампутации (175 млн человек) и ревматоидный артрит (14 млн человек) [2]. Остеоартрит (ОА) – наиболее часто встречающаяся форма артрита с малоинтенсивным воспалением и дегенерацией в суставах, а поражение коленных суставов является самой частой его локализацией (до 46%). Начинаясь на молекулярном уровне, вследствие все нарастающего клеточного стресса при ОА процесс захватывает все находящиеся во взаимодействии с конкретным суставом структуры, постепенно вызывая (1) деградацию хряща, (2) ремоделирование субхондральной кости, (3) патологическую репарацию – остефитоз, (4) воспалительные явления и, как следствие, (5) функциональный дефицит сустава с поражением связочного аппарата, субхондральной кости и гипотрофией прилежащих мышц. Постоянная боль свойственна, скорее, развернутому ОА. Для раннего ОА более характерна периодически возникающая боль или боль, беспокоившая пациента большую часть дней любого месяца за прошедший год [3]. Лечение ОА проводится с помощью фармакологических и нефармакологических методов, первичной его целью является купирование боли. В исследовании КОМПАС (Качество Обезболивания по Мнению Пациентов с Артритом и болью в Спине) участвовали 1040 пациентов с различными ревматическими заболеваниями. 46,3% принимали базисные противовоспалительные препараты, 30% – симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), 40,0% – применяли немедикаментозные и народные средства для лечения боли, но подавляющее большинство пациентов (70,6%) принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [4]. Алгоритм ведения пациентов с ОА (ESCEO, 2019) подразумевает использование сначала топических – для наружного применения НПВП, а затем и системного действия, но как можно более короткими курсами для предотвращения развития нежелательных реакций (НР) [5]. На практике же, как правило, системные НПВП подключаются уже сразу при болевом синдроме. Центральный фармакологический эффект НПВП связан с блокадой циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в очаге воспаления или повреждения ткани и снижением синтеза провоспалительных простаглан-

динов (ПГ), прежде всего ПГЕ2, который принимает участие в сенситизации ноцицепторов, аутоиммунных и иммуновоспалительных реакциях, дифференциации и активации остеокластов, выработке цитокинов, факторов роста, продуктов перекисного окисления. НПВП подразделяют на селективные (с-НПВП, или коксибы) и неселективные (н-НПВП). Последние в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ-2, но и структурный аналог этого фермента ЦОГ-1, активность которого играет большую роль в поддержании ряда важных функций организма, в частности устойчивости слизистой оболочки (СО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) к повреждающему действию внешних агрессивных факторов. Этим определяется различие между с-НПВП и н-НПВП по степени негативного влияния на ЖКТ [6].

Одним из н-НПВП, широко применяемым в лечении ОА, является теноксикам, который вошел в клиническую практику в 1982 г. во Франции (Тилкотил). Сегодня в мире имеются еще 83 генерика. Хотя он относится к неселективным ингибиторам ЦОГ-2, соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ-2/ЦОГ-1 для него составляет всего 1,34 (для примера, для индометацина – более 10). Теноксикам отличают более высокая ЦОГ-2-селективность (в структуре содержит «гидрофобный карман», что создает наиболее прочную связь с ЦОГ-2), длительное противовоспалительное и обезболивающее терапевтическое действие. Практически полностью всасывается из ЖКТ, биодоступность его составляет 99%, в плазме он определяется уже через полчаса после приема внутрь, а при (в/м) внутримышечном введении – через 15 мин. Для достижения пиковой концентрации (2,7 мг/л) требуется 2 ч. На 99% связывается с альбумином. Низкая липофильность и значительная гидрофобность делают поступление теноксикама в тканевые среды постепенным и плавным. Максимальная концентрация в синовиальной жидкости достигается через 20 ч. Метаболизм происходит в печени путем глюкоронирования, выводится с мочой и желчью, отличается длительным периодом полужизни – 67 ч (49-81 ч), что определяет его стойкий пролонгированный эффект. Обладает свойствами антиоксиданта, подавляет образование супероксиданионов и окиси азота. García-Oyola E. и соавт. провели многоцентровое проспективное исследование оценки эффективности и переносимости теноксикама с участием 1102 врачей и 4 604 пациентов с различными ревматическими заболеваниями (ОА – 68,98%, ревматоидный артрит (РА) – 15,51%, другое – 15,51%). Теноксикам назначался в дозе 20 мг один раз в день в течение 2-4 недель. Благоприятный клинический ответ был получен у 92,3% пациентов по всем симптомам заболевания. Большая часть пациентов оценила свое состояние после терапии как «значительное улучшение». Исследователи из Канады G. Kraag и соавт. опубликовали данные наблюдательного исследования, в котором участвовали 1809 пациентов с ревматическими заболеваниями (84,3% – с ОА). Всем больным был назначен теноксикам на 4 нед. Согласно полученным результатам, 81,1% больных отметили значительное улучшение, а нежелательные реакции были зафиксированы лишь у 12,6%. В Италии R. Marcolongo и A. Fioravanti сравнили действие теноксикама 20 мг/сут, диклофенака 100 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут у 625 больных с ОА и воспалительным поражением околосуставных мягких тканей. Эффективность теноксикама оказалась равной или превышала лечебное действие препаратов контроля, а количество НР при его использовании составило лишь 7,4% – ниже, чем при использовании других НПВП. O. Nived и соавт. сравнивали теноксикам с напроксеном в течение 6 мес., а B. Lund и соавт. – с пироксикамом в течение 12 мес. «Рекордсменом» по длительности стала работа J. Lalos и соавт., в которой теноксикам с успехом использовался у 20 больных РА в течение 4 лет. F. Perez-Ruiz и соавт. использовали теноксикам 20 мг/сут и ацеклофенак 200 мг/сут в течение 3 мес. у 292 больных РА. Оценка обезболивающего действия обоих препаратов через 2 и 12 нед. показала сходный результат. При этом число осложнений также практически не различалось – они были отмечены у 6,2 и 4,1% больных соответственно. L. Villa Alcázar и соавт. использовали эти два препарата у 273 больных анкилозирующим спондилитом в течение 3 мес. При одинаковом обезболивании общее количество НР оказалось несколько выше на

ацеклофенаке, чем на теноксикаме – у 30,9 и 27,0% больных соответственно [7].

Внутрисуставные инъекции теноксикама при ОА благоприятно воздействуют на сустав (Z. Unlu et al., 2006). Автор исследования пришел к выводу, что лечение ОА с использованием интраартикулярного введения теноксикама является более эффективным, чем пероральная терапия, а также сопровождается меньшим количеством побочных эффектов [8]. M. Erbas и соавт. изучали действие 3 внутрисуставных инъекций теноксикама и его перорального приема у 60 пациентов с ОА. Различия в результатах применения двух методов использования теноксикама не было. Показана высокая эффективность внутрисуставных инъекций теноксикама, сопоставимая с пероральным приемом.

Результаты полученных исследований свидетельствуют, что инъекционная форма теноксикама может быть альтернативой для пациентов, которые не могут принимать препарат перорально. Теноксикам сокращает сроки лечения, способствует более выраженному регрессу болевого синдрома, обеспечивая более длительные периоды ремиссии, что сопоставимо с терапией кортикостероидами [9].

Сегодня крайне важно, чтобы при лечении ОА использовались НПВП с быстрым и продолжительным обезболивающим эффектом, предсказуемый выраженный эффект которых даже при однократном применении сопровождался бы хорошей переносимостью и безопасностью, так как, к сожалению, пациенты с ОА имеют высокую коморбидность, когда «бережное» действие лекарственных препаратов особенно ощутимо.

Цель исследования: оценить эффективность применения теноксикама у пациентов с ОА коленных суставов, используя внутрисуставной, внутримышечный и пероральный пути доставки при краткосрочной терапии.

Задачи исследования: определить влияние теноксикама на болевые проявления и функциональную активность коленных суставов у пациентов с ОА коленных суставов при различных способах доставки препарата за 10-дневный курс терапии, ее переносимость и безопасность, дать рекомендации по применению теноксикама при ОА коленных суставов по использованным схемам терапии.

Материал и методы

Исследование было проведено с помощью ретроспективного анализа и сравнения данных 60 пациентов с воспалительно-дегенеративным ОА коленного сустава, диагностированным клинически и рентгенологически. В исследование были включены 60 пациентов (мужчин 21, женщин 39). Диагноз ОА устанавливался на основе анамнеза, рентгенологических изменений и физикального обследования. Всем пациентам была проведена рентгенография обоих коленных суставов в положении стоя во фронтальной, задней и боковой проекциях. В наблюдение были включены больные с остеоартритом коленного сустава, диагностированным

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОА коленных суставов, взятых в исследование

Параметр	1 группа (в/с), n=20	2 группа (в/м), n=20	3 группа (п/о), n=20	Всего (n=60)
Пол, м/ж	6/14 (30/70%)	7/13 (35/65%)	8/12 (40/60%)	21/39 (35/65%)
Возраст, лет	58,3	57,6	58,1	57,9
Стаж ОА, лет	6,4	6,8	6,7	6,6
I рентген ст.	7 (35%)	5 (25%)	6 (30%)	18 (30%)
II рентген ст.	7 (35%)	8 (40%)	9 (45%)	24 (40%)
III рентген ст.	6 (30%)	7 (35%)	5 (25%)	18 (30%)
УЗИ синовит	8 (40%)	7 (35%)	6 (30%)	21 (35%)
СРБ ≥ 5 мг/л	5 (25%)	4 (20%)	4 (20%)	13 (22%)
Ортез/трость	4 (20%)	5 (25%)	3 (15%)	12 (20%)
Диспепсия	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	3 (5%)
АГ	13 (65%)	12 (60%)	10 (50%)	35 (58%)
СД 2 типа	5 (25%)	6 (30%)	5 (25%)	16 (27%)
Ожирение	8 (40%)	10 (50%)	9 (45%)	27 (45%)

Таблица 2. Опросник для определения индекса Лекена (коленный сустав)

Параметр	Значение	Баллы
1. Боль или дискомфорт в течение ночи	Нет	0
	При движении или в некоторых позах	1
	Без движения	2
2. Продолжительность утренней скованности или боли после подъема	Нет	0
	<15 мин	1
	>=15 мин	2
3. Усиление боли в положении стоя в течение 30 минут	Нет	0
	Да	1
4. Боль при ходьбе	Нет	0
	При прохождении определенного расстояния	1
	В начале движения	2
5. Боль в положении сидя после 2 часов	Нет	0
	Да	1
6. Ограничение дистанции ходьбы	Нет	0
	Больше 1 км, но с трудом	1
	Около 1 км (около 15 мин)	2
	Около 500-900 м (8-15 мин)	3
	300-500 м	4
	100-300 м	5
	Меньше 100 м	6
7. Потребность во вспомогательных средствах	Нет	0
	1 трость или костыль	1
	2 трости или костыля	2
8. Возможность подъема на один лестничный пролет вверх	Легко	0
	С некоторыми трудностями	0,5
	С умеренным трудом	1
	С выраженным трудом	1,5
	Нет	2
9. Возможность спуска на один лестничный пролет вниз	Легко	0
	С некоторыми трудностями	0,5
	С умеренным трудом	1
	С выраженным трудом	1,5
	Нет	2
10. Возможность сидения на корточках или на коленях	Легко	0
	С некоторыми трудностями	0,5
	С умеренным трудом	1
	С выраженным трудом	1,5
	Нет	2
11. Ходьба по пересеченной местности	Легко	0
	С некоторыми трудностями	0,5
	С умеренным трудом	1
	С выраженным трудом	1,5
	Нет	2
Интерпретация полученных результатов		
Сумма баллов	Степень тяжести	
0	Отсутствует	
1-4	Легкая	
5-7	Средняя	
8-10	Тяжелая	
11-13	Очень тяжелая	
>=14	Чрезвычайно тяжелая	

согласно критериям Американского общества ревматизма, без существенных отклонений в результатах лабораторных анализов (иногда увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ)) и с рентгенологической стадией артрита от I до III по классификации Келлгрена-Лоуренса. Пациенты (n=20) первой группы получали 20 мг теноксикама интраартикулярно 1 раз в 3 дня (в первый, четвертый, седьмой и десятый день) на протяжении 10 дней исследования, больные (n=20) второй группы – 20 мг теноксикама 1 раз в сутки внутримышечно на протяжении 10 дней, пациенты (n=20) третьей группы – 20 мг теноксикама 1 раз в сутки перорально после еды на протяжении 10 дней. Проводили ежедневные занятия лечебной физкультуры по 30 минут, включая упражнения и растяжку для улучшения объема движений в пораженном суставе (табл. 1).

Клиническая оценка состояния пациентов проводилась до лечения и через 10 дней после курса терапии. Выраженность боли определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; 0 – боль отсутствует, 10 – очень интенсивная боль). Статус боли, функциональные способности в суставах пациентов оценивались в соответствии с индексом Лекена – опросник, который пациент может заполнять и самостоятельно, вопросы разделены на три группы: боль и скованность (5 вопросов), дистанция ходьбы без боли (2 вопроса) и повседневная функциональная активность (4 вопроса), максимальная сумма баллов – 24 [10] (табл. 2). Жалобы пациентов, ассоциированные с изменениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (боль в эпигастрии, тошнота, изжога, понос или запор), тщательно регистрировались и учитывались при оценке переносимости препарата. Данные считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Основные результаты и обсуждение

По сравнению с результатами до лечения в обеих группах наблюдалось значительное улучшение показателей ВАШ, индекса Лекена (боль, физическая активность, ощущение скованности в коленном суставе) через 10 дней после курса лечения (p<0,001). Как внутрисуставное, так и внутримышечное и пероральное применение теноксикама на протяжении 10 дней обеспечили статистически достоверное улучшение состояния пациентов, что подтверждалось значениями ВАШ, индекса Лекена. Прироста числа пациентов с АГ и гипергликемией не выявлено, а нежелательные реакции (НР) со стороны пищеварительной системы (диспепсия) в 4 раза чаще возникали в группе перорального приема (у 4 (20%) пациентов из 20 против 1 (5%) из 20 участников группы интраартикулярного и 2 (10%) из 20 внутримышечного введения препарата) (табл. 3).

Через 10 дней терапии теноксикамом отмечено максимальное снижение боли по ВАШ на 58 % при внутрисуставном введении и минимальное – на 51% при пероральном приеме, увеличение подвижности сустава (по индексу Лекена) на 42 % отмечено при парентеральном (и внутрисуставном, и внутримышечном) введении и на 38 % – при пероральном, что сопровождалось достоверным (по данным УЗИ) регрессом синовита в среднем на 71 %.

На протяжении последних нескольких лет интраартикулярное введение медикаментов стало особенно актуальным. Используется внутрисуставное введение НПВП, кортикостероидов, местных анестетиков и препаратов гиалуроновой кислоты [11]. Введение в сустав гиалуроновой кислоты является достаточно дорогостоящим, а терапия кортикостероидами неприемлема для частого использования, при этом внутрисуставные инъекции теноксикама можно рассматривать как метод с доступной стоимостью и небольшим количеством побочных эффектов. Выбор НПВП крайне важен для пациентов с сопутствующей патологией. Применение селективных ингибиторов ЦОГ2 противопоказано у пациентов с некомпенсированной сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, инсультом в анамнезе. А у лиц, страдающих ОА с кардиоваскулярными факторами риска, такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение (European Medicine Agency, 2011; ESCEO, 2019), необходимо применять минимальную эффективную дозу НПВП на протяжении как можно более короткого периода [5]. Внутрисуставное применение теноксикама у пациентов с ОА коленных суставов – относительно легкая манипуляция, сопровождается выраженным хондропротекторным и обезболивающим действием. Известно, что теноксикам не влияет на метаболизм простагландинов в хрящевой ткани и уменьшает потерю гликозаминогликанов хрящом [12].

Введение теноксикама в коленный сустав является хорошей альтернативой для пациентов с наличием факторов гастроинтестинального риска, нуждающихся в длительном применении НПВП. У лиц, которым предстоит артроскопическое хирургическое вмешательство, интраартикулярное применение теноксикама обеспечивает необходимую постоперационную аналгезию. Ряд хирургов-ортопедов используют внутрисуставное введение теноксикама в

Таблица 3. Динамика клинических параметров у пациентов с ОА коленных суставов в процессе 10-дневного лечения теноксикамом в зависимости от пути введения препарата

Параметр	1 группа (в/с) n=20		2 группа (в/м) n=20		3 группа (п/о) n=20		Всего (n=60)	
	в начале	ч/з 10 дней	в начале	ч/з 10 дней	в начале	ч/з 10 дней	в начале	ч/з 10 дней
ВАШ, балл	7,2	3,0 (-58%)	6,9	3,0 (-57%)	7,0	3,4 (-51%)	7,0	3,1 (-56%)
Индекс Лекена, балл	6,9	4,0 (-42%)	7,1	4,1 (-42%)	6,8	4,2 (-38%)	6,9	4,1 (-41%)
УЗИ синовит	8 (40%)	2 (10%)= (-75%)	7 (35%)	2 (10%)= (-71%)	6 (30%)	2 (10%)= (-67%)	21 (35%)	6 (10%)= (-71%)
Диспепсия	1 (5%)	1 (5%)= (+0%)	1 (5%)	2 (10%)= (+100%)	1 (5%)	4 (20%)= (+300%)	3 (5%)	7 (12%)= (+133%)

комбинации с опиоидами и местными анестетиками для обезболивания при артроскопических операциях на суставах. Есть данные, подтвержденные серией рандомизированных клинических исследований, что такое применение теноксикама приводит к значительному снижению послеоперационной боли [13-16].

Лечение путем внутрисуставного введения теноксикама может быть предпочтительнее пероральной терапии НПВП, особенно у пациентов, которые не могут принимать лекарство в достаточной дозе в связи с системными, в частности, гастроинтестинальными побочными эффектами.

Выводы

1. Теноксикам – универсальный неселективный НПВП можно применять как для купирования острой боли, так и для продолжительного лечения хронических ревматических заболеваний, включая ОА. Он удобен в использовании (однократный прием в сутки), имеет разные лекарственные формы, может использоваться для внутрисуставного, внутримышечного введения и приема внутрь [17], отличается длительным периодом полужизни – 67 ч (49–81 ч), что определяет стойкий пролонгированный эффект, а низкая липофильность – постепенное и плавное поступление в ткани.

2. При внутрисуставном введении теноксикам оказывает максимальный обезболивающий эффект, по сравнению с внутримышечным и пероральным применением (уменьшение боли по ВАШ на 58%, 57% и 51% соответственно), максимальным регрессом синовита (по данным УЗИ на 75%, 71% и 67% соответственно), что сопровождается увеличением подвижности сустава (по индексу Лекена – улучшение в среднем на 41%) при краткосрочном приеме (10 дней) у пациентов с ОА коленных суставов.

3. Теноксикам хорошо переносится, в том числе пациентами с ОА и высокой коморбидностью, нежелательные реакции в виде диспепсии отмечены лишь у 12% пациентов, преимущественно принимавших его внутрь. Внутрисуставное введение теноксикама может быть предпочтительнее пероральной терапии, особенно у пациентов с высоким гастроинтестинальным риском осложнений НПВП-терапии.

Заключение

Теноксикам более эффективен и менее безопасен при внутрисуставном (1 раз в 3 дня) и внутримышечном введении (ежедневно) по сравнению с пероральным приемом в адекватных равных терапевтических дозах по 20 мг при краткосрочном 10-дневном курсе терапии у пациентов с ОА коленных суставов по степени уменьшения боли и улучшению функциональной активности (ВАШ, индекс Лекена), регрессу синовита при контрольном ультразвуковом исследовании коленных суставов, в том числе с высокой коморбидностью.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор статьи непосредственно проводил исследование и составил представленную концепцию рукописи. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Препарат теноксикам приобретался пациентами самостоятельно в аптечной розничной сети по назначению автора исследования.

Список литературы

1. Бюллетень ВОЗ от 08.02.2021 – Заболевания опорно-двигательного аппарата. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions [WHO Bulletin of 08.02.2021 – Diseases of the musculoskeletal system. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/musculoskeletal-conditions].
2. Cieza A., Causey K., Kamenov K., Hanson S. W., Chatterji S., & Vos T. (2020). Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. // The Lancet, 396(10267), 2006-2017.
3. Алексеева Л.И., Телышев К.А. Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики. // Современная ревматология. 2020;14(3):140–145. [Alekseeva LI, Telyshev KA. Early osteoarthritis: development of diagnostic criteria. // Modern rheumatology. 2020;14(3):140–145. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-140-145 (In Russ.)].

Полный список литературы находится в редакции

УДК: 616-018:575.113.1:616-002.525 DOI:10.24353/QR.2022.13.57.010

Клинико-генетические особенности болезни Бехчета (ББ) в северном регионе Казахстана

К.К. Карина, Б.А. Айнабекова, А.А. Булгакова,
Б.А. Аубакирова, Н.А. Садырбаева, А.А. Исильбаева, А.М. Мейрамова
НАО «Медицинский университет Астана», ННЦТО им. академика Н.Ж. Батпенова,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Аннотация. Изучены особенности дебюта, спектр клинических проявлений и ассоциации генов HLA I класса у больных с ББ. Обследован 21 пациент с достоверным диагнозом ББ: 10 мужчин и 11 женщин, средний возраст – 36 лет, средняя длительность ББ – около 20 лет. Исследуемые пациенты были жителями северного региона Казахстана. Активность ББ оценивали по индексу BDCAF (Behcet Disease Current Activity Form), тяжесть ББ – по Ch. Zouboulis. Особенностями дебюта ББ у женщин были афтозный стоматит и язвы гениталий, у мужчин – поражение глаз и суставов.
У мужчин с ББ достоверно выше были активность, степень тяжести заболевания и чаще выявлялся HLA-B5(51)-антиген. Прослежена ассоциация мужского пола с тромбозами глубоких вен, поражением глаз, кожи (псевдопустулез и псевдофолликулит), язвами гениталий, положительным тестом патергии.
Ключевые слова: болезнь Бехчета, афтозный стоматит, увеит, HLA-B5(51)-антиген.

Для цитирования: К.К. Карина, Б.А. Айнабекова, А.А. Булгакова, Б.А. Аубакирова, Н.А. Садырбаева, А.А. Исильбаева, А.М. Мейрамова. Клинико-генетические особенности болезни Бехчета (ББ) в северном регионе Казахстана. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):57-62

Қазақстанның Солтүстік аймағындағы Бехчет ауруының (БА) клиникалы-генетикалық ерекшеліктері

К.К. Карина, Б.А. Айнабекова, А.А. Булгакова, Б.А. Аубакирова, Н.А. Садырбаева, А.А. Исильбаева, А.М. Мейрамова
«Астана медицина университеті» КЕАҚ, академик Н.Ж. Батпенов атындағы ҰҒТОО, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Реуспубликасы

Аннотациясы. Науқастарда БА басталу ерекшеліктері, клиникалық көріністерінің спектрі және I класс HLA гендерінің байланысы зерттелді. Біз БА сенімді диагнозы бар 21 науқасты зерттедік: 10 ер адам және 11 әйел адам, орташа жасы 36 жас, БА орташа ұзақтығы шамамен 20 жыл. Зерттелген науқастар Қазақстанның солтүстік өңірінің тұрғындары болды. БА белсенділігі BDCAF индексі (Behcet Disease Current Activity Form) бойынша бағаланды, БА ауырлығы Ch. Zouboulis бойынша бағаланды. Әйелдерде БА дебютінің ерекшеліктері афтозды стоматит және жыныс мүшелерінің жаралары болды, ерлерде – көздің және буындардың зақымдануы. БА бар ерлерде аурудың белсенділігі мен ауырлығы айтарлықтай жоғары болды, ал HLA-B5(51) антигені жиірек анықталды. Ер жынысы терең тамыр тромбозымен, көз және терінің зақымдалуымен (псевдопустулоз және псевдофолликулит), жыныс мүшелерінің жараларымен және оң патергия сынамасымен байланысты болды.
Түйінді сөздер: Бехчет ауруы, афтозды стоматит, увеит, HLA-B5(51) антигені.

Clinical and genetic features of Bexchet's disease (BD) in the Northern region of Kazakhstan

Karina K.K., Ainabekova B.A., Bulgakova A.A., Aubakirova B.A., Sadyrbaeva N.A., Isilbaeva A.A., Meiramova A.M.
NJSC "Astana Medical University", NSCTO named after academician Batpenov N.D., Nur-Sultan c., Kazakhstan

Сведения об авторе: Карина Карлыгаш Кыдырмолдаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Астана», orcid.org/0000-0002-8821-7313, контактные данные: 87014749206, karinakarlygash@mail.ru

Abstract. The features of the onset, the spectrum of clinical manifestations and the association of class I HLA genes for patients with BD were studied. We examined 21 patients with a reliable diagnosis of BD: 10 men and 11 women, with a mean age of 36 years, mean duration of BD – about 20 years. The studied patients were residents of the northern region of Kazakhstan. BD activity was assessed by the BDCAF index (Behcet Disease Current Activity Form); the severity of BD was assessed by Ch. Zouboulis. Features of the onset of BD for women were aphthous stomatitis and ulcers of the genitals, for men - damage to the eyes and joints. For men with BD, the activity and severity of the disease were significantly higher, and the HLA-B5(51) antigen was detected more often. The male sex was associated with deep vein thrombosis, eye, and skin lesions (pseudopustulosis and pseudofolliculitis), genital ulcers, and a positive pathergy test.
Key words: Behcet's disease, uveitis, HLA-B5(51) antigen.

Актуальность

ББ – системный васкулит (воспаление крупных и мелких сосудов) неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующими язвами полости рта и половых органов, вовлечением в патологический процесс глаз (увеиты) и кожи, также поражающий суставы, все типы сосудов, легкие, центральную нервную систему и пищеварительный тракт [1].

Болезнь манифестирует в трудоспособном возрасте и имеет тенденцию к агрессивному течению в третьей декаде жизни [2]. Чаще заболевают мужчины, но этот показатель вариабелен в зависимости от региона [3,15]. Ряд авторов выделяют следующие предрасполагающие факторы: вирус простого герпеса, стрептококковая инфекция и различные токсические агенты [3]. Доказана роль генетических факторов, а именно тесная ассоциация HLA B5/B51 с болезнью Бехчета [4]. HLA-B51 считается универсальным маркером данного заболевания с частотой от 50% до 80% у пациентов с болезнью Бехчета разной этнической принадлежности [5].

Болезнь Бехчета распространена по ходу Великого Шелкового пути, в странах Средиземноморья, Среднего и Дальнего Востока. Реже данное заболевание встречается в Северной Европе и США [6]. Частота болезни Бехчета в некоторых странах по данным Ф.И. Измаиловой, З.С. Алекберовой: Турция 80-370; Иран – 16,67; Китай – 14,0; Япония – 13,50; Египет – 7,6; Германия – 0,55; Великобритания – 0,50; США – 0,12; Гавайи – 0 на 100 тыс. населения. Следует упомянуть, что распространенность ББ различается в этнических популяциях, проживающих в одной стране. Например, в северо-восточной части Турции на 100 тыс. населения приходится 37 больных с болезнью Бехчета, а в восточно-европейской части – 8 [7,11].

Несмотря на то, что в мире проводилось множество исследований по данному заболеванию, болезнь Бехчета является одной из серьезнейших нозологий в медицине.

Учитывая редкость данного заболевания, наличие ряда сложностей в диагностике, высокую летальность, инвалидизацию, отсутствие исследовательских работ в доступной литературе по данной теме в Казахстане, изучение клинико-генетических особенностей болезни Бехчета представляет большой интерес.

Цель исследования: изучить клинические проявления и ассоциации генов HLA I класса у больных с болезнью Бехчета.

Задачи исследования: изучить особенности дебюта и развернутого клинического течения болезни Бехчета, проанализировать изменения офтальмологического статуса больных с болезнью Бехчета, изучить ассоциации генов HLA I класса у больных с болезнью Бехчета.

Материалы и методы исследования

Обследован 21 пациент с достоверным диагнозом ББ: 10 мужчин и 11 женщин, средний возраст – 36 лет, средняя длительность ББ – около 20 лет. Группу сравнения составили 10 человек с единичным симптомом в виде узловатой эритемы. Исследуемые пациенты были жителями северного региона Казахстана. Активность ББ оценивали по индексу BDCAF (Behcet Disease Current Activity Form), тяжесть ББ – по Ch. Zouboulis [9]. Статистическая обработка данных проводилась согласно общепринятым на основании статистического пакета IBM Statystics 21 версия.

Результаты исследования

Болезнь Бехчета у исследованных нами пациентов манифестировала в различном

возрасте, самый молодой возраст дебюта имел место в 16 лет, в то время как максимальный был зарегистрирован в 5-й декаде жизни, Me=28 годам, при этом у 50% пациентов первичные клинические проявления заболевания соответствовали общеприведенным данным во 2-3 декаде жизни.

Детальное изучение манифестации болезни Бехчета выявило различные первичные клинические признаки среди исследованных лиц. ББ дебютировал у исследуемых больных афтозным стоматитом 42,9%, язвой гениталий 19%, увеитом 23,8%, поражением суставов 28,6%.

Проведенный сравнительный анализ данных показателей в зависимости от гендерного распределения выявил наличие статистически значимых различий в клиническом дебюте. Было выявлено, что афтозный стоматит как первичный клинический признак среди лиц женского пола имел место в 72,7% случаев, в то время как среди мужчин в 10% случаев, при этом была рассчитана средней силы взаимосвязь женского пола с развитием афтозного стоматита в дебюте.

Изучая частоту язв гениталий в манифесте болезни Бехчета, обращало на себя внимание, что данный признак чаще имел место среди лиц женского пола и составил частоту 36,4%, средней силы взаимосвязь данного первичного клинического признака с женским полом.

В то время как дебют заболевания с поражения суставов преимущественно имели место среди лиц мужского пола у 50% пациентов в сравнении с 16,7% среди лиц женского пола.

Изучение манифестации заболевания с поражения глаз среди лиц женского и мужского пола не имело статистически значимых различий (p=0,149) и составило 40% и 9,1% соответственно.

Изучая дебют болезни Бехчета, были выявлены ряд провоцирующих факторов, с которыми пациенты связывали начало заболевания. Бактериальные и вирусные инфекции имели место в 38,1% случаев, которые были распределены среди лиц мужского и женского пола. Следующим триггером явился стрессовый фактор, который имел место в 38,1% случаев и сравнительно небольшим преобладанием среди лиц женского пола – 45,5% в сравнении с 30,0% среди мужчин. 19,0% исследованных лиц отмечали, что дебют заболевания был обусловлен сменой климата, при этом данный фактор преобладал среди лиц мужского пола.

Таким образом изучение дебюта болезни Бехчета показало различия клинической манифестации у исследованных нами лиц в сравнении с данными литературы. Несмотря на тот факт, что начало заболевания имело место во 2-3 декаде жизни и согласовывалось с результатами ряда авторов, частота вовлечения в патологический процесс органов зрения и суставов различались, так как составили частоту 1/4 и 1/3 исследуемых лиц соответственно. Также нами выявлены статистически значимые различия по частоте афтозного стоматита, язв гениталий и поражения суставов, которые отличались среди лиц мужского и женского пола.

Проведенный нами осмотр показал различную степень тяжести и течения болезни Бехчета среди исследуемых лиц. Необходимо отметить, что длительность заболевания варьировала от 1 года до 43 лет, при этом Me составила всего 6 лет, в то время как интерквартильный размах варьировал от 2 до 29 лет. Диагностический поиск клинических проявлений проводился согласно ICBD критериям 1990 и 2014 года, который включал в себя не только триаду симптомов в виде афтозного стоматита, увеита, язв гениталий и кожи, но и клинические проявления генерализации патологического процесса в виде поражения суставов, ЖКТ, ЦНС, почек, сосудов мелкого русла с развитием осложнений в виде тромбозов.

Частота данных клинических проявлений у исследованных нами лиц была в диапазоне следующих значений: афтозный стоматит составил 95,2%; язвы гениталий 76,2%; увеит 81%; узловатая эритема 61,9%; эпидидимит 14,3%; поражение желудочного кишечного тракта 4,8%; поражение центральной нервной системы 14,3%; тромбоз сосудов 19%; поражение кожи (кроме узловатой эритемы) 33,3%. Почти у всех больных был суставной синдром в период активности. 66,7% пациентов имели более генерализованную симптоматику болезни Бехчета с 5 и более

клиническими признаками, в то время как 38,1% имели всего лишь 3 или 4 клинических признака.

Изучение клинического течения заболевания в зависимости от гендерного распределения показало, что у всех исследуемых лиц мужского пола в патологический процесс были вовлечены глаза, в то время как увеит среди женщин имел место лишь 63,6%; с положительной средней силой взаимосвязи между мужским полом и увеитом.

Другие клинические проявления при проведении сравнительного анализа среди лиц женского и мужского пола не имели статистически значимых различий. Однако обращает на себя внимание, что узловатая эритема, язвы гениталий, поражение ЖКТ преобладали у лиц женского пола. В то время как поражение кожи и сосудов с наибольшей частотой встречалась среди мужчин.

Тест патергии у 76,2% исследуемых пациентов был положительный, у 23,8% – отрицательный. Изучение клинического течения заболевания в зависимости от гендерного распределения показало, что у всех исследуемых лиц мужского пола в патологический процесс были вовлечены глаза.

Одним из важных клинических признаков заболевания, который встречался у исследованных пациентов в 81% случаев, было поражение глаз. Учитывая, что преимущественно большая доля инвалидизации пациентов с болезнью Бехчета обусловлена вовлечением в патологический процесс глаз, нами была проведена оценка степени поражения органов зрения.

У 23,8% исследованных пациентов заболевание манифестировало с развития увеита. Данная доля пациентов в дебюте отмечала жалобы, такие как: слезотечение, покраснение глаз, светобоязнь, чувство помутнения перед глазами, чувство тумана перед глазами и прогрессирующее снижение зрения.

Медиана срока развития увеита от дебюта заболевания у данной категории пациентов составила 1 год. У пациентов имели место характерные признаки поражения как переднего, так заднего сегмента глаза. При этом рассчитанные нами 95% ДИ частот данных признаков варьировали в следующих диапазонах: для катаракты – 11,8-48,8%; для блефарита – 2,9-31,4%; для артифакии – 11,8-48,8%; синдром сухого глаза – 11,8-48,8%; открытоугольной глаукомы – 2,9-31,4%; макулодистрофии – 5,5-37,6%; авитрии +силикон – 5,5-37,6%; ретиноваскулита – 2,9-31,4%; ЦХРД – 5,5-37,6%; отек диска зрительного нерва – 0,9-24,6%; разрыв макулы – 2,9-31,4%; кровоизлияние в стекловидное тело – 0,9-24,6%. При этом сравнительный анализ поражений глаз по вышеуказанным показателям в зависимости от гендерного распределения не показал статистически значимых различий. Доля пациентов, имеющих поражение переднего сегмента глаза, составила 42,1%, в то время как 31,6% пациентов имели поражение заднего сегмента глаза, а частота панувеита составила 15,8%. Нами было оценена острота зрения методом визометрии, которая показала ее снижение у исследуемых пациентов. Проведенный корреляционный анализ показателей остроты зрения и длительности увеита не выявил достоверных взаимосвязей. Проведенная нами оценка поражения глаз у пациентов с болезнью Бехчета показала, что вовлечение глаз в патологический процесс имело место как в дебюте, так и в первые годы заболевания, чаще носило двустороннее поражение с равной частотой вовлечения в патологический процесс как переднего, так и заднего сегмента глаза, тяжесть поражения которых не имела взаимосвязь с длительностью заболевания и вероятно была обусловлена тяжестью заболевания.

Исследование общего и биохимического анализа крови показало неспецифические изменения. Полученные нами результаты исследования плазменного гемостаза показали, что пациенты с болезнью Бехчета имели изменения показателей коагулограммы в сторону гиперкоагуляции, в частности у пациентов с осложнением в виде тромбозов, признаки гиперкоагуляции отмечались у 4,7% исследуемых лиц.

Нами проводилось генетическое исследование материала в виде мазка из ротовой полости с помощью набора Oragene DNA 300, и последующим проведением генетического анализа MHC I класса

методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции методом SBT сиквенирования.

Анализируя полученные результаты генетического исследования, было выявлено, что в основной группе HLA B51 позитивные пациенты составили 4 человека, HLA B51 негативные 6, соответственно. В контрольной группе носители HLA B51 позитивные лица составили 2 человека.

Согласно данным анализа клинических признаков ББ у HLA B51(+) и HLA B51(-) пациентов, можно лишь предположить, что увеит чаще развивается у HLA B51(+) пациентов, в то время как поражение ЦНС, язвы гениталий, тромбозы, поражение кожи помимо узловатой эритемы были более характерны для HLA B51(-) лиц. Следует отметить что положительный тест патергии был более характерен для HLA B51(-) пациентов.

Также было выявлено, что пациенты с ББ являлись носителями и других специфичных генов, таких как A*26:01:01:01; B*52:01:01:02; A*03:01:01:01; B*15:01:01:01, имеющие сильную ассоциацию с болезнью Бехчета [8]. 3 пациента были носителями только B*51:01:01:01; 1 пациент B*51:01:01:01 и A*03:01:01:01; 3 пациента A*03:01:01:01 и B*15:01:01:01, 1 пациент B*52:01:01:02; 1 пациент A*26:01:01:01; 1 пациент был носителем изолированного B*15:01:01:01. У 3 пациентов было выявлено носительство гена, характерного для серонегативных спондилоартритов HLA B27, 2 из них являлись носителями также B51, 1 пациент из которых являлся носителем HLA B51, A26, B27.

В контрольной группе 2 пациента являлись носителями A03; 1 пациент был носителем B52; 2 пациента – носителями B-51 и 1 из них – носителем с B51 в сочетании с A26 и B27. Все пациенты основной группы исследования принимали лечение согласно протоколу в зависимости от активности и тяжести заболевания.

Выводы

1. Особенностями дебюта болезни Бехчета у женщин были афтозный стоматит (72,7%) и язвы гениталий (36,4%). Дебют заболевания у пациентов мужского пола протекал преимущественно с поражением глаз и суставов (50%).

2. Клиническое течение болезни Бехчета у исследуемых больных в динамике имело генерализованный характер с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем (афтозный стоматит – 95,2%; увеит – 81%, язвы гениталий – 76,2%; кожи (узловатая эритема 61,9%, 33,3% – папуло-пустулезные высыпания), эпидидимит – 14,3%; поражение желудочного кишечного тракта – 4,8%; тромбоз сосудов выявлен только у пациентов мужского пола – 14,3%).

3. Поражение глаз у пациентов с болезнью Бехчета в большинстве случаев имело билатеральный характер с поражением как переднего (42,1%), так и заднего (31,6%) сегментов глаза, а также развитием панувеита (15,8%), причем частота увеита была в 1,5 раза выше у мужчин, чем у женщин.

4. Среди всех исследованных больных основной группы выявлены гены, ассоциированные с болезнью Бехчета, при этом превалировало носительство генов B51 и B 15 как в изолированном виде, так и в сочетании с другими генами.

Заключение

Клиническое течение болезни Бехчета у исследуемых больных в динамике имело генерализованный характер с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем. У мужчин с ББ достоверно выше были активность, степень тяжести заболевания и чаще выявлялся HLA-B5(51)-антиген и другие Бехчет-ассоциированные HLA-B26, HLA-B15-антигены. Прослежена ассоциация мужского пола с тромбозами глубоких вен, поражением глаз, кожи (псевдопустулез и псевдофолликулит), язвами гениталий, положительным тестом патергии.

На основании результатов проведенного нами литературного поиска (были обработаны 16 рандомизированных исследований, посвященных лечению болезни Бехчета), и в дальнейшем проанализировав получаемое лечение исследованных нами пациентов и его эффективность, нами был разработан алгоритм лечения пациентов с болезнью Бехчета. Основанием для алгоритма лечения была взята классификация степе-

ни тяжести болезни Бехчета, предложенная Ch. Zouboulis et al. [9], и результаты рандомизированных мировых исследований [12,13,14].

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор статьи непосредственно проводил исследование и составил представленную концепцию рукописи. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Благодарность

Автор выражает благодарность директору международного общества болезни Бехчета профессору университета Хокайдо, доктору PhD Шигеаки Оно и советнику международного общества болезни Бехчета Нобуеши Китаичи, доктору PhD А. Ленникову за организацию и выполнение генетического исследования, к.м.н. А.А. Булгаковой и ее команде офтальмологов за выполнение офтальмологических исследований, ревматологам г. Нур-Султан за совместное ведение больных с болезнью Бехчета.

Список литературы

1. International Society fo,r Behçet Disease. Официальный сайт: http://www.behcetdiseasesociety.org
2. Голоева Р.Г., Алекберова З.С., Мач Э.С. и соавторы. Сосудистые проявления болезни Бехчета.// Научно-практическая ревматология. - 2010. - В.48(2). - С. 51-58.
3. Altenburg A., Papoutsis N., Orawa H. et al. Epidemiologie und Klinik des Morbus Adamantiades-Behc_etin Deutschland – Aktuelle pathogenetische Konzepte und therapeutische Moglichkeiten. //J Dtsch Dermatol Ges.-2006.-V.4.-P. 49–66.
4. Davatchi F. Review Article. Diagnosis/Classification Criteria for Behcet's Disease.// Hindawi Publishing Corporation. Pathology Research International.-V.2012.- Article ID 607921, 5 pages .doi:10.1155/2012/607921
5. Verity D.H., Marr J.E., Ohno S. et al. Behchet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Review article.// Tissue Antigens.-1999.-V.54.-P. 213–220.
6. Измаилова Ф.И., Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: демографические и генетические аспекты (Обзор литературы). // Современная ревматология. - 2014. - В.1. - С. 53-58.
7. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета (лекция).// ФГБУ «НИИР» РАМН https://cyberleninka.ru/article/n/bolezn-behcheta-lektsiya. -2012.
8. Алекберова З.С., Измаилова Ф.И., Гусева И.А. и соавт. HLA-B5/51-генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета.// Научно-практическая ревматология. - 2015. - В.53(4). - С. 367-370.
9. Zouboulis C., Vaiopoulos G., Macromichelakis N. et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades – Behcet's disease in Greece. Clin. Exp. Rheum. 2003, 21, (suppl.30) S19 - S26
10. Овчаров П. С., Лисицына Т. А., Вельтищев Д. Ю., Тардов М. В., Буренчев Д. В., Алекберова З. С., Насонов Е. Л. Неврологические и психические расстройства при болезни Бехчета. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(6): 76-86
11. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета: этнос и семейная агрегация. Научно-практическая ревматология 2016;54(3):244-6.
12. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommedations for the management of Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis April 2018: annrheumdis-2018-213225.
13. Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, et al. Treatment of mucocutaneous manifetations in Behcet's disease with anakinra: a pilot open-label study. Arthritis Res Ther 2017;19(1):69.
14. Fatemi A, Shahram F, Akhlaghi M, et al. Prospective study of articular manifetations in Behcet's disease: five-year report. Int J Rheum Dis 2017;20(1):97-102.
15. Алекберова З.С., Лисицына Т.А., Голоева Р.Г., Давыдова Г.А. Болезнь Бехчета: клинико-гендерные ассоциации. Современная ревматология. 2019;13(2):84-89. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-84-89

УДК:616.72-002-018.3 DOI:10.24353/QR.2022.45.56.011

Клинические проявления остеоартрита под влиянием цитокинов

Н.А. Рамазанова
Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация. Остеоартрит (ОА) представляет собой сложное гетерогенное заболевание с несколькими этиологическими факторами, поражающее все суставы. При ОА хроническое вялотекущее воспаление приводит к развитию заболевания. Воспаление приводит к деструкции сустава в связи с воздействием цитокинов. В этой статье исследуется влияние системных воспалительных цитокинов на течение ОА.
Ключевые слова: остеоартрит; IL-1; IL-6.

Для цитирования: Н.А. Рамазанова. Клинические проявления остеоартрита под влиянием цитокинов. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):63-66

Цитокиндердің әсерінен артроздың клиникалық көрінісі

Рамазанова Н.А. (PhD)
Ташкент медицина академиясы

Аннотациясы. Остеоартрит (ОА) – барлық буындарға әсер ететін бірнеше этиологиялық факторлары бар күрделі гетерогенді ауру. ОА-да созылмалы баяу қабыну аурудың дамуына әкеледі. Қабыну цитокиндердің әсерінен буынның бұзылуына әкеледі. Бұл мақалада ОА ағымына жүйелі қабыну цитокиндерінің әсері зерттеледі.
Түйін сөздер: остеоартрит; IL-1; ИЛ-6;

Clinical manifestation of osteoarthritis under the influence of cytokines

Ramazanova N.A. (PhD)
Tashkent medical academy

Annotation. Osteoarthritis (OA) is a complex, heterogeneous disease with several etiologies that affect all joints. Inflammation is one of the parts of the OA and various pro-inflammatory cytokines are produced from joint cells. Produced pro-inflammatory cytokines are involved in the destruction of joint cartilage and severe pain. This article discusses how systemic anti-inflammatory cytokines affect OA duration and clinical features.
Keywords: osteoarthritis; IL-1; IL-6.

Введение

Остеоартрозом (ОА) считают заболевание, поражающее суставы всего организма, такое как дегенерация соединительной ткани, ремоделирование субхондральной костной ткани, эктопическое костеобразование, повреждение мениска, связок и суставов, а также воспаление синовиальной оболочки. Клиника ОА характеризуется такими симптомами, как хроническая боль, нарушение функции суставов, ограничение подвижности. ОА подразделяется на различные фенотипы, такие как синовиально-воспалительный фенотип, остеопорозный фенотип, фенотип дегенерации суставов и метаболический фенотип, основанный на многочисленных патологических признаках [1].

По оценкам, 303 млн человек затронуты во всем мире, большинство людей старше 60 лет имеют доказательства ОА, но, по оценкам, 80% населения имеют рентгенографические данные, а симптоматический ОА встречается только у 25% людей. Согласно исследованиям Global Burden of Disease (GBD) 2017 г., распространенность ОА коленного сустава положительно коррелирует с повышенным возрастом, а рентгенографический ОА коленного сустава более распространен по сравнению с

Сведения об авторах: Рамазанова Нигора Асроровна (PhD), докторант кафедры пропедевтики внутренних болезней №1, нефрологии и гемодиализа Ташкентской медицинской академии. e-mail: leoness555@mail.ru тел: +998977751655. г. Ташкент, Алмазарский р. К/к 2/5, 6-25;

систематическим ОА коленного сустава [2].

Хотя роль воспаления в ОА активно обсуждается, несколько исследований предполагали, что медиаторы воспаления могут продуцироваться суставными клетками и могут быть вовлечены в патогенез заболевания. Однако в течение многих лет воспалительный процесс в патогенетическом развитии ОА не учитывался [3].

Интерлейкины (ИЛ) – это белки, которые регулируют клеточный иммунный ответ. Одной из важных функций, которую выполняют интерлейкины, является содействие распространению и дифференциации В-клеток [4]. Опосредованная IL дисфункция в В-клетках отвечает за патогенез различных системных заболеваний. Было высказано предположение, что дисфункции в В-клетках могут привести к инициированию и прогрессированию ОА [5].

IL-1β вырабатывается хондроцитами, остеобластами и синовиальной мембраной, что высоко экспрессируется у пациентов с ОА. Уровни ИЛ-6 также повышаются при различных воспалительных процессах и резорбции кости. Уровень экспрессии IL-6 может быть вызван IL-1β в хондроцитах во время воспаления, которое подавляет активность коллагена II типа, что приводит к дегенерации хряща и увеличению высокого уровня IL-6 у больных ОА. Однако инфузия высоких доз ИЛ-6 не вызывает симптомов воспаления, но снижает синтез других медиаторов воспаления, а также стимулирует продукцию в печени белков острой фазы, т. е. С-реактивного белка. Кроме того, в результате снижения массы тела у больных ОА могут снижаться системные умеренные уровни высоких уровней С-реактивного белка и ИЛ-6, что приводит к облегчению симптомов ОА и предотвращению начала заболевания. Эти биохимические изменения представляют собой механические преимущества потери веса для уменьшения симптомов ОА [6].

Цель: изучить влияние воспалительных цитокинов на клинические признаки остеоартрита.

Методы исследования

В исследование включены 60 больных ОА, поступивших на кафедры ревматологии и кардиоревматологии Ташкентской медицинской академии в 2019-2021 гг. В исследование были включены пациенты старше 45 лет с ОА коленных и тазовых суставов. В исследовании не участвовали пациенты с вторичным ОА, имеющие суставной синдром при других ревматических заболеваниях и психически неуравновешенные. Пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 60 здоровых пациентов без травм в анамнезе, с высоким индексом массы тела, выраженными признаками метаболического синдрома (сахарный диабет II типа, ожирение, артериальная гипертензия), вторую группу – 20 здоровых участников.

Выявление интенсивности боли и функциональных нарушений. Все пациенты участвовали в опроснике WOMAC, в котором оценивались боль и функциональные нарушения во время повседневной деятельности. Интенсивность боли, онемение и функциональные нарушения в течение последних 3 дней ежедневной активности оценивали по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Определение лабораторных показателей у больных ОА и в контрольной группе. Венозную кровь обеих групп испытуемых центрифугировали и выделяли сыворотку. С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов определяли по тесту острой фазы. Количество ИЛ-1, ИЛ-6 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Рентгенологическое исследование. Оба коленных сустава больных ОА исследовали в передне-задней проекции и классифицировали по Kellgren-Laurens.

При проведении статистического анализа ряда параметрических переменных, полученных между ОА и контрольной группой, использовали статистический анализ t-студенческого исследования. Критерий Уилкоксона использовали для статистического анализа непараметрических результатов.

Результаты

Среди пациентов с ОА было 8 мужчин (13%), 52 (87%) женщины. Средний возраст пациентов составил 61±0,49 года, средний возраст участников контрольной группы – 59,21±7,17 года, статистической разницы обнаружено не было (p - 0,804). Средний индекс массы тела (ИМТ) был > 30 кг/м^2 в основной группе и ИМТ > 27 кг/м^2 в контрольной группе. Гонартрозом страдали 76% больных, коксартрозом – 24%. Боль в травмированном суставе у всех пациентов длилась в среднем 68,6 месецев (меди-

Таблица 1. Показатели воспалительных цитокинов

Показатель	Больные с ОА			Контрольная группа			p
	M	м	n	M	m	n	
ИЛ-1β	33,78	30,59	60	21,08	2,61	20	0,61
ИЛ-6	6,55	2,61	60	4,51	0,96	20	0,465

ана – 60 мес., мин. – 12, мах. – 96 мес.).

Характер дисфункции и боли. Боль по шкале WOMAC у больных ОА составила 11,2±2,35, утренняя скованность 4,20±2,26, функциональные расстройства 42,55±15,23.

Хотя количество IL-1b увеличилось в основной группе, это увеличение не было статистически значимым. Значимого изменения количества ИЛ-6 по сравнению с контрольной группой не наблюдалось (табл. 1, рис. 3).

В нашем исследовании было установлено, что повышенный уровень ИЛ-6 может быть связан с более высоким риском развития остеофитов при ОА (p<0,05). При изучении уровней ИЛ-6 в зависимости от рентгенологических стадий ОА коленного сустава самые высокие уровни ИЛ-6 были обнаружены у пациентов с III рентгенологической стадией, а самые низкие у пациентов с I стадией (рис. 1). Также следует отметить, что уровень ИЛ-6 у больных длительное время сохранялся на стабильном уровне на фоне общепринятого лечения.

В основной группе при изучении интенсивности боли в рентгенологических стадиях по шкале ВАШ наибольшее значение было выявлено у больных с III рентгенологической стадией, и этот показатель приведен в табл. 2 и на рис. 1 соответственно.

Таблица 2. Показатели интенсивности боли на рентгенологических стадиях по ВАШ

Показатель	Рентген стадии (M±м)			
	I	II	III	p
Интенсивность боли по ВАШ	4,3±0,25	6,20±0,37**	8,65±1,09***	P<0,0001 P<0,001** P<0,041***

Обсуждение

Исследования у пациентов с ОА показали, что уровни IL-1b повышены, хотя они не так высоки, как при ревматоидном артрите. Несколько исследований показали, что повышение уровня IL-1b у пациентов с ОА и ОА коленного сустава может быть предиктором риска. Также было обнаружено, что количество антагониста рецептора IL-1b в плазме связано с рентгенологическим уровнем ОА, этот цитокин также может продуцироваться как эндогенный противовоспалительный белок против артрита. Фактически, результаты большинства исследований показывают, что при изучении

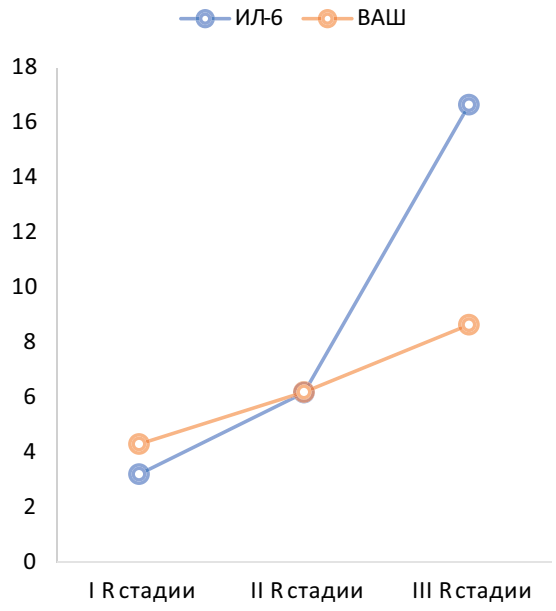


Рисунок 1.

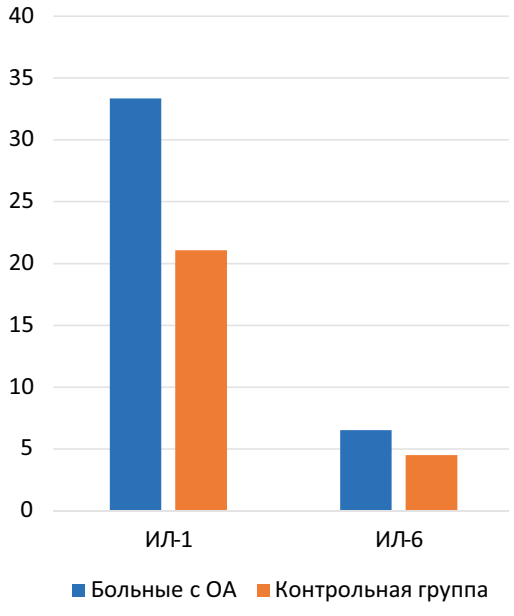


Рисунок 2.

ОА IL-1b разрушает суставной хрящ, резорбирует кость и приводит к прогрессированию заболевания [5].

Наше исследование также подтвердило повышение уровня ИЛ-1b у больных ОА по сравнению с контрольной группой. Медиаторы воспаления, такие как ИЛ-1b и IL-6, приводят к разрушению суставного хряща и имеют положительную корреляцию с интенсивностью боли.

Выводы

Высокие уровни IL-1b и IL-6, которые являются воспалительными цитокинами у больных ОА, приводят к прогрессированию рентгенологических стадий ОА и усилению боли. Цитокин ИЛ-6 может быть использован в качестве потенциального нового маркера развития ОА и прогнозирования исхода заболевания. Это также поможет лучше понять роль ИЛ-6 в прохождении ОА с помощью ингибиторов ИЛ-6. Это означает, что ожирение является фактором, стимулирующим продукцию хронически низких уровней воспалительных цитокинов, а также способствующим развитию ОА.

Список литературы

1. Юмей Цао, Суан Тан, Чанхай Дин. Воспалительный фенотип остеоартрита и его потенциальная терапия. Ревматология и аутоиммунитет, Том 1, выпуск 2 doi https://doi.org/10.1002/rai2.1208
2. Сафири С., Колахи А. А., Хой Д. и др. Глобальное, региональное и национальное бремя ревматоидного артрита, 1990-2017 гг.: систематический анализ исследования глобального бремени болезней, 2017 г. Анналы ревматических заболеваний, том 78, нет. 11, стр. 1463-1471, 2019 г.
3. ван Дален С.К.М., Блом А.Б., Слоетжес А.В., Helsen M.M.A., Roth J., Vogl T., ван де Лоо F.A.J., Кендерс М.И., ван дер Краан П.М., ван ден Берг В.Б., ван ден Бош М.Н.J., ван Лент P.L.E.M.,
4. Акдис М., Бурглер С., Крамери Р., Эйвеггер Т., Фуджита Х., Гомес Э. и др. Интерлейкины, от 1 до 37, и интерферон-g: рецепторы, функции и роль в заболеваниях. Журнал аллергии и клинической иммунологии. 2011;127(3):701-721.10.1016/j.jaci.2010.11.050Поиск в Google Scholar
5. Жаркова О., Целхар Т., Крейвенс П.Д., Саттертуэйт А.Б., Фэйрхерст А.М., Дэвис Л.С. Пути, ведущие к иммунологическому заболеванию: системная красная волчанка. Ревматология. 2017;56(1):i55-i66.10.1093/rheumatology/kew427Поиск в Google Scholar
6. ван Дален С.К.М., Блом А.Б. Интерлейкин-1 не участвует в синовиальном воспалении и разрушении хряща при индуцированном коллагеназой остеоартрите, остеоартрите и хрящах, том 25, выпуск 3, 2017 г., с. 385-396, ISSN 1063-4584, https://doi.org/10.1016/ j.joca.2016.09.009.
7. Goekoop RJ, Kloppenburg M, Kroon HM, Frolich M, Huizinga TW, Westendorp RG, et al. Низкая врожденная продукция интерлейкина-1 и интерлейкина-6 связана с отсутствием остеоартрита в пожилом возрасте. Остеоартроз Хрящ 2010;18:942–7

УДК 616.13.002-002.77-079.4-07 DOI:10.24353/QR.2022.53.82.012

Фенотипы болезни Бехчета

С.М. Шукурова, С.С. Холов, Ф.М. Зоидова
Кафедра терапии и кардио-ревматологии ГОУ «Института последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», г. Душанбе, Республика Таджикистан

Аннотация. Представленный обзор посвящен вопросам частоты и структуры клинических фенотипов, используемых при диагностике болезни Бехчета (ББ), включающих поражение слизистых оболочек, кожные поражения и висцеральные проявления. Учитывая отсутствие окончательных диагностических лабораторных и гистопатологических тестов, диагноз ставится исключительно на основании клинических данных. Подробно представлены характеристика кожно-слизистых, глазных, опорно-двигательного аппарата, сосудов и неврологических поражений.
Ключевые слова: болезнь Бехчета, увеит, афты, узловая эритема, нейро-Бехчет.

Для цитирования: С.М. Шукурова, С.С. Холов, Ф.М. Зоидова. Фенотипы болезни Бехчета. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):67-73

Phenotypes of Behçet's disease

Shukurova S. M., Kholov S. S., Zoidova F. M.

Abstract. The present review is devoted to the frequency and structure of clinical phenotypes used in the diagnosis of Behçet's disease (BD), including mucosal lesions, skin lesions and visceral manifestations. Given the lack of definitive diagnostic laboratory and histopathological tests, the diagnosis is based solely on clinical findings. The characteristics of mucocutaneous, ocular, musculoskeletal system, blood vessels and neurological lesions are presented in detail.
Keywords: Behcet's disease, uveitis, aphthae, erythema nodosum, neurobehcet

Бехчет ауруының фенотиптері

Шукурова С.М., Холов С.С., Зоидова Ф.М.

Аннотациясы. Осы шолу Бехчет ауруының диагностикасында қолданылатын клиникалық фенотиптердің жиілігі мен құрылымына арналған, соның ішінде шырышты қабықтың зақымданулары, тері зақымданулары және висцеральды көріністер. Нақты диагностикалық зертханалық және гистологиялық зерттеулердің жоқтығын ескере отырып, диагноз тек клиникалық мәліметтерге негізделген. Шырышты-тері, көз, тірек-қимыл аппаратының, қан тамырларының және неврологиялық зақымданулардың сипаттамалары егжей-тегжейлі берілген.
Түйінді сөздер: Бехчет ауруы, увеит, афта, эритема түйіні, нейробехчет.

Болезнь Бехчета (ББ) – хронический полисистемный рецидивирующий васкулит неизвестной этиологии. Она затрагивает оба пола в различном соотношении в зависимости от региона, но в основном преобладает у мужчин [1]. Типичное время начала – между вторым и четвертым десятилетием жизни. Тем не менее, она также может начаться в детстве (4–26% заболеваемости) или в более старшем возрасте. В основном носит спорадический характер; однако было несколько семейных случаев, предполагающих сложную модель наследования заболевания [2]. Смертность составляет примерно 5% в течение 5-10 лет, особенно из-за осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы или центральной нервной системы (ЦНС). Прогноз хуже для пациентов мужского пола с более молодым возрастом начала заболевания и множественными проявлениями на момент постановки диагноза [3].

Эпидемиология ББ уникальна, так как болезнь распространена вдоль древнего Шелкового пути – из стран Средиземноморья, включая Турцию (370 случаев на 100000 населения) в страны Ближнего Востока и Восточной Азии, но ББ редко

Сведения об авторах: Шукурова Сурайё Максудовна, д.м.н., профессор, главный ревматолог Минздрава и социальной защиты населения Таджикистана, председатель общества ревматологов РТ, член-корреспондент Академии медицинских наук РТ, г. Душанбе, Республика Таджикистан, моб.: +992 93 422 0303, s_shukurova@gmail.com
Холов Сайфиддин Сайфуллоевич, заведующий ревматологическим отделением НМЦ «Шифобахш», г. Душанбе, Республика Таджикистан
Зоидова Фирузаджон Мухторовна – клинический ординатор кафедры терапии и кардиоревматологии ГОУ «ИПО в СЗРТ», г. Душанбе, Республика Таджикистан

встречается в Северной Европе (0,64 случая на 100000 населения), в Северной Америке (0,12-0,33 случая на 100000 населения), в Австралии и в Африке [4, 5]. Повышенная распространенность ББ на «Шелковом пути» и семейная агрегация предполагают наличие генетического элемента, хотя ББ не включена в круг наследственных заболеваний. Наиболее частая ассоциация связана с носителями HLA-B51/ B5, которые имеют высокий риск развития ББ по сравнению с неносителями. HLA B51 – распространенный генетический фактор, распространенный среди населения Японии, Ближнего Востока и Турции. Существуют сведения об идентификации нескольких других генов, включая фактор некроза опухоли, белки теплового шока и гены, связанные с цепями класса I главного комплекса гистосовместимости. Тем не менее их независимый вклад в развитие ББ остается до сих пор спорным [6, 7].

Патогномоничных лабораторных тестов для диагностики ББ не существует, поэтому диагноз ставится на основании клинических критериев. Клинические проявления ББ неоднородны и могут поражать практически все системы органов. Наиболее распространенными симптомами являются кожно-слизистые афтозные поражения в полости рта и области половых органов и рецидивирующий увеит [8].

Афты. Язвы в полости рта один из основных начальных признаков заболевания и согласно данным, полученным Международной исследовательской группой по болезни Бехчета из нескольких стран, был обнаружен у 97-99% пациентов. Афты обычно возникают в среднем за 7 лет до постановки диагноза [9]. Как правило нарушается барьер слизистой оболочки и это вместе с дисбактериозом приводит к высвобождению микроорганизмов и медиаторов воспаления в общий кровоток и способствует продолжающейся активности болезненного процесса [10]. Bang et al. проспективно проследили 67 случаев рецидивирующего афтозного стоматита (РАС) и обнаружили, что у 35 (52,2%) пациентов симптомы ББ развились в среднем через 7,7 лет. Точно так же они обнаружили, что годовая частота поражений у прогрессирующих пациентов составляет 9,8 [11].

Афты обычно болезненны, рецидивируют, множественны и могут поражать мягкое небо, твердое небо, слизистую оболочку щек, язык, десну, губы и миндалины. Как правило язвы большие и глубокие, диаметром более 10-30 мм. Более 90% язв во рту заживают без рубцевания [12]. Хотя часть из них регрессируют и повторяются неоднократно в течение длительного периода [13].

Поражение половых органов еще один характерный признак ББ, может служить начальным признаком заболевания и наблюдаются более чем у 80% пациентов. Эти поражения также являются рецидивирующими, хотя, в отличие от поражений полости рта, более 70% поражений половых органов заживают с образованием рубцов [14]. Учитывая, что глубоко расположенные язвы могут зажить с образованием рубцов, следует исследовать рубцы от предыдущих поражений у пациентов с подозрением на ББ.

Mat et al. исследовали частоту рубцевания язв [15] и обнаружили, что 89% больших язв (≥1 см) и 49% мелких язв (<1 см) зажили с образованием рубцов у пациентов мужского пола. Между тем, частота образования рубцов у пациенток с большими и малыми язвами составила 100 и 40,5% соответственно. Вышеупомянутое исследование показало, что язвы, расположенные на нижней губе и в преддверии губ, могут зажить без рубцевания. Следовательно, при диагностике ББ шрамы от предыдущих поражений следует исследовать независимо от острых поражений.

Примерно 90% язв у мужчин развивается на мошонке, при этом поражения редко локализуются на головке полового члена и на теле полового члена [16]. У женщин наиболее частой локализацией являются губы, хотя они развиваются в области вульвы, влагалища и даже шейки матки. Кровянисто-гнойные выделения и боль могут наблюдаться из-за их расположения во влагалище. Кроме того, язвы вульвы могут иногда приводить к потере тканей половых губ. В редких случаях глубоко расположенные язвы могут образовывать свищи в мочевом пузыре, уретре и прямой кишке [14, 16].

Международная группа по изучению ББ сравнила данные 914 пациентов с ББ из 12 центров в 7 странах с данными контрольной группы в тех же центрах. Были определены чувствительность и специфичность каждого симптома ББ, а также рассчитаны относительное и ожидаемое значение каждого симптома. Результаты показали, что из всех симптомов при ББ генитальные язвы имели наивысшее относительное и ожидаемое значение [16, 17].

Кожные проявления. Акне-подобные поражения (узловатая эритема), папуллопустулезные и поверхностный тромбофлебит представляют собой наиболее характерные кожные поражения ББ. Более того, кожные поражения являются одними из первых симптомов ББ и часто имеют рецидивирующее течение [17, 18]. Следовательно, кожные поражения необходимо диагностировать на ранних стадиях ББ. Так, в исследованиях Kirino Y. et al. показано, что в Японии среди пациентов с ББ у 88,8% (513 из 578 пациентов) наблюдались кожные поражения [18].

Узловатая эритема на нижних конечностях является обычным симптомом и демонстрирует более значимый компонент по сравнению с узловатой эритемой, которая является идиопатической или вызванной другими причинами [19]. Узловатая эритема представляет собой болезненные, овальные, эритематозные узелки, которые часто развиваются на ногах и чаще встречаются у женщин. Хотя чаще всего они наблюдаются на нижних конечностях, они также могут располагаться на других частях тела, таких как ягодичная область, верхние конечности, лицо и шея. Поражения регрессируют в течение 2-3 недель с местной пигментацией, а иногда и шелушением, особенно у темнокожих людей [19]. У некоторых пациентов с EN-подобными поражениями наблюдаются сопутствующие системные симптомы, такие как суставные симптомы, недомогание и лихорадка.

Пустулло-папуллезные изменения являются наиболее частым кожным проявлением заболевания и наблюдаются в 65-96% случаев. Для них характерны фолликулит или акне-подобные стерильные папулопустулы на эритематозной основе [20]. Типичные же поражения проявляются в виде папул, пустулы которых развиваются в течение 24-48 часов и часто локализуются на туловище, нижних конечностях и лице. Более того, ППЛ часто сопровождаются артритом [21].

Поверхностный тромбофлебит – это пальпируемое уплотнение по ходу вены, преимущественно на ногах, который чаще встречается у мужчин и наиболее часто поражает большую подкожную вену [22]. Клинически это состояние может проявляться как поверхностный мигрирующий тромбофлебит. Клиническое различие между поверхностным тромбофлебитом и узловатыми поражениями может быть затруднено при поражении короткого сегмента вены. Тем не менее, ультразвуковое исследование может помочь дифференцировать оба состояния в дополнение к клиническому обследованию с ультрасонографией кожи, которое выявляет гиперэхогенный образец при EN-подобных поражениях, но гипоэхогенный образец при поверхностном тромбофлебите [22]. Хотя поверхностный тромбофлебит может быть обнаружен при дерматологическом обследовании, он указывает на поражение сосудов и тесно связан с тромбозом глубоких вен и тромбозом дурального синуса [23]. Следовательно, необходимо тщательное наблюдение за случаями поверхностного тромбофлебита с точки зрения поражения сосудов.

Глазные проявления. Более 50% пациентов с ББ имеют поражение глаз и чаще встречается у мужчин и молодых пациентов [24]. Поражение глаз при болезни Бехчета обычно возникает в течение первых нескольких лет после постановки диагноза и редко возникает на поздних стадиях болезни, если не проявляется раньше [24]. Часто встречается рецидивирующий, хронический, двусторонний увеит с поражением как переднего, так и заднего увеальных трактов. Передний увеит вызывает эритему и светобоязнь, а задний увеит вызывает потерю зрения. Связанный с гипопионом увеит встречается реже, но очень серьезен, поскольку почти всегда сопровождается тяжелым заболеванием сетчатки. Поражение сетчатки при васкулите сетчатки может быть замечено и является причиной слепоты у этих пациентов. Конъюнктивит и изолированный передний увеит встречаются редко [25].

Скелетно-мышечные проявления. Воспалительный неэрозивный недеформирующий артрит наблюдается у 50% пациентов с ББ, чаще встречается у пациентов с акнеформными поражениями [26]. Обычно это симметричный или асимметричный олигоартрит, но также могут наблюдаться полиартрит и моноартрит. Поражение суставов является периферическим, и вовлечение позвоночника или сакроилеит обычно не наблюдается, что отличает его от связанного с HLA-B27 эрозивного сакроилеита. Коленные суставы являются наиболее часто поражаемыми суставами, за ними следуют лодыжки, запястья и локти [26].

Сосудистые проявления. Частота сосудистых проявлений ББ оценивается в 5-40% [27] в зависимости от популяции, в которой проводилась оценка, причем мужчины пора-

жаются чаще, чем женщины. Первое проявление возникает в среднем через 5 лет после первичного диагноза ББ у 75% пациентов.

Поражение как артериальных, так и венозных сосудов любого размера является отличительной чертой ББ и может наблюдаться у 25% пациентов, чаще у мужчин [27]. Поверхностный и глубокий тромбофлебит нижних конечностей – наиболее частое сосудистое проявление. Редко может наблюдаться синдром Бадда-Киари или обструкция полой вены [27, 28]. Эмболия этих тромбов встречается редко, поскольку воспалительные тромбы плотно прилегают к пораженному эндотелию. Артериальный васкулит может поражать артерию любого размера и может сопровождаться аневризмами или окклюзиями [28]. Нередко наблюдается аортит, а также васкулит сонной, бедренной и подколенной артерий. А поражение легочной артерии с образованием аневризмы уникально для ББ и является основной причиной смерти у этих пациентов [29, 30].

По определению, сосуды любого размера, как артериальные, так и венозные, могут быть поражены при ББ. Венозные сосуды поражаются гораздо чаще, чем артерии, что является уникальным среди васкулитов [30].

Тромбоз поверхностных вен с последующим тромбозом глубоких вен является наиболее частым сосудистым проявлением. Чаще наблюдается у молодых мужчин и имеет тенденцию к рецидивам и часто бывает двусторонним. Он поражает до 13% пациентов с ББ, и в наиболее тяжелых случаях может приводить к посттромботическому синдрому [31]. Хотя тромбоз в основном возникает в верхних и нижних конечностях, также могут быть поражены нечастые участки (такие как верхняя или нижняя полая вена, печеночная вена с синдромом Бадда-Киари (BCS), воротная вена, церебральный венозный синус, внутрисердечные тромбы в правом желудочке). Возникновение тромбоза на этих необычных участках относительно специфично для ББ [32].

Периферические артериальные проявления встречаются гораздо реже, чем венозные. Их частота оценивается в <5%. Они возникают на поздних стадиях болезни, через 5-10 лет после появления первых симптомов ББ. Большинство представляет собой аневризмы, а не тромбы. Основные симптомы – хромота пораженной конечности или язвы и некрозы пальцев. Также могут быть поражены грудная и брюшная аорта, причем брюшная аорта является наиболее часто аневризматической артерией (60%) [29-31].

Распространенность поражения легочной артерии составляет менее 5%. Однако это наиболее распространенная форма поражения артерий. Это происходит на ранней стадии заболевания, и примерно в 80% случаев тромбоз глубоких вен конечностей присутствует параллельно или происходит за 2-3 года до поражения легочной артерии. Он проявляется как аневризмы легочной артерии с кровохарканьем и двусторонние внутригрудные помутнения на изображениях. Тромбоз легочной артерии присутствует у одной трети пациентов с аневризмой легочной артерии, и может иметь место легкая гипертензия легочной артерии [31]. В редких случаях поражаются коронарные артерии с образованием гигантских или множественных аневризм, или псевдоаневризм, тромбов и окклюзий/стенозов, вызывая симптоматику ишемии или инфаркта миокарда у молодого пациента. В большинстве случаев поражение коронарной артерии сопровождается другими сосудистыми проявлениями, такими как аневризмы аорты или других артерий, или ТГВ. Интересно, что катетеризация приводит к образованию аневризмы в проколотых сосудах, что сравнимо с «феноменом сосудистой патергии». Помимо вышеупомянутых внутрисердечных тромбов и поражений коронарных сосудов, другими сердечными проявлениями являются перикардит и поражение эндокарда с недостаточностью клапана [33].

В рамках сосудистого фенотипа ББ были описаны несколько ассоциаций сосудистых проявлений, сгруппированных вместе [34], охватывающих различные комбинации васкулитных венозных или артериальных проявлений. Существуют значительные корреляции между тромбозом церебральных вен и поражением легочной артерии [35], BCS и синдромом нижней полой вены. Тромбоз вен нижних (и реже верхних) конечностей часто присутствует во всех этих случаях и может даже предшествовать им.

Особым подтипом сосудистого поражения при ББ является синдром Хьюза-Стовина (HSS). Это сочетание тромбоза глубоких вен и аневризм легочной артерии, а также нередко присутствует внутрисердечный тромб. На сегодняшний день существует гипотеза, что все пациенты с HSS имеют ББ и что изолиро-

ванные HSS без каких-либо других симптомов ББ являются неполными [36-39].

Неврологические проявления ББ. Неврологическое поражение, также называемое синдромом нейро-Бехчета, встречается с частотой 3-30%. Мужчины страдают чаще, чем женщины, и в среднем через 6 лет после первых проявлений ББ [40]. Однако это также может быть первое проявление ББ, которое в когорте из Турции имело место у 29% [40]. NBS подразделяется на паренхиматозную форму (более 80% всех случаев нейро-Бехчета) и сосудистую форму (около 20%). Предполагается, что обе формы никогда не возникают одновременно у одного пациента.

Проявления периферической нервной системы очень редки – 3,9% всех случаев нейро-Бехчета, они включают сенсомоторную невропатию, множественный мононеврит и вегетативную невропатию, а также синдром Гийена-Барре. Существуют изолированные нейропатии черепных нервов, которые связаны с признаками воспаления при люмбальной пункции. Оптическая нейропатия редко возникает при отсутствии панувеита с васкулитом сетчатки [41]. Проявления периферической нервной системы могут быть связаны как с паренхиматозными, так и с сосудистыми проявлениями нейро-Бехчета.

Паренхиматозные проявления нейро-Бехчета в основном возникают в головном мозге, может редко (до 10%) поражаться и спинной мозг в форме поперечного миелита [41, 42]. В последнем случае ведущим клиническим симптомом является нарушение чувствительности, слабость, сфинктерная или сексуальная дисфункция, в зависимости от локализации воспалительного поражения. В 50% паренхиматозных проявлений центральной нервной системы (ЦНС) поражается ствол головного мозга, где на магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаруживаются воспалительные очаги. Характерно поражение среднего мозга или моста [43]. Клинические симптомы носят преимущественно системный характер, такие как лихорадка и утомляемость, за которыми следует сильная головная боль, а затем, через несколько дней, развиваются очаговые неврологические симптомы. Они часто включают офтальмопарез в сочетании с атаксией и асимметричными признаками длинных путей.

Другой паттерн паренхиматозного нейро-Бехчета – на МРТ более диффузное распределение поражений в обоих полушариях, клинически проявляющихся прогрессирующей энцефалопатией, состоящей из головных болей, очаговых признаков, таких как дисфазия, гемипарез, потеря чувствительности и когнитивные нарушения. Редко на МРТ видны так называемые «опухолевидные поражения», в одном полушарии появляется большая масса, имитирующая глиому или лимфому [43].

В спинномозговой жидкости у 2/3 паренхиматозного нейро-Бехчета обнаруживаются повышенные белки и/или плеоцитоз, в 54% случаев с преобладанием нейтрофилов или смесь нейтрофилов и лимфоцитов, а в 46% случаях являются чисто лимфоцитарными. При этом олигоклональные полосы встречаются у 16% пациентов [43].

Клинические симптомы включают сильную головную боль, развивающуюся в течение нескольких недель, и при неврологическом обследовании выявляется отек диска зрительного нерва, а иногда и паралич шестого нерва. МРТ обычно показывает закупорку дурального синуса, инфаркты вен редки.

Диагноз нейро-Бехчета следует ставить в соответствии с критериями рекомендаций Международного консенсуса (ICR) [40-44]. Их можно резюмировать как «появление неврологических признаков и симптомов у пациента, который соответствует критериям ISG для ББ, которые не объясняются каким-либо другим известным системным или неврологическим заболеванием, или лечением, и у которого объективные отклонения, соответствующие НБ, обнаруживаются либо при неврологическом обследование, нейровизуализационных исследованиях, МРТ или аномальные исследования спинномозговой жидкости». Однако пациентам, у которых нейро-Бехчет является первым проявлением ББ, и которые не соответствуют диагностическим или классификационным критериям ББ, диагностика является очень сложной задачей.

Дифференциальный диагноз от рассеянного склероза может быть трудным, поскольку клинические симптомы, а также изменения при МРТ и воспалительные маркеры в спинномозговой жидкости могут быть одинаковыми [40-45].

Описаны разные формы паренхиматозного нейро-Бехчета: одиночный приступ, рецидивирующий, вторично-прогрессирующий, первично-прогрессивный. Во французской когорте из 115 пациентов 68% имели

острые формы НБ, а 32% – прогрессирующую форму. 40% пациентов имели тяжелую инвалидность на исходном уровне. Факторами, независимо связанными с неблагоприятным исходом, были парез в дебюте (OR 6,47) и локализация воспалительных поражений в стволе мозга на МРТ (OR 8,41) [45].

Желудочно-кишечные проявления. Язвы слизистой оболочки, напоминающие орально-генитальные афты, можно обнаружить в подвздошной кишке, слепой кишке, толстой кишке и пищеводе [46]. Обширные язвы, особенно илеоцекальные поражения, могут привести к перфорации. Воспалительное заболевание кишечника может проявляться в дополнение к экстрагастроинтестинальным особенностям, включая увеит, узловатую эритему, язвы во рту, воспалительный артрит и гангренозную пиодермию; и его необходимо исключить до подтверждения диагноза ББ [47].

Другие системные проявления встречаются редко. Поражение сердца, включая перикардит, миокардит, эндокардит, васкулит коронарных артерий и коронарные аневризмы, а также поражение почек, включая АА-амилоидоз и гломерулонефрит, нашли свое подтверждение в ряде исследованиях [48].

Таким образом, ББ представляет собой хроническое воспалительное заболевание, в которое вовлечены многие системы и органы, что требует необходимость обеспечить надежные протоколы ведения. Диагностика ББ является клинической и может быть затруднена из-за отсутствия каких-либо патогномических лабораторных данных. Лабораторные данные обычно неспецифичны, включая анемию хронического заболевания, лейкоцитоз и повышение маркеров воспаления. При первичном обращении необходимо провести тщательное офтальмологическое обследование для оценки поражения глаз и провести биопсию кожных поражений для подтверждения диагноза.

Список литературы

1. Bettiol A., Prisco D., Emmi G. Behcet: the syndrome. Rheumatology (Oxford). 2020; 59(Suppl_3):101-107. 10.1093/rheumatology/kez626.
2. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова, М., ГЭОТАР-медиа, 2019. – 464 с. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media; 2019:464 (In Russ.)].
3. Bettiol A., Hatemi G., Vannozzi L. et al. Treating the different phenotypes of behçet's syndrome. Front Immunol. 2019; 10:2830. 10.3389/fimmu.2019.02830.
4. Alpsoy E, Leccese P, Ergun T. Editorial: Behçet's Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, Diagnosis and Treatment. Front Med (Lausanne). 2021 Nov 5; 8:794874. doi: 10.3389/fmed.2021.794874.
5. Davatchi F., Chams-Davatchi C., Shams H. et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. Expert Rev Clin Immunol. 2017; 13:57–65. 10.1080/1744666X.2016.1205486.
6. Van der Houwen T.B., van Hagen P.M., van Laar J.A.M. Immunopathogenesis of Behçet's disease and treatment modalities. Semin Arthritis Rheum. 2022 Feb; 52:151956. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2022.151956.
7. Leccese P., Alpsoy E. Behçet's disease: an overview of etiopathogenesis. Front Immunol. 2019; 10:1067. 10.3389/fimmu. 2019.01067.
8. Attia D.H.S. Behçet's disease phenotypes and clinical outcomes: A cohort study in egyptian patients. Reumatol Clin (Engl Ed). 2021 Nov;17(9):514-520. doi: 10.1016/j.reumae.2020.04.015.
9. Mumcu G., Fortune F. Oral Health and Its Aetiological Role in Behçet's Disease. Front Med (Lausanne). 2021 May 20; 8:613419. doi: 10.3389/fmed.2021.613419.
10. Mumcu G., Direskeneli H. Triggering agents and microbiome as environmental factors on Behcet's syndrome. Intern Emerg Med. (2019) 14:653–60. 10.1007/s11739-018-2000-1.
11. Bang D., Yoon K.H., Chong H.O. et al. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. Yonsei Med J. (1997) 38:428–36. 10.3349/ymj.1997.38.6.428.
12. Manoil D., Bostanci N., Mumcu G., et al. Novel and known periodontal pathogens residing in gingival crevicular fluid are associated with rheumatoid arthritis. J Periodontol. 2020; 92:359–70. 10.1002/JPER.20-0295.
13. Emmi G, Prisco D. Behçet's syndrome: focus on pathogenetic background, clinical phenotypes and specific treatments. Intern Emerg Med. 2019;14(5):639–643. https://doi.org/10.1007/s11739-019-02154-9.
14. Алекберова З.С., Лисицына Т.А., Голоева Р.Г., Давыдова Г.А. Болезнь Бехчета: клинико-гендерные ассоциации. Современная ревматология. 2019;13(2):84–89.
15. Mat C. Goksugur N. Ergin B. et al. The frequency of scarring after genital ulcers in Behcet's syndrome: a prospective study. Int J Dermatol. 2006; 45:554–6. 10.1111/j.1365-4632.2006. 02859.x
16. Nakamur K., Tsunemi Y., Kaneko F. and Alpsoy E. Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease. Front Med (Lausanne). 2020; 7: 613432. Published online 2021 Feb 1. doi: 10.3389/fmed.2020.613432.
17. Yazici H., Seyahi E., Hatemi G. et al. Behçet syndrome: A contemporary view. Nat Rev Rheumatol. 2018; 14:119. doi: 10.1038/nrrheum.2018.
18. Kirino Y. Ideguchi H. Takeno M. et al. Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behçet's disease: a retrospective observational study. Arthritis Res Ther. 2016; 18:217. 10.1186/s13075-016-1115-x.
19. Alpsoy E. Behçet's disease: a comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions.

J Dermatol. 2016; 43:620–32. 10.1111/1346-8138.13381.
20. Leccese P., Ozguler Y., Christensen R. et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behcet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2019; 48:752–62. 10.1016/j.semarthrit.2018.05.008.
21. Nakamura K, Iwata Y, Asai J, Kawakami T, Tsunemi Y, Takeuchi M, et al. Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: a secondary publication. J Dermatol. 2020; 47:223–35. 10.1111/1346-8138.15207.
22. Tunc R, Saip S, Siva A, Yazici H. Cerebral venous thrombosis is associated with the major vessel disease Behçet's disease. Ann Rheum Dis. 2004; 63:1693–4. 10.1136/ard.2003.018515.
23. Boyvat A., Heper A.O., Kocyigit P. et al. Can specific vessel-based papulopustular lesions of Behçet's disease be differentiated from nonspecific follicular-based lesions clinically? Int J Dermatol. 2006; 45:814–8. 10.1111/j.1365-4632.2006.02797.x.
24. Zając H., Turno-Kręcicka A. Ocular Manifestations of Behçet's Disease: An Update on Diagnostic Challenges and Disease Management. J Clin Med. 2021 Nov 5;10(21):5174. doi: 10.3390/jcm10215174. PMID: 34768694; PMCID: PMC8584626.
25. Al-Balbeesi A.O., Alhallaf R.A., Alsubeeh N.A. et al. Coexistence of Polyarteritis Nodosa of the Vulva and Retina in a Behçet's Disease Patient: A Case Report. Cureus. 2021 Jul 1;13(7): e16096. doi: 10.7759/cureus.16096.
26. Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. Intern Emerg Med. 2019;14:677–689.
27. Emmi G., Vitale A., Silvestri E. et al. Adalimumab-Based Treatment Versus Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Venous Thrombosis in Behçet's Syndrome: A Retrospective Study of Seventy Patients With Vascular Involvement. Arthritis Rheumatol. 2018;70(9):1500–1507. https://doi.org/10.1002/art.40531.
28. Seyahi E., Yurdakul S. Behçet's Syndrome and thrombosis. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1):e2011026. doi: 10.4084/mjhid.2011.026.
29. De Vargas R.M., da Cruz M.L.N., Giarllarielli M.P.H. et al. Vascular involvement in Behçet's disease: the immunopathological process. J Vasc Bras. 2021 Jul 5;20:e20200170. doi: 10.1590/1677-5449.200170. PMID: 34267787; PMCID: PMC8256877.
30. Yuan S.M. Pulmonary artery aneurysms in Behçet disease. J Vasc Bras. 2014;13(3):217–228. doi: 10.1590/jvb.2014.041.
31. Kechida M., Salah S., Kahloun R. et al. Cardiac and vascular complications of Behçet disease in the Tunisian context: clinical characteristics and predictive factors. Adv Rheumatol. 2018;58(1):32. doi: 10.1186/s42358-018-0032-x.
32. Sakr M.A., Reda M.A., Ebada H.E. et al. Characteristics and outcome of primary Budd-Chiari syndrome due to Behçet's syndrome. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020; 44:503–12. 10.1016/j.clinre.2019.10.006.
33. Seyahi E. Behçet's disease: how to diagnose and treat vascular involvement. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016; 30:279–95. 10.1016/j.berh.2016.08.002.
34. Emmi G., Bettiol A., Silvestri E. et al. Vascular Behçet's syndrome: an update. Intern Emerg Med. 2019; 14:645–52. 10.1007/s11739-018-1991-y.
35. Islam M.A., Alam S.S., Kundu S. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2020; 15:227836. 10.1371/journal.pone.0227836.
36. Seyahi E., Cakmak O.S., Tutar B. et al. Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in behcet syndrome. Medicine. 2015; 94: e1899. 10.1097/MD.0000000000001899.
37. Alibaz-Oner F. Ergelen R., Yildiz Y. et al. Femoral vein wall thickness measurement: a new diagnostic tool for Behçet's disease. Rheumatology. 2020;60:288-96. 10.1093/rheumatology/keaa264.
38. Vural U., Kizilay M., Aglar A.A. Coronary involvement in Behçet's disease: what are its risks and prognosis? (rare cases and literature review). Brazilian J Cardiovasc Surg. 2019; 34:749–58. 10.21470/1678-9741-2019-0003.
39. Fatemi A., Shahram F., Akhlaghi M. et al. Prospective study of articular manifestations in Behçet's disease: five-year report. Int J Rheum Dis. 2017; 20:97–102. 10.1111/1756-185X.12633.
40. Kalra S., Silman A., Akman-Demir G. et al. Diagnosis and management of Neuro-Behcet's disease: International consensus recommendations. J Neurol 2014;261:1662-76.
41. Kidd D. Neurological complications of Behcet's syndrome. Curr Neurol Neurosc Rep 2012;12:675-9.
42. Hisanaga K. Neuro-Behçet Disease, Neuro-Sweet Disease, and Spectrum Disorders. Intern Med. 2022 Feb 15;61(4):447-450. doi: 10.2169/internalmedicine.8227-21.
43. Akman-Demir G., Mutlu M., Kiyat-Atamer A. et al. Behçet's disease patients with multiple sclerosis-like features: Discriminative value of Barkhof criteria. Clin Exp Rheumatol 2015;33(6 Suppl 94):S80-4.
44. Shimazaki R., Sugaya K. Difference between the MRI Findings for Neuro-Behçet Disease and Neuro-Sweet Disease. Intern Med. 2022 Jan 13. doi: 10.2169/internalmedicine.9127-21.
45. Caruso P., Moretti R. Focus on neuro-Behçet's disease: A review. Neurol India. 2018 Nov-Dec;66(6):1619-1628. doi: 10.4103/0028-3886.246252.
46. Hatemi I., Hatemi J., Celik A.F. The defeat of the gastrointestinal tract in Behcet's disease. Rheum Dis Clin N Am. 2018; 44(1): 45–64. DOI: 10.1016 / j.rdc.2017.09.007.
47. Nakamura K., Iwata Y., Asai J. et al. Clinical Features and Algorithm of Treatment. 2020 JSBD Clinical Practice Guidelines for Behçet's Disease. Mizuki N, Takeuchi M, editors. Tokyo: Shindan To Chiro Sha, Inc. 2020. p. 20–3, p. 54–6.
48. Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Голоева Р.Г., Давыдова Г.А. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии // Научно-практическая ревматология. 2019; Т. 57: 553-563.

616.72-002.77-07-097:577.216.3 DOI:10.24353/QR.2022.65.37.013

Диагностическое значение аутоантител при ревматоидном артрите

М.В. Волкова
Кафедра кардиологии и ревматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

Для цитирования: М.В. Волкова. Диагностическое значение аутоантител при ревматоидном артрите. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):74-80

Цель. Определить уровни и частоту встречаемости антител к циклическому цитруллинированнному пептицу (АЦЦП), ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарных антител (АНА) при ревматоидном артрите (РА) и сравнить их диагностические характеристики, а также определить чувствительность и специфичность АНА при серонегативном РА. В исследование включено 270 пациентов с РА и 50 здоровых лиц. Уровни и частоты встречаемости всех исследованных антител у пациентов с РА были значимо выше по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,05$). Наиболее высокие показатели чувствительности и специфичности для диагностики РА имели тесты на основе определения АЦЦП – чувствительность 78,01%, специфичность – 100,00%, и РФ – 70,64%, специфичность 96,97%. При серогегативном по АЦЦП и РФ РА диагностическая чувствительность определения АНА составила 54,55%, специфичность – 100%.
Ключевые слова: ревматология, ревматоидный артрит, аутоантитела, диагностика, серонегативный ревматоидный артрит.

Мақсаты: Ревматоидты артритте (РА) циклдік цитрулинді пептидке (ЦЦПА), ревматоидты факторға (РФ), антинуклеарлы антиденелерге (АНА) антиденелердің деңгейі мен пайда болу жиілігін анықтау және олардың диагностикалық сипаттамаларын салыстыру, сонымен қатар серонегативті РА кезіндегі ANA сезімталдығы мен спецификалығын анықтау. Зерттеуге РА бар 270 пациент және 50 сау адам қатысты. РА бар емделушілерде барлық зерттелген антиденелердің деңгейі мен жиілігі сау адамдармен салыстырғанда айтарлықтай жоғары болды ($p<0,05$). РА диагностикасы үшін сезімталдық пен ерекшеліктің ең жоғары көрсеткіштері ЦЦПА анықтауға негізделген сынақтар болды – сезімталдық 78,01%, спецификалығы – 100,00% және РФ – 70,64%, спецификалығы 96,97%. Серонегативті ЦЦПА бойынша және РФ РА жағдайында АНА анықтауының диагностикалық сезімталдығы 54,55%, спецификалығы 100% құрады.
Түйін сөздер: ревматология, ревматоидты артрит, аутоантиденелер, диагностика, серонегативті ревматоидты артрит.

Diagnostic value of autoantibodies in rheumatoid arthritis

M.V. Volkava

Aim. To determine the levels and frequency of occurrence of antibodies to cyclic citrullinated peptide(anti-CCP), rheumatoid factor (RF), antinuclear antibodies (ANA) in rheumatoid arthritis (RA) and compare their diagnostic characteristics, as well as to determine the sensitivity and specificity of ANA in seronegative RA. The study included 270 patients with RA and 50 healthy individuals. The levels and frequency of occurrence of all studied antibodies in patients with RA were significantly higher compared to healthy individuals ($p<0.05$). The highest sensitivity and specificity indicators for the diagnosis of RA were tests based on the definition of anti-CCP – sensitivity – 78.01%, specificity – 100.00%, and RF- sensitivity – 70.64%, specificity 96.97%. In the case of seronegative by anti-CCP and RF RA, the diagnostic sensitivity of ANA antibodies was 54.55%, specificity – 100%.
Keywords: rheumatology, rheumatoid arthritis, autoantibodies, diagnostics, seronegative rheumatoid arthritis.

Сведения об авторе:
Маргарита Васильевна Волкова
Marharyta V. Volkava
Доцент кафедры кардиологии и ревматологии, доктор медицинских наук, Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Бровки 3/3, 220072 Беларусь.
Телефон +375 44 777 39 00,
e-mail margovolkova@gmail.com
ORCID 0000-0001-8572-9252

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным и тяжелым хроническим аутоиммунным заболеванием и характеризуется припухлостью, болезненностью и деструкцией суставов, которое приводит к нетрудоспособности, инвалидности и преждевременной смертности [1]. Диагностика РА осуществляется согласно критериям EULAR/ACR 2010, где важное значение приобретает определение серологических маркеров

заболевания – аутоантител [1], а именно ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

РФ долгие годы был золотым стандартом диагностики РА [2, 3]. Однако Европейский комитет ESCISIT (European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics) обращает внимание, что РФ может рассматриваться лишь как один из нескольких прогностических маркеров для обнаружения пациентов с персистирующим и/или эрозивным артритом, но не рекомендуется использовать РФ в качестве единственного диагностического маркера РА, в первую очередь, за счет его низкой специфичности [4].

АЦЦП относятся к группе антител против цитруллинированных пептидных антигенов (АЦПА) [5]. К АЦПА относятся также антитела к цитруллинированному виментину (анти-МЦВ или анти-Sa антитела), цитруллинированному фибриногену, цитруллинированной α-энолазе, цитруллинированному коллагену II типа [6]. Важное клиническое значение имеет классификация РА на два типа: АЦЦП-позитивный и АЦЦП-негативный. Достаточно заметить, что около 75% случаев недифференцированного артрита, сопровождающегося повышением уровня АЦЦП, в течение трех лет трансформируется в типичный РА [7]. Известно, что АЦЦП-позитивный РА имеет более агрессивное клиническое течение по сравнению с АЦЦП-негативным. Эти два субкласса РА являются по существу генетически двумя разными заболеваниями, однако вклад иммунологических факторов неоспорим и значителен в обоих случаях [8].

Диагностика серопозитивного РА не представляет сложностей, чего нельзя сказать о серонегативном варианте заболевания. В связи с этим продолжается поиск новых серологических маркеров, которые могут быть полезными в диагностике серонегативного по основным антителам РА [9]. Требует уточнения диагностическая роль антинуклеарных антител (АНА) при РА.

Цель данной работы – определить уровни и частоту встречаемости АЦЦП, РФ, АНА при РА и сравнить их диагностические характеристики, а также определить чувствительность и специфичность АНА при серонегативном РА.

Таблица 1. Характеристика пациентов с РА

Признаки	Пациенты с РА, n=270
Возраст дебюта РА, лет	48,20; 95% ДИ: 44,00-49,60
Возраст верификации РА, лет	49,10; 95% ДИ: 47,30-52,00
Длительность РА, мес.	41,00; 95% ДИ: 36,50-57,90
Длительность <12 мес., n (%)	72 (26,67)
Длительность 12-120 мес., n (%)	138 (51,11)
Длительность >120 мес., n (%)	60 (22,22)
Системные проявления, n (%)	95 (35,18)
Ремиссия, n (%)	62 (22,96)
Низкая активность, n (%)	21 (7,78)
Умеренная активность, n (%)	97 (35,93)
Высокая активность, n (%)	90 (33,33)
DAS28-CRP	4,44; 95% ДИ: 4,30-4,61
SDAI	23,88; 95% ДИ: 21,42-25,68
CDAI	23,10; 95% ДИ: 21,34-25,28
ФК 0, n (%)	1 (0,37)
ФК 1, n (%)	63 (23,33)
ФК 2, n (%)	187 (69,25)
ФК 3, n (%)	15 (5,55)
ФК 4, n (%)	4 (1,50)
Рентгенстадия 0, n (%)	1 (0,37)
Рентгенстадия I, n (%)	42 (15,56)
Рентгенстадия II, n (%)	132 (48,89)
Рентгенстадия III, n (%)	72 (26,67)
Рентгенстадия IV, n (%)	23 (8,51)
РФ-позитивные, n (%)	192 (71,12)
АЦЦП-позитивные, n (%)	209 (77,41)
Без терапии сБПЛС, n (%)	31 (11,48)
Метотрексат, n (%)	203 (75,19)
Доза метотрексата, мг/нед.	12,50; 95% ДИ: 10,00-12,50
Сульфасалазин, n (%)	17 (6,29)
Лефлуномид, n (%)	12 (4,44)
Гидроксихлорохин, n (%)	1 (0,37)
Комбинирование сБПЛС, n (%)	6 (2,23)
ГКС в дозе ≤10 мг в сутки, n (%)	104 (38,51)

Материалы и методы

Исследование выполнено согласно принципам Хельсинкской декларации [10], по дизайну является когортным сплошным поперечным. Все пациенты подписали информированное согласие на сбор и обработку персональной клинической информации и использование биологического материала (сыворотки крови) в научных целях.

Для исследования была сформирована выборка из 270 пациентов с РА на основании критериев включения: подписанного

информированного согласия на участие в исследовании; достоверный диагноз РА, установленный согласно классификационным критериям EULAR/ACR 2010 года [1]; возраст старше 18 лет; и критериев невключения: наличие (в настоящее время или в анамнезе) иммуновоспалительных и аутоиммунных неревматических заболеваний; использование ГКС: внутрь в дозе более 10 мг в сутки по преднизолону, пульс-терапия и внутрисуставные введения в течение последних 12 месяцев; установленный диагноз острой или обострения хронической инфекции на момент осмотра; наркомания, алкоголизм; декомпенсированные хронические неинфекционные заболевания; демиелинизирующие заболевания; злокачественные новообразования; лимфопролиферативные заболевания; трансплантация органа; беременность.

Характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Контрольная группа состояла из 50 практически здоровых добровольцев, женщин – 45 (90,00%), мужчин – 5 (10,00%). Средний возраст составил 53,12±7,67 лет. Достоверных различий по возрасту и полу между пациентами с РА и здоровыми лицами не получено (p>0,05).

Уровни АЦЦП оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкции производителя тест-систем фирмы Euroimmun (Германия). Анти-гнРНП К оценивали в образцах сыворотки крови пациентов методом. Уровни РФ оценивали методом кинетической нефелометрии на автоматическом анализаторе Beckman Coulter (США). Наличие АНА определяли методом НИФ на автоматизированной системе учета НИФ AKLIDES с использованием соответствующих реагентов фирмы Medipan (Германия). Специфические аутоантитела анализировали на платформе AKLIDES Cytobead с использованием следующих антигенов SS-A 52, SS-A 60, SS-B, ds-DNA, CENP-B, Sm, RNP/Sm.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 8.0 (StatSoft, США) и MedCalc, 18.11.6. Количественные признаки, имеющие приближенно нормальное распределение, описывали средним значением (M) и средним квадратическим отклонением (s). Количественные показатели признаков, не имеющих нормального распределения, описывались медианой (Me), 95 % доверительным интервалом (95 %ДИ) и межквартильным интервалом (25-й и 75-й процентили – 25-75 %). Уровень статистической значимости в исследовании принимался p<0,05. Для сравнения количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента. Для сопоставления показателей, не имеющих нормального распределения, использовали критерий Манна-Уитни для независимых переменных. Достоверность различий относительных величин анализировалась по критерию χ2 и точному критерию Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием метода ранговых корреляций Спирмена. Диагностическая точность тестов оценивалась с помощью ROC-анализа.

Результаты

Уровни и частота встречаемости аутоантител у пациентов с РА и здоровых лиц представлены в табл. 2.

Таблица 2. Уровни и частота встречаемости аутоантител

Показатель	Пациенты с РА, n=270	Здоровые лица, n=50	Значимость различий
Уровень АЦЦП, ед/мл	156,00; 95%ДИ: 104,88 – 197,50 25-75%: 12,14 – 451,00	0,43; 95%ДИ 0,33 – 0,56 25-75%: 0,33-0,56	p<0,0001
Частота встречаемости АЦЦП, n (%)	209 (77,41)	0 (0)	p<0,0001
Уровень РФ, ед/мл	56,00 95%ДИ: 41,00-64,43 25-75%: 4,80-126,98	0,00 95%ДИ: 0,00-8,00 25-75%: 0,00-8,00	p<0,0001
Частота встречаемости РФ, n (%)	192 (71,11)	0 (0)	p<0,0001
Уровень АНА, усл. ед.	0,00 95%ДИ: 0,00-0,00 25-75%: 0,00 – 325,54	0,00 95%ДИ: 0,00-0,00 25-75%: 0,00 – 0,00	p=0,0014
Частота встречаемости АНА, n (%)	99 (36,67)	0 (0)	p<0,0001

Таблица 3. Аналитические характеристики теста для диагностики РА на основе определения аутоантител

Показатель	АЦЦП	РФ	АНА
Чувствительность	78,01; 95%ДИ: 73,80-81,80	70,64; 95%ДИ:66,3-74,7	36,34; 95%ДИ: 27,30-46,60
Специфичность	100,00; 95%ДИ: 89,3-100,0	96,97; 95%ДИ: 84,2-99,5	100,00; 95%ДИ: 88,30-100,00
Площадь под ROC-кривой	0,89; 95%ДИ: 0,858-0,917	0,838; 95%ДИ: 0,803-0,869	0,638; 95%ДИ: 0,597-0,760
Стандартная ошибка	0,0201	0,0266	0,0511
Уровень значимости	0,0001	0,0001	0,0003

Таблица 4. Ядерные паттерны свечения АНА при РА

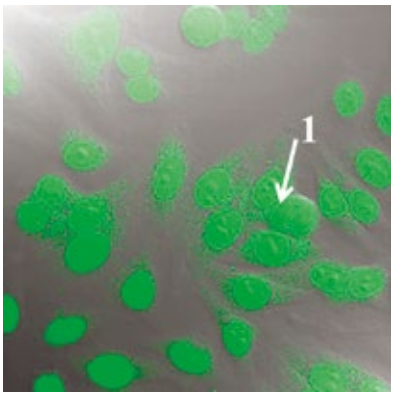
Тип свечения	Частота встречаемости, %	Тип свечения	Частота встречаемости, %
Гомогенный	21,05	Смешанный, всего	7,9
Гранулярный	65,79	Смешанный: гранулярный и точки в ядре	2,63
Центромерный	2,63	Смешанный: гранулярный и нуклеолярный	2,63
Нуклеолярный	0	Смешанный: нуклеолярный и точки в ядре	2,63

Уровни и частота встречаемости АЦЦП при РА были значимо выше по сравнению со здоровыми лицами. Установлены взаимосвязи наличия АЦЦП с рентгенологической стадией РА по Штейнброкеру (r=0,33, p=0,01) и стажем болезни (r=0,32, p=0,02). Других значимых взаимосвязей с клиническими данными установлено не было.

Уровни и частота встречаемости АНА при РА были значимо выше по сравнению со здоровыми лицами. Установлены взаимосвязи между наличием и уровнями АНА с системными проявлениями заболевания (r=0,29, p=0,003 и r=0,29, p=0,004, соответственно).

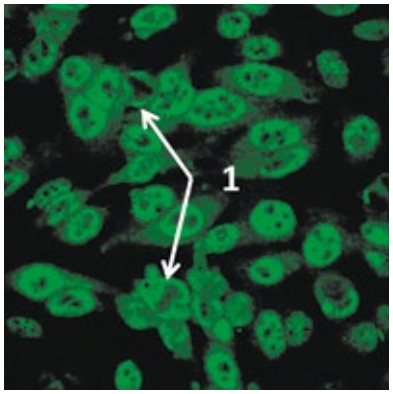
Аналитические характеристики тестов диагностики РА на основе определения аутоантител, полученные при ROC-анализе, представлены в табл. 3.

Тесты на основе определения АЦПП, РФ, АНА позволяют достоверно диагностировать РА. При сравнении аналитических характеристик тестов на основе определения АЦПП, РФ и АНА установлено, что площадь под ROC-кривой теста на основе АЦЦП была наибольшей и значимо превышала площадь под ROC-кривой тестов на основе АНА (p<0,0001), но значимо отличалась от площади под ROC-кривой теста на основе РФ (p>0,05). Площадь под ROC-кривой теста на основе РФ была значимо больше по сравнению с площадью под ROC-кривой тестов на основе АНА (p=0,0005).



1 – Свечение конденсированного хроматина в клетке, находящейся в телофазе митоза.

Рисунок 1. Гомогенный ядерный тип свечения АНА у пациента с РА



1 – Отсутствие свечения конденсированного хроматина в клетках, находящихся в метафазе митоза

Рисунок 2. Гранулярный ядерный тип свечения АНА у пациента с РА

Ядерные паттерны свечения АНА при РА представлены в табл. 4 и на рис. 1 и 2. Наиболее частым ядерным паттерном свечения являлся гранулярный. Митотический тип свечения установлен у 22 пациентов (22,4%). Цитоплазматическое свечение обнаружено у 5 пациентов (4,8%). Также обнаружены редкие типы свечения: 2 точки в полюсах клетки, в метафазе митоза при

Таблица 5. Частота встречаемости специфических АНА при РА

Вид специфического антитела	Частота встречаемости,%	Вид специфического антитела	Частота встречаемости, %
Анти-SS-A 52	23,68	Анти-dsDNA	13,15
Анти-SS-A 60	31,57	Анти-CENP-B	5,26
Анти-SS-B	2,63	Анти-RNP/Sm	2,63
Анти-Sm	0,00		

отрицательном ядерном типе свечения, а также точки в цитоплазме при отрицательном ядерном типе свечения.

Положительные результаты определения специфических аутоантител минимум к 1 ядерному антигену установлены у 39,47% АНА-позитивных пациентов. Распределение частот встречаемости специфических аутоантител в группе АНА-позитивных пациентов представлено в табл. 5.

Наиболее часто при РА встречались антитела к SS-A60- антигену (31,57% пациентов), с меньшей частотой встречаемости обнаруживались и другие аутоантитела. Полученные данные свидетельствуют о присутствии у большинства пациентов с РА (60,53%) АНА с другой специфичностью по сравнению аутоантителами, обнаруживаемыми при СЗСТ.

Таким образом, подтверждается высокая диагностическая значимость тестов на основе определения АЦЦП и РФ. Установлена сопоставимая с РФ диагностическая ценность теста на основе определения анти-Sa-антител. Тесты на основе определения АНА обладают меньшей диагностической ценностью, однако также являются значимыми для диагностики РА. В дальнейшем была определена их ди-

Таблица 6. Аналитические характеристики теста для диагностики серонегативного РА на основе определения АНА

Показатель	Значение
Чувствительность	54,55%; 95%ДИ: 23,5 – 83,1
Специфичность	100,00% 95%ДИ: 88,7 – 100,0
Площадь под ROC-кривой	0,773; 95%ДИ: 0,617-0,887
Стандартная ошибка	0,0906
Уровень значимости	0,002 6

Таблица 7. Частота встречаемости и уровни аутоантител у АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных пациентов

Показатель	АЦЦП-позитивные пациенты	АЦЦП-негативные пациенты	Значимость различий
Частота встречаемости РФ, n (%)	192 (91,87)	22 (36,07)	p<0,0001
Уровень РФ, ед/мл	71,10; 95%ДИ: 61,56-84,08; 25-75%: 25,20-140,00	0,00; 95%ДИ: 0,00-12,71; 25-75%: 0,00-32,00	p<0,0001
Частота встречаемости АНА, n (%)	80 (38,28)	40 (40,98)	p>0,05
Уровень АНА, усл. ед.	0,00; 95%ДИ: 0,00-0,00; 25-75%: 0,00-198,59	0,00; 95%ДИ: 0,00-712,60; 25-75%: 0,00-755,51	p>0,05

Таблица 8. Частота встречаемости и уровни аутоантител у РФ-позитивных и РФ-негативных пациентов

Показатель	РФ-позитивные пациенты	РФ-негативные пациенты	Значимость различий
Частота встречаемости АЦЦП, n (%)	170 (88,54)	40 (51,28)	p<0,0001
Уровень АЦЦП, ед/мл	235,00; 95%ДИ: 185,14-329,63; 25-75%: 43,83-500,00	12,00; 95%ДИ: 1,04-26,20; 25-75%: 0,00-142,56	p<0,0001
Частота встречаемости АНА, n (%)	67 (34,90)	26 (33,33)	p>0,05
Уровень АНА, усл. Ед./мл	0,00; 95%ДИ: 0,00-103,20; 25-75%: 0,00-252,79	0,00; 95%ДИ: 0,00-178,23; 25-75%: 0,00-423,15	p>0,05

Таблица 9. Частота встречаемости и уровни аутоантител у АНА-позитивных и АНА негативных пациентов

Показатель	АНА-позитивные пациенты	АНА-негативные пациенты	Значимость различий
Частота встречаемости АЦЦП, n (%)	81 (81,82)	122 (71,35)	p>0,05
Уровень АЦЦП, ед/мл	169,50 95%ДИ: 5,94-332;00; 25-75%: 0,90-498,43	167,14 95%ДИ: 55,49-270,48; 25-75%: 5,20-425,00	p>0,05
Частота встречаемости РФ, n (%)	70 (70,71)	116 (67,83)	p>0,05
Уровень РФ, ед/мл	41,80; 95%ДИ: 18,29-91,17; 25-75%: 1,78-119,05	74,10 95%ДИ: 30,19-120,10 25-75%: 7,00-135,20	p>0,05

агностическая значимость у пациентов, серонегативных по АЦЦП и РФ.

Аналитические характеристики тестов для диагностики серонегативного по АЦЦП и РФ РА на основе определения АНА, полученные при ROC-анализе, представлены в табл. 6.

Учитывая высокую специфичность, тест на АНА может быть использован при серонегативном РА в качестве дополнительного подтверждающего диагностического теста.

Для дальнейшего анализа пациенты были подразделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия каждого вида антител.

Результаты сравнения частоты встречаемости и уровней аутоантител у АЦЦП-позитивных и АЦЦП-негативных пациентов представлены в табл. 7.

Частота встречаемости и уровень РФ в группе АЦЦП-позитивных пациентов была значимо выше, чем у АЦЦП-негативных, частота встречаемости АНА значимо не различались.

Результаты сравнения частоты встречаемости и уровней антител у РФ-позитивных и РФ-негативных пациентов представлены в табл. 8.

Частота встречаемости АЦЦП в группе РФ-позитивных пациентов была значимо выше, чем у РФ-негативных, частота встречаемости АНА значимо не различались.

Результаты сравнения частоты встречаемости и уровней аутоантител у АНА-позитивных и АНА-негативных пациентов представлены в табл. 9.

Частота встречаемости всех изученных антител значимо не различалась у АНА-позитивных и АНА-негативных пациентов с РА.

Таким образом, при анализе частоты встречаемости и уровней антител при РА установлена высокая взаимная частота встречаемости РФ и АЦЦП, что подтверждает их высокую диагностическую значимость и общее патогенетическое происхождение. При анализе частоты встречаемости и уровней антител у позитивных и негативных по АНА пациентов не установлено значимых различий, что может свидетельствовать об их независимой роли при РА.

Обсуждение

По данным ранее проведенных исследований, АНА обнаруживаются у 20% пациентов с РА [11, 12], в более ранних работах были предприняты попытки выделить пациентов, положительных по АНА и серонегативных по РФ, в отдельную иммунологическую группу [13]. Однако, учитывая использование разных методов определения, точные сведения о частоте встречаемости АНА при РА отсутствуют. Установлено, что носительство «общего эпитопа» – HLA-DRB1, эквивалентно ассоциируется как с АНА-позитивным, так и АНА-негативным РА [14]. В то же время при РА обнаружены моноклональные антитела к цитруллинированным пептидам, которые обладают реактивностью к нуклеарным антигенам и демонстрируют гранулярный тип свечения АНА [15]. Появление АНА при РА может быть обусловлено общей генетической природой РА и системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ). Аллель TAP2*0201 идентифицирована для РА и системной красной волчанки (СКВ) [16]. Генные варианты TNF-308A в одном и том же хромосомальном регионе увеличивают вероятность РА, СКВ и синдрома Шегрена [17]. Гены STAT4, PDCD1, FCRL3 и PTPN22 ассоциируются и с РА, и с СКВ [18, 19]. Поэтому наличие АНА при РА требует тщательного дифференциального диагноза с системным заболеванием соединительной ткани или

смешанным заболеванием соединительной ткани на основании клинических и иммунологических показателей.

Выводы

1. Уровни и частоты встречаемости АЦЦП, РФ у пациентов с РА были значимо выше по сравнению со здоровыми лицами (p<0,05). Частота встречаемости АНА была значимо выше при РА по сравнению со здоровыми лицами (p<0,05).

2. Подтверждена высокая диагностическая значимость АЦЦП (чувствительность 78,01%, специфичность 100,00%) и РФ (чувствительность 70,64%, специфичность 96,97%).

3. Установлена диагностическая значимость АНА (чувствительность 54,55%, специфичность 100%) при серогегативном по АЦЦП и РФ РА. Учитывая высокую специфичность, этот тест может быть использован при серонегативном РА в качестве дополнительного подтверждающего диагностического теста.

4. Отсутствие значимых различий по уровням и частотам встречаемости АНА при серопозитивном и серонегативном РА свидетельствует о независимой от АЦЦП и РФ патогенетической роли данных антител и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Aletaha D. [et al.] 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010; Vol. 62 (9): 2569–2581.
2. Rantapaa S. Dahlqvist [et al.] Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2003; Vol. 48, (10): 2741–2749.
3. Schellekens G.A. [et al.] The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum. 2000;Vol. 43 (1): 1555–1563.
4. Nielsen S.F. [et al.] Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study [Electronic resource]. BMJ. 2012; Vol. 345. – Mode of access: https://www.bmj.com/content/345/bmj.e5244. long. – Date of access: 22.04.2019.
5. Nijenhuis S. [et al.] Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. Clin. Chim. Acta. 2004; Vol. 350 (1/2): 17–34.
6. van der Woude D., Toes R.E. The contribution of autoantibodies to post-translationally modified proteins to inflammatory arthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 2017; Vol. 29 (2): 195–200.
7. van Gaalen F.A. [et al.] Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. Arthritis Rheumatol. 2004; Vol. 50 (3.): 709–715.
8. Daha N.A. , Toes R.E. Rheumatoid arthritis: Are ACPA-positive and ACPA-negative RA the same disease? Nat. Rev. Rheumatol. 2011; Vol. 7 (4): 202–203.
9. De Winter L. [et al.] New autoantibodies as biomarkers for early and seronegative rheumatoid arthritis [abstract OP0181]. Presented at: EULAR 2013, the Annual Congress of the European League Against Rheumatism; Madrid, Spain; June 14, 2013. Ann. Rheum. Dis. 2013; Vol. 72, suppl. 3: 114.
10. Idanpaan-Heikkila J.E. Ethical principles for the guidance of physicians in medical research – the Declaration of Helsinki. Bull. World Health Organ. 2001; Vol. 79 (4): P. 279.
11. Buch M.H. , Johnsen A., Schiff M. Can switching to abatacept therapy in patients with rheumatoid arthritis on background methotrexate reverse TNF-inhibitor-induced antinuclear autoantibody/double-stranded DNA autoantibody conversion? An analysis of the AMPLE and ATTEST trials. Clin. Exp. Rheumatol. 2019; Vol. 37 (1):127–132.
12. Satoh M. [et al.] Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. Arthritis Rheum. 2012; Vol. 64 (7): 2319–2327.
13. Saudan-Kister A. [et al.]Adult seronegative arthritis with antinuclear antibodies: a distinct group of patients with a different immunogenetic pattern from seropositive rheumatoid arthritis and a good outcome. Rev. Rheum. Engl. Ed. 1996; Vol. 63 (5): 313–320.
14. Ohmura K. [et al.] Anti-citrullinated peptide antibody-negative RA is genetically distinct subset: a definitive study using only bone erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis. Rheumatology. Oxford, 2010; Vol. 49 (12): 2298–2304.
15. Lloyd K.A. [et al.] Differential ACPA Binding to Nuclear Antigens Reveals a PAD-Independent Pathway and a Distinct Subset of Acetylation Cross-Reactive Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis [Electronic resource] Front Immunol. 2019; Vol. 9. Mode of access: https://www.frontiersin. org/articles/10.3389/fimmu.2018.03033/full. – Date of access: 22.04.2019.
16. Orozco G. [et al.]Study of the common genetic background for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 2011; Vol. 70 (3): 463–468
17. Anaya J.M., L. Gomez, J. Castiblanco Is there a common genetic basis for autoimmune diseases? Clin. Dev. Immunol. 2006; Vol. 13 (2/4): 185–195.
18. Chistiakov D.A., Chistiakov A.P. Is FCRL3 a new general autoimmunity gene? / // Hum. Immunol. 2007; Vol. 68 (5): 375–383.
19. Remmers E.F. [et al.] STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med. 2007; Vol. 357 (10): 977–986.

УДК – 616-721-002.77 DOI:10.24353/QR.2022.84.41.014

Клиническое и патогенетическое значение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при раннем ревматоидном артрите

Ч.А. Эшбаева, А.Т. Мамасаидов
Ошский государственный университет, Кыргызская Республика

Аннотация. В данной работе рассматривается клиническое и патогенетическое значение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (СИАЛ) при раннем ревматоидном артрите. Установлено, что повышенный уровень СИАЛ обнаружен у 87,3% больных ранним ревматоидным артритом, у 6,7% здоровых лиц, у 28,2% больных остеоартрозом, у 54,5 больных реактивным артритом и у 77,8 больных анкилозирующим спондилитом.
Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, спонтанная иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов.

Summary. In the given work value spontaneous immunoglobulinesyntesing activation in B-lymphocytes (SIAL) in early rheumatoid arthritis. It is established, that increased level SIAL it revealed at 87,3% of early rheumatoid arthritis, at 6,7% of the healthy persons, at 28,2% of osteoarthritis, at 54,5% of reactive arthritis fnd at 77,8% ankylosing spondylitis.
Key words: early rheumatoid arthritis, spontaneous immunoglobulinesyntesing activation in B-lymphocytes.

Для цитирования: Ч.А. Эшбаева, А.Т. Мамасаидов. Клиническое и патогенетическое значение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующ ей активности В-лимфоцитов при раннем ревматоидном артрите. Ревматология Казахстана. 2022;2(6)81-84:

Введение

В клинике и патогенезе раннего ревматоидного артрита (рРА) ведущее значение имеет В-клеточная гиперактивация [1–4].

При этом особое место в оценке В-клеточного иммунитета занимает метод изучения иммуноглобулинсинтезирующей функции периферических лимфоцитов, позволивший, в частности, установить высокую спонтанную иммуноглобулинсинтезирующую активность В-лимфоцитов при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и неспецифическом язвенном колите [5–7].

Цель исследования – изучить патогенетическое и клиническое значение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (СИАЛ) при рРА.

Материалы и методы

Нами исследованы 63 больных рРА (59 девушек и женщин и 4 мужчин) в возрасте от 16 до 33 лет с длительностью заболевания от 2-х месяцев до 2-х лет. У 10 (15,8) больных отмечена I-я (минимальная), у 25 (39,7%) больных – II-я (умеренная) и у 28 (44,5) – III-я (высокая) степень активности заболевания, у всех больных рРА выявлены положительные титры РФ и АЦЦП.

В качестве группы сравнения обследовано 46 больных остеоартрозом (ОА), 33 больных реактивным артритом (РеА) и 36 больных анкилозирующим спондилитом (АС). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Определение спонтанной иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов (СИАЛ) проводили методом количественной цитофлюорометрии (КЦФ) с регистрацией уровня внутрилимфоцитарных иммуноглобулинов. Лимфоциты выделяли из периферической венозной крови, стабилизированной антикоагулянтом, на градиенте плотности 1,007 г/см^3 верографин-фиколл. Градиент готовили следующим образом: 1 часть 76% раствора верографина смешивали с 4 частями раствора фиколла. После тщательного перемешивания смесь была готова к употреблению (для длительного хранения смесь верографин-фиколл помещают в холодильник при 4°С). В пробирку наливали 2,5 мл смеси ве-

Сведения об авторах: Эшбаева Чинара Абдасбековна, ассистент кафедры внутренних болезней №1 медицинского факультета Ошского государственного университета Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 медицинского факультета Ошского государственного университета. ORCID: 0000-0003-4189-4381 E-mail: oshksma@yandex.ru Факс: (+996) 322246461 Моб.тел.: (+996) 552757040, (+996) 772757040.

рографин-фиколл (высота столба смеси 2-2,5 см). Пробирку оставляли на столе до тех пор, пока смесь не примет комнатную температуру. Из локтевой вены брали 5 мл крови. Для предотвращения свертывания в кровь при взятии добавляли антикоагулянты: гепарин 20 единиц на 1,0 мл крови. С помощью пастеровской пипетки аккуратно наслаивали цельную стабилизированную антикоагулянтом кровь в объеме 4 мл на градиент, избегая смешивания градиента и крови. Затем центрифугировали при 1500 об./мин в течение 30 мин. При этом эритроциты и гранулоциты оседали на дно пробирки, а на границе раздела градиента и крови находились мононуклеарные клетки. По всей площади сечения пробирки на границе раздела фаз отсасывали пастеровской пипеткой слой мононуклеаров (плотное облачко над смесью). Клетки, прилипшие к стенке пробирки, собирали кончиком пипетки. Лимфоциты переносили в чистую центрифужную пробирку. Выделенные клетки дважды отмывали от плазмы средой 199 центрифугированием при 1000 об./ мин в течение 5 мин. Надосадок удаляли, а лимфоциты ресуспендировали раствором питательной среды. Собранные с интерфазы лимфоциты 1 раз отмывали средой 199, путем центрифугирования при 1000 об./мин в течение 5 мин. Надосадок удаляли, а мононуклеары ресуспендировали 1,0 мл среды 199. Затем по 0,5 мл суспензии лимфоцитов вносили в 2 (две) центрифужные пробирки (контроль и опыт) с ППС, состав которой описан выше. Контроль немедленно помещали в холодильник при t 4°С, а опыт – в термостат при t 37°С с влажной камерой. Пробы инкубировали 18 часов в герметически закупоренных центрифужных пробирках. После инкубации пробы центрифугировали при 1000 об./мин в течение 5 мин, надосадок удаляли, а лимфоциты ресуспендировали 2 каплями среды 199. После этого получали монослой лимфоцитов, для чего каплю густой свежевыделенной суспензии лимфоцитов наносили на 2 чистых обезжиренных предметных стекла (контроль и опыт), инкубировали во влажной камере при комнатной температуре 3-5 мин. После этого не прилипшие клетки смывали средой 199. В результате, на стекле оставалось четко сформированное пятно клеточного монослоя жизнеспособных клеток. Сразу после получения монослоя его фиксировали 4% раствором формальдегида в течение 10 мин. После фиксации препарат промывали средой 199, подсушивали и окрашивали люминесцирующей сывороткой против глобулинов человека, конъюгированной с флюоресцеинизотиоционатом (ФИТЦ-сыворотка) производства НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. После окрашивания и тщательного отмывания от несвязавшихся белков и ФИТЦ стекла подсушивали и проводили КЦФ на базе микроскопа ЛЮМАМ-ИЗ, используя фотометрическую приставку ФМЭЛ-1. Источником возбуждающего излучения служила лампа ДРК-120, дающая стабильный разряд. Источник устанавливали по варианту освещения сверху. Световыделительная система устанавливалась по темнопольному варианту с темнопольным ОПАК-объективом малого увеличения 9х0,20 для обеспечения максимальной «скрещенности». Регистрация интенсивности люминесценции осуществлялась на ФЭУ-39А с базовым напряжением усилительного комплекса 1000-1500 В с выдачей результата на цифровой вольтметр в регистре 2-20 В. Линейность зависимости фототока от интенсивности люминесценции в данном диапазоне измерений и стабильности разряда источника излучения контролировались измерениями флюоресценции эталонных урановых стекол с толщиной 2,3 мм, при этом величина отношения интенсивности флюоресценции этих эталонов в области 530 нм оставалась постоянной изо дня в день. Измерение Ig-синтезирующей функции лимфоцитов проводили в области 530 нм с площади участка препарата. Помимо суммарной флюоресценции на том же участке препарата измеряли суммарное светорассеивание, используя для этого комбинацию не возбуждающих флюоресценцию светофильтров МС-1 и НС-10. Светорассеивание при выбранных условиях измерений линейно отражает клеточную плотность монослоя, поэтому отношение суммарной флюоресценции к светорассеиванию есть средняя флюоресценция на плоскости монослоя, или величина, отражающая уровень Ig на одну клетку в изучаемой лимфоидной

популяции. Учитывая, что сила разряда лампы источника не является строго постоянной величиной и, следовательно, интенсивность флюоресценции может меняться от серии опытов к серии, вводили поправку к величине суммарной флюоресценции, измеряя в каждой серии определений флюоресценции эталонного уранового стекла толщиной 2,3 мм – Фэ. Отсюда среднюю флюоресценцию (Ф) плотности монослоя вычисляли по соотношению: Ф = Ф: С х Фэ. Данное соотношение отражает среднее количество внутриклеточных Ig, связанных с лимфоидной клеткой. Затем, сравнивая уровни Ig в опыте и контроле, выводили показатель СИАЛ по формуле: СИАЛ = ($Ф_{опыт}$: $Ф_{контроль}$) х 100 усл. ед.

За положительный результат принимали значение СИАЛ, превышающее максимальное значение доверительного интервала у здоровых лиц, по формуле M±σ (где σ – среднее квадратичное отклонение), т.е. значение СИАЛ равное 135 усл. ед. и более.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась по специальным программам с вычислением средней арифметической (М), среднеквадратического отклонения (σ), средней ошибки средней арифметической (м), коэффициента достоверности (t), показателя вероятности (р).

Уровень СИАЛ в обследованных группах представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, уровень СИАЛ у больных рРА был достоверно выше, чем у здоровых лиц (t=5,5; p<0,001), больных ОА (t=4,9; p<0,001), больных РеА (t=3,1; p<0,001), больных АС (t=2,2; p<0,05).

Положительный результат СИАЛ (по уровню этого показателя, выходящего за границы доверительного интервала нормы) обнаружен у 87,3% больных рРА, у 77,8% больных АС, у 54,5% больных РеА, лишь у 28,2% больных ОА и всего лишь у 6,7% здоровых лиц.

Следовательно, наибольшие значения СИАЛ обнаружены у больных рРА, и в этой группе больных данный феномен был достоверно выше, чем у больных с другими ревматическими заболеваниями (АС, РеА, ОА). При этом максимальная частота обнаружения положительного результата СИАЛ также выявлена при рРА (гораздо выше по сравнению с АС, РЕ и ОА).

Вышеприведенные данные о том, что уровень СИАЛ у больных рРА выше, чем у здоровых лиц и больных ОА, РеА и АС, подтверждают соответствие количественных значений иммунных нарушений степени выраженности воспалительного процесса при ревматических заболеваниях, что согласуется с работами других авторов [3, 4, 8–12] и нашими предыдущими работами [5–7].

По нашим данным, иммуноглобулинсинтезирующая активность лимфоцитов коррелирует с наличием и степенью воспалительных изменений, а высокая иммуноглобулинсинтезирующая активность В-лимфоцитов на фоне дефицита супрессорной функции Т-лимфоцитов свойственна воспалительным ревматическим заболеваниям. Обнаруженное нами при рРА наличие В-лимфоцитов с

Таблица. 1. Уровень СИАЛ в обследованных группах

Контингент	n	M±m	Число положительных результатов		
			абс.	%	t p
Контрольная	30	124,2±1,92 (113,9-134,5)	2	6,7	t_1=4,9; p_1<0,001 t_2=3,1; p_2<0,001 t_3=2,2; p_3<0,05
Больные ОА	46	128,1±2,99	13	28,2	
Больные РеА	33	135,9±4,12**	18	54,5	
Больные АС	36	140,7±4,66**	28	77,8	
Больные рРА	63	145,3±4,47***	55	87,3	

Примечание: 1. в скобках доверительный интервал у здоровых лиц по формуле M±σ.
2.*- достоверно , по сравнению со здоровыми лицами (*- p<0,05; **-p<0,01; ***- p<0,001).
3. t_1 и p_1 – разница между показателями при рРА и ОА; t_2 и p_2 – разница между показателями при рРА и РеА; t_3 и p_3 – разница между показателями при рРА и АС.

высокой иммуноглобулинсинтезирующей активностью, очевидно, лежит в основе продукции последними антител с формированием иммунных комплексов, вызывающих иммунное воспаление при этой болезни. Выявленный высокий уровень СИАЛ у больных рРА по сравнению со здоровыми лицами и больными ОА, РеА и АС доказывает более высокую активность В-лимфоцитов и других иммунных нарушений при рРА.

Выводы

1. Уровень СИАЛ у больных рРА был значительно выше, чем у здоровых лиц и больных ОА, РеА и АС.

2. Высокий уровень СИАЛ у больных рРА может быть использован в качестве показания для назначения иммунодепрессивной (анти-В-клеточной) терапии.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Ревматология: Клинические рекомендации. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – С. 274-275.
2. Насонов Е.Л. Перспективы применения ритуксимаба при аутоиммунных заболеваниях человека // РМЖ. – 2007. – №15. – С. 1-6.
3. Shabgah A.G., Navashenaq J.G., Shabgah O.G. B-cells activation in human inflammatory diseases // Autoimmun. Rev. -2017. -V.16 (12). -P. 1209–1218.
4. Chen L., Shi H., Yuan J., Bowness P. Position 97 of B-lymphosytes, a residue implicated in pathogenesis of systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – V.76 (3).- P. 593–601
5. Мамасаидов А.Т., Мурзабаева Г.О., Кулчинова Г.А. Клиническое значение показателя спонтанной пролиферативной активности В-лимфоцитов при воспалительных ревматических заболеваниях.// Научно-практическая ревматология. 2003, №2, С. 66.
6. Мамасаидов А.Т. и соавт. Спонтанная пролиферативная активность В-лимфоцитов при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и неспецифическом язвенном колите.//Медицинская иммунология. – 2006. – №4. – С. 557-560.
7. Мамасаидов А.Т., Мамасаидова Г.М., Сакибаев К.Ш. и др. Клиническое значение иммуноглобулинсинтезирующей активности В-лимфоцитов при РА, СКВ и НЯК.// Вестник Санкт-Петербургской Медицинской академии. – 2006. – №2. – С. 106-110.
8. Сухих Е.Н., Симонова О.В., Немцов Б.Ф. Клинические особенности серонегативных спондилоартритов.//Сборник научных работ «Актуальные проблемы современной ревматологии». – Волгоград, 2002. – С. 113-114.
9. Ларченко Н.Т., Лоранская И.Д., Автондилав Г.Г., Трофимов К.А., Соколов М.А. Значение клинико-морфологических и иммунологических показателей в постановке диагноза и оценке активности процесса// Клин. медицина. – 1990. – №3. – С. 116-120.
10. Тимофеев В.Т., Шостак Н.А., Логинова Т.К., Мурадянц А.А., Салмаси Ж.М., Потанин А.Ю. Иммунодиагностика раннего РА//Научно-практическая ревматология. – 2003. – №2. – С. 75.
11. Порядин Г.В., Семёнова Л.Ю., Казимирский А.Н., Просвиров Е.Ю., Кельцева М.В. Характеристика субпопуляций лимфоцитов и активационных процессов в иммунной системе больных ранним ревматоидным артритом //Научно-практическая ревматология. – 2002. – №4. – С. 22-25.
12. Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Попкова Т.В. и др. Взаимосвязь FoxP3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем антител при раннем ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4): 360-7.

УДК: 616.72-002+621.039.76 DOI:10.24353/QR.2022.40.41.015

Оптимизация профиля безопасности метотрексата при ревматоидном артрите: о чем говорит реальная практика?

О.В. Машкунова
НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан

Для цитирования: О.В. Машкунова. Оптимизация профиля безопасности метотрексата при ревматоидном артрите: о чем говорит реальная практика? Ревматология Казахстана. 2022;2(6):85-91

Аннотация. Оптимизация применения метотрексата при ревматоидном артрите достигается путем различных путей введения, одним из которых является подкожный путь, доказавший свою эффективность благодаря высокой биодоступности, быстрой скорости наступления эффекта, меньшей гепатотоксичностью и диспепсическими расстройствами. При этом в реальной клинической практике не всегда учитывается разница в биодоступности перорального и подкожного метотрексата, поэтому часто происходит передозировка методжекта из-за больших доз, приводящих необоснованно к отменам препарата, переключении на другой синтетический базисный препарат и раннему назначению ГИБТ. В статье приведены данные литературы о современных исследованиях по различиям в биодоступности разных путей введения метотрексата и результаты собственного исследования по оптимизации доз и улучшению профиля безопасности при подкожном введении метотрексата при деэскалации дозы подкожной формы метотрексата (методжекта) в шаг 2,5 мг, с 15 мг до 12,5 мг.
Ключевые слова: ревматоидный артрит, методжект, оптимальная минимальная доза, деэскалация.

Ревматоидты артритте метотрексаттың қауіпсіздік профилін оңтайландыру: нақты тәжірибе не туралы айтады?

О.В. Машкунова
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медициналық Университеті, Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты, Қазақстан Республикасы, Алматы қ., Әйтеке би көшесі, 20.

Аннотация. Ревматоидты артрит кезінде метотрексатты қолдануды оңтайландыруға әртүрлі енгізу жолдары арқылы қол жеткізіледі, олардың бірі биожетімділігі жоғары, гепатоуыттылығы және диспепсиялық бұзылыстардың аздығы арқасында өзінің тиімділігін дәлелдеген тері асты арқылы енгізу жолы. Сонымен қатар, нақты клиникалық тәжірибеде метотрексатты ауыз арқылы және тері асты арқылы енгізудің айырмашылығының биожетімділігі әрдайым ескеріле бермейді, сондықтан да үлкен дозаның әсерінен методжектің артық дозалануы, негізсіз препараттың тоқтататылуы, басқа синтетикалық базисті препаратты қосу және ГИБТ ерте тағайындалуы жиі болады. Мақалада метотрексатты енгізудің әртүрлі жолдарының биожетімділігіндегі айырмашылықтар бойынша заманауи зерттеулер туралы әдебиеттер деректері және дозаны оңтайландыру бойынша жеке зерттеулер нәтижесі және метотрексатты тері арқылы енгізудің деэскалация кезіндегі биожетімділік профилін жақсарту бойынша метотрексатты тері асты арқылы енгізудің 2,5 мг-ден, 15 мг-нан 12,5 мг-ға дейінгі қадамдары келтірілген.
Түйін сөздер: ревматоидты артрит, методжект, оңтайлы минималды доза, деэскалация.

Optimizing the safety profile of methotrexate in rheumatoid arthritis: what does the real clinical practice show?

O.V. Mashkunova
Kazakh National Medical University named after. S.D. Asfendiyarov, Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Republic of Kazakhstan, Almaty, st. Aiteke bi, 120.

Сведения об авторе: Машкунова Ольга Васильевна, к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», ведущий консультант Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Айтеке би, 120. orcid.org/0000-0002-8548-8281

Abstract. Optimization of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis is achieved through various routes of administration, one of which is the subcutaneous route, which has proven effective due to its high bioavailability, rapid onset of effect, less hepatotoxicity, and dyspeptic disorders. At the same time, in real clinical practice, the difference in the bioavailability of oral and subcutaneous methotrexate is not always taken into account, therefore, an overdose of the metoject often occurs due to large doses, leading to unreasonable drug withdrawals, switching to another synthetic basic drug, and early prescription of GIBT. The article presents literature data on modern studies on differences in the bioavailability of different routes of administration of methotrexate and the results of our own study on optimizing doses and improving the safety profile with subcutaneous administration of methotrexate with de-escalation of the dose of the subcutaneous form of methotrexate (metoject) in steps of 2.5 mg., from 15 mg. up to 12.5 mg.
Key words: rheumatoid arthritis, metoject, optimal minimum dose, de-escalation.

Несмотря на эру генно-инженерной биологической и таргетной терапии малыми молекулами янус-киназ в ревматологии за последнее десятилетие, метотрексат по-прежнему остается в фокусе внимания практических ревматологов [1, 2]. Его ключевая роль в концепции T2T (treat to target – лечение до достижении цели) – была закреплена в рекомендациях EULAR 2010 года, в которых впервые ему была отведена роль «золотого стандарта» и первой линии среди синтетических базисных препаратов в лечении ревматоидного артрита и «якорным» препаратом в комбинированной терапии с другими синтетическими традиционными и генно-инженерными биологическими препаратами. Стартовая доза метотрексата была обозначена в 10-15 мг с последующей эскалацией на 2,5 мг каждые две недели до максимально переносимых и эффективных 25-30 мг в неделю. Более поздние исследования показывают, что метотрексат в высоких недельных дозах (20-30 мг) более эффективен, чем в низких недельных дозах (7,5-15 мг) [3, 5]. За последнее десятилетие накоплен огромный опыт в применении метотрексата, что позволяет обобщить практический опыт его несомненных достоинств и проблем в реальной практике, требующих коррекции в применении и решений накопленных фактов о его нежелательных явлениях. Лидером применения метотрексата в лечении ревматоидного артрита делают его уникальные фармакологические действия: он является противоопухолевым препаратом, иммунодепрессантом, антагонистом фолиевой кислоты и антиметаболитом, блокирующим дигидрофолатредуктазу, что тормозит синтез и репарацию ДНК, и клеточный митоз. В ревматологии используются противовоспалительные дозы метотрексата, не превышающие 30 мг в сутки в отличие от доз, применяемых в онкологии [4, 6]. Предполагается, что его противовоспалительное действие связано с увеличением экстрацеллюлярной концентрации аденозина в очагах воспаления. Кроме того, обнаружено его антиатерогенное действие и многочисленные данные о кардиопротективном эффекте метотрексата [5, 6]. По данным многочисленных метаанализов доказано, что он снижает уровень нейтрализующих антител при применении генно-инженерных биологических препаратов, в частности ингибиторов ФНО, что обусловило его применение для снижения иммуногенности генно-инженерных биологических препаратов [5, 8].

Несомненным достоинством метотрексата является возможность применять его различными путями введения: пероральным, внутримышечным, внутривенным и подкожным. Последняя форма применения в течение последних более чем десяти лет доказала свои преимущества в лечении пациентов с ревматоидным артритом высокой степени активности и при непереносимости перорального метотрексата [7, 8]. Подкожная форма метотрексата повышает эффективность лечения ревматоидного артрита за счет повышения биодоступности по сравнению с пероральной формой, что позволяет интенсифицировать и оптимизировать лечение раннего артрита с высокой активностью и рефрактерного ревматоидного артрита. В то же время в международных рекомендациях подкожная форма метотрексата четко не определена, но по многочисленным зарубежным исследованиям рекомендуется стартовать с перорального метотрексата,

и в случае сохранения активности через 3-6 месяцев или при непереносимости перорального переходить на подкожные формы [9, 10].

По рекомендациям АРР, в Республике Казахстан в рамках оптимизации и доступности применения подкожных форм метотрексата лечение ревматоидного артрита начинается с подкожной формы методжекта. Результаты исследования РЕМАРКА доказывают эффективность применения подкожной формы метотрексата в качестве «первой линии» при лечении ревматоидного артрита для улучшения прогноза в виде регресса рентгенологической деструкции и отсутствия показания для раннего назначения генно-инженерной биологической терапии [5, 8].

Десятилетний опыт применения подкожных форм метотрексата выявил ряд проблем, связанных с нежелательными явлениями, в части случаев, не уступающих таковым при пероральном приеме. Частота отмен подкожного метотрексата заставила задуматься над причинами особенностей его применения в повседневной практике ревматолога и поиску причин необоснованных отмен препарата. Как оказалось, и в международной литературе стали появляться сообщения о возможной передозировке подкожного метотрексата, так как применение его не проводилось с учетом разницы в биодоступности подкожного и перорального метотрексата [7, 9].

Как показано на графике (рис. 1), при повышении перорального метотрексата выше 15 мг в неделю биодоступность его резко снижается, в то время как при подкожном введении она продолжает увеличиваться и происходит ощутимая разница между биодоступностью перорального и подкожного метотрексата.

По данным исследования CAMERA II, более 50% пациентов получали терапию метотрексатом в дозах, превышающих наименьшую оптимальную эффективную дозу, то есть получали передозировку метотрексатом. Было доказано, что оптимальность (адекватность) дозы метотрексата зависит от пути введения препарата (подкожно или внутрь). Биодоступность препаратов напрямую зависит от пути введения. При приеме внутрь биодоступность препаратов самая низкая [10, 11].

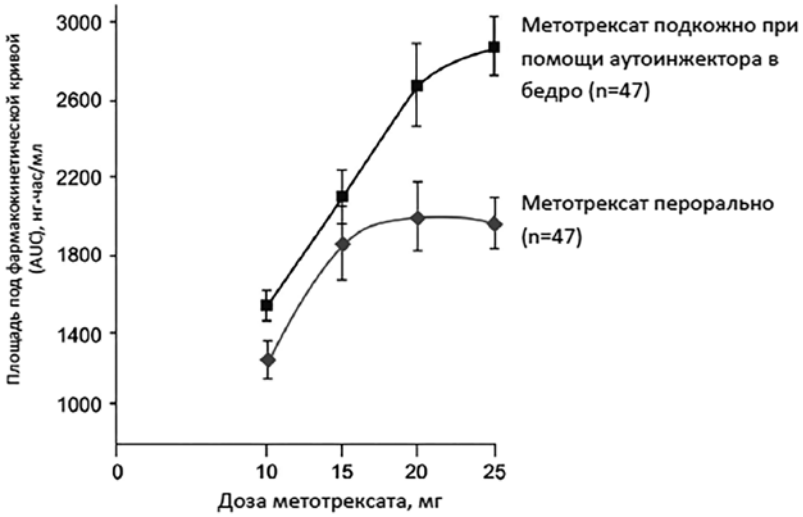


Рисунок 1. Биодоступность перорального и подкожного метотрексата

Одновременное рандомизированное перекрестное сравнительное исследование Michael H. Schiff, Jonathan S. Jaffe, Bruce Freundlich перорального и подкожного введений метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом продемонстрировало, что снижение биодоступности перорального метотрексата в дозах 15 мг и выше можно преодолеть путем подкожного введения препарата.

Одной из причин возможной передозировки может быть быстрая эскалация дозы метотрексата, которая на определенном уровне уже не сопровождается повышением клинической эффективности. Другой причиной возможной передозировки может быть более широкое распространение подкожного введения метотрексата при отсутствии четких рекомендаций по дозированию препарата при данном пути введения [11,13].

В исследовании CAMERA II определялись оптимальные дозы метотрексата при его применении в комбинации с преднизолоном и без него у пациентов с ранним ревматоидным артритом. В данном исследовании клинически значимым снижением активности заболевания считалось уменьшение показателя DAS28 в шаг на 0,15. Данный показатель намного ниже общепринятых изменений DAS28 для оценки клинической эффективности терапии и был использован для того, чтобы не пропустить небольшие, но важные клинические улучшения. Наименьшей оптимальной эффективной дозой (lowest optimal effective dose [LOED]) метотрексата считалась доза,

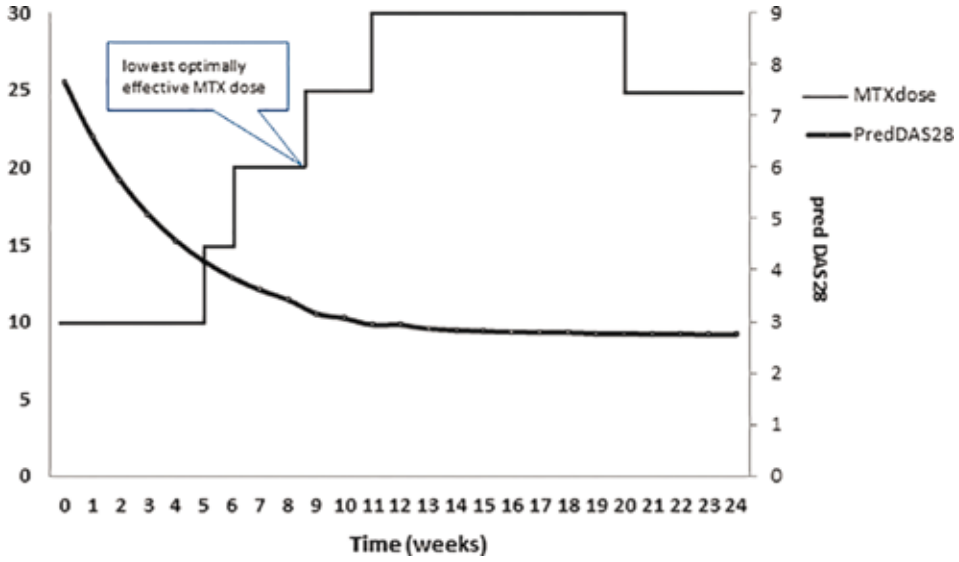


Рисунок 2. Наименьшая оптимальная доза метотрексата (lowest optimal effective dose [LOED])

после повышения которой больше не наблюдалось клинически значимого снижения активности заболевания. Как видно из рис. 2, наименьшей оптимальной эффективной дозой является доза 20 мг, после которой сохраняется плато эффективности в течение длительного времени, что не требует дальнейшей эскалации дозы подкожного метотрексата [7, 9, 12].

По данным исследования немецких ученых J. Braun, P. Kästner, P. Flaxenberg, частота всех нежелательных явлений подкожных и пероральной форм метотрексата сопоставима и составляет 66% и 62% соответственно, а число случаев отмен препарата подкожной формы из-за тяжелых нежелательных явлений составила 9,3% относительно 4,3% по сравнению с пероральным приемом [10, 11].

На основании вышеизложенного в Республике Казахстан было инициировано исследование по анализу оптимальности и адекватности применяемых доз подкожного метотрексата.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ревматоидным артритом

№	Показатель	Значение/медиана
1	Женщины, n (%)	129 (84)
2	Мужчины, n (%)	24 (16)
3	Возраст, годы, медиана	51,3 (68)
4	Минимальный возраст,годы	15
5	Максимальный возраст,годы	81
6	Длительность РА ≤6 мес, n (%)	32 (21)
7	Длительность РА >6 мес, n (%)	121 (79)
8	Средняя длительность заболевания на момент исследования	5,3

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости подкожной формы метотрексата (методжекта) при деэскалации его дозы с 15 мг до 12,5 мг у пациентов с ревматоидным артритом.

Материал и методы исследования

Проведено открытое когортное кросс-исследование. Обследовано 153 пациента с ревматоидным артритом со всех регионов Республики Казахстан. Рандомизация включала пациентов, получающих дозу 15 мг методжекта до начала исследования. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался на основании диагностических критериев EULAR/ACR 2010 г. У пациентов определяли динамику суставного синдрома в начале исследования на дозе 15 мг методжекта и на дозе 12,5 мг: счет болезненных и припухших суставов, боль и общую активность болезни с использованием визуальной аналоговой шкалы и другие проявления, включая влияние базисной терапии на лабораторную активность воспаления. Эффективность проводимой терапии оценивали по критериям EULAR на основании динамики индекса DAS28 СОЭ (Disease Activity Score). Результаты отражались в анкетах. Время исследования: 1 месяц. Критерии включения: пациенты с активным РА (DAS28-СОЭ >3,2) и получавшие методжект подкожно. Статистическая обработка проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics.

Результаты исследования

Как видно из таблицы, большинство пациентов составляли женщины – 84%,

средний возраст составлял 51,3 года, 79% имели длительность заболевания более 6 месяцев, то есть имели развернутую и позднюю форму заболевания.

В целом, по данным исследования, боль по шкале ВАШ уменьшилась с 60 до 32,8 баллов (рис. 3). Среднее число болезненных суставов на первой неделе составило 11,7, к концу исследования – 6,1; число припухших суставов на начало исследования составило 7, к концу исследования – 2,7.

Рис. 4 демонстрирует снижение DAS28 СОЭ на фоне деэскалации методжекта с 15,0 мг в неделю до 12,5 мг с 5,6 до 4,3. Показательными данными являются результаты по положительной динамике нежелательных явлений (рис. 5).

Боль в области живота, наблюдаемая у 16% пациентов, в дальнейшем наблюдалась только у 1% пациентов, количество пациентов со сниженным аппетитом снизилось с 43% до 14%, с диареей уменьшилось с 5% до полного исчезновения, с диспепсией – с 30% до 6%, с тошнотой – с 66% до 37%, повышение АЛТ исчезло полностью, случаев повторного стоматита не было. В целом боль в области живота уменьшилась на 14,4%, потеря аппетита – на 29,4%, диарея – на 5,2%, диспепсия – на 24,2%, тошнота, рвота – на 28,8%, повышение АЛТ – на 9,2%, стоматит – на 2,0%.

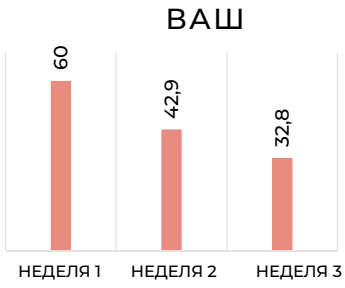


Рисунок 3. Динамика ВАШ

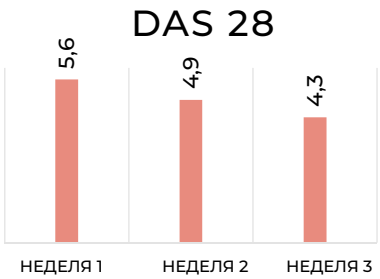


Рисунок 4. Динамика DAS 28 СОЭ

Положительная динамика снижения всех исследуемых параметров отражена в табл. 2.

Обсуждение

Реальная клиническая практика на основании десятилетнего применения методжекта отражает потребность в коррекции международных рекомендаций EULAR по ревматоидному артриту как 2010 года, так и пересмотра 2019 года. Если рекомендации однозначно трактуют, что начинать терапию метотрексатом в дозе 15 мг с последующей быстрой эскалацией до 20-25-30 мг/нед., то повседневная практика говорит, что при повышении доз методжекта до максимальных 25-30 мг сопровождается частыми нежелательными явлениями, и не всегда осуществима. По данным международных клинических исследований, вследствие

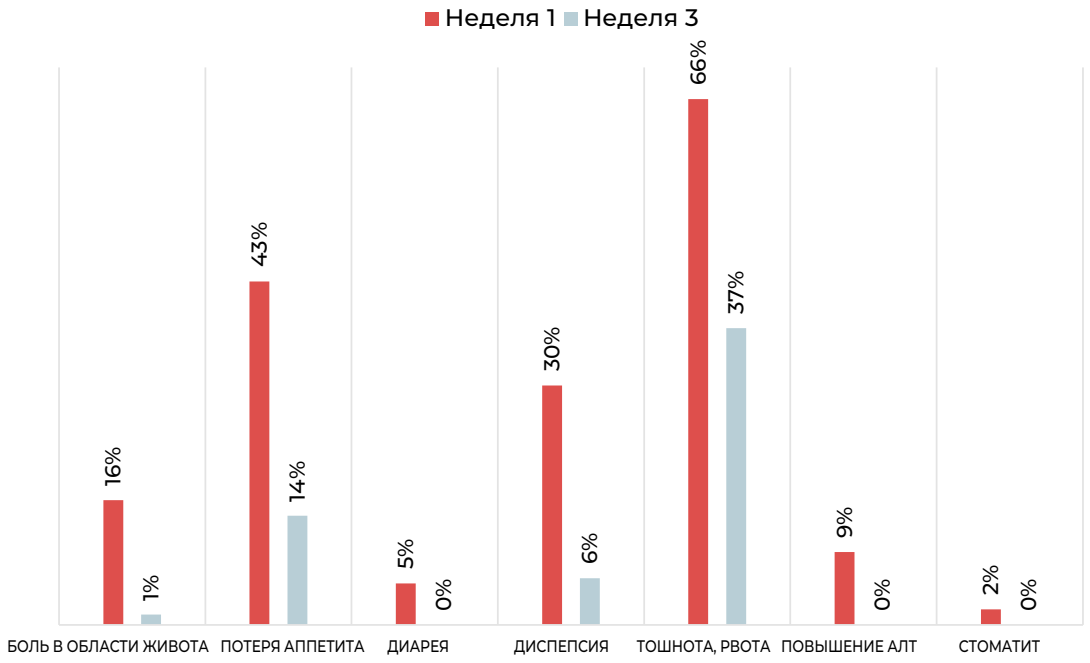


Рисунок 5. Динамика нежелательных явлений

Таблица 2. Общая динамика изменений при деэскалации дозы методжекта до 12,5 мг

№ недели	ЧБС	ЧПС	СОЭ	ВАШ	Боль в области живота	Потеря аппетита	Диарея	Диспепсия	Тошнота, рвота	Повышение АСТ, АЛТ	Стоматит	DAS28
1	11,7	7,0	27,2	60	24	66	8,0	46	101	14	3,0	5,6
2	8,7	4,6	22,7	42,9	9,0	49,0	1,0	20,0	91,0	3,0	0	4,9
3	6,1	2,7	17	32,8	2,0	21,0	0,0	9,0	57,0	0,0	0,0	4,3

Таблица 3. Различия в биодоступности перорального и подкожного метотрексата. (L. Idolazzi, S. Adami, R. Capozza)

Различие в биодоступности	Эквиваленты доз метотрексата при двух путях введения		
	пероральное введение	подкожное введение	разрыв в дозах
121%	10 мг	7,5 мг	2,5 мг
114%	15 мг	12,5 мг	2,5 мг
131%	20 мг	15 мг	5 мг
141%	25 мг	17,5 мг	7,5 мг

более высокой биодоступности подкожное введение метотрексата может приводить к ухудшению переносимости, что показало и наше исследование.

В пересмотре 2019 года говорится, что терапия метотрексатом становится персонифицированной и зависит от многих факторов, таких как активность заболевания, сочетанное назначение гормонов, переносимость терапии, коморбидные состояния, неблагоприятные факторы прогноза и в особенности путь введения препарата, пероральный или подкожный. Терапию метотрексатом начинают с более низких доз. Доза метотрексата зависит от активности заболевания, сочетанного назначения гормональной терапии, пути введения препарата (подкожно или внутрь). Эскалация дозы метотрексата должна сопровождаться оценкой эффективности (изменение индекса активности заболевания) и переносимости терапии.

Оптимальная доза метотрексата зависит от пути введения препарата (подкожно или внутрь), сочетанного назначения гормональных препаратов, переносимости терапии. В течение последних нескольких лет накоплен огромный клинический опыт терапии ревматоидного артрита метотрексатом, который меняет подходы к режимам дозирования метотрексата.

Оптимальность (адекватность) дозы метотрексата зависит от пути введения препарата (подкожно или внутрь). Биодоступность препаратов напрямую зависит от пути введения. При приеме внутрь биодоступность препаратов самая низкая.

Поэтому итальянские ревматологи L. Idolazzi, S. Adami, R. Capozza считают оптимальными дозами метотрексата при пероральном приеме 15 мг и выше, а при подкожном введении – 12,5 мг и выше.

В представленном исследовании подтверждаются данные итальянских исследований, что оптимальной минимальной дозой у большинства пациентов при подкожном применении методжекта является 12,5 мг.

Выводы

- Снижение дозы метотрексата на 2,5 мг не только не привело к снижению эффективности, но и сопровождалось снижением активности заболевания.
- Снижение дозы метотрексата на 2,5 мг привело к значительному снижению частоты нежелательных реакций.
- Снижение дозы подкожной формы метотрексата на 2,5 мг не снижает эффективность, но значимо снижает частоту нежелательных реакций. Это может оказать положительное влияние на приверженность пациентов к терапии метотрексатом.
- При назначении подкожной формы метотрексата (методжекта) необходимо учитывать разницу в биодоступности метотрексата при

пероральном и подкожном путях введения.
- Доза методжекта 12,5 мг – это оптимальная доза метотрексата при подкожном пути введения.

Стартовая и оптимальная дозы метотрексата зависят от следующих факторов:
- активность заболевания;
- сочетанное назначение гормональной терапии;
- путь введения препарата (подкожно или внутрь);
- переносимость терапии;
- коморбидных состояний;
- неблагоприятных факторов прогноза.

Эскалация, как и деэскалация дозы метотрексата всегда должна сопровождаться оценкой эффективности (изменение индекса активности заболевания) и переносимости терапии.

Прозрачность исследования

Исследование имело спонсорскую поддержку в лице компании Медак. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор декларирует об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):133-140. [Nasonov EL. The achievements of the rheumatology in the XXI century. Nauchcno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):133-140 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-133-140.
2. Romao V.C., Cahao H., Fonseca J.E. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMASRDs? BMCMedicine. 2013;11:17. doi:10.1186/17417015-11-17.
3. Favalli E.G., Biggioggero M., Meroni P.L. Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologics era: still an «anchor» DRUG? Autoimmune Rev. 2014;13:1102-8. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.026.
4. Goodman S.M., Cronstein B.N., Bykerk V.P. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2015;33:272-8.
5. Jay R. Methotrexate revisited: considerations for subcutaneous administration in RA. Clin Rheumatol. 2015;34:201-5. doi:10.1007/s10067-014-2830-9.
6. Cipriani P., Ruscitti P., Carubbi F., et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. Clin Ther. 2014;36:427-35. doi:10.1016/j.clinthera.2014.01.014.
7. Biachi G., Caporali R., Todoerti M., Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. AdvTher. 2016;33(3):369-78.doi: 10.1007/s12325-016-0295-8.
8. Li D., Yang Z., Kang P., Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in thetreatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: a systemic review and metaanalysis. Semi Arthritis Rheum. 2015. doi:10.1016/j.semarthritis.2015.11.004.
9. Schiff M.H., Jaffe J.S., Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate inpatients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis. 2014;73:1549-51. doi:10.1136/annrheumdis-2014-20522821.
10. Schiff M., Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategies in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2015;67Suppl.
11. Available from: http://acrabstracts.org/abstract/oral to subcutaneous methotrexate dose con-version strategies in the treatment of rheumatoid arthritis/
12. ichlmeier U., Heuer K.U. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:563-71.
13. Nasonov E.L. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):421–433 (In Russ.). DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-421-433

УДК:616.72-002.77 DOI:10.24353/QR.2022.42.44.016

Эффективность анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите с бронхиолитом

А.Т. Мамасаидов, Р.Ш. Салиева
Ошский государственный университет, Кыргызская Республика

Для цитирования: А.Т. Мамасаидов, Р.Ш. Салиева. Эффективность анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите с бронхиолитом. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):92-94

Цель: оценка эффективности анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом с бронхиолитом.
Материал и методы. У 156 больных ревматоидным артритом проводили компьютерную томографию (КТ) легких для выявления признаков бронхиолита. Больным ревматоидным артритом с КТ-признаками бронхиолита проводили 6-месячный курс терапии анти-В-клеточным препаратом (ритуксимабом). Эффект анти-В-клеточной терапии оценивали по динамике КТ-признаков и клинических симптомов ревматоидного бронхиолита и индекса DAS28.
Результаты. По результатам КТ легких признаки бронхиолита обнаружены у 46 (29,5 %) больных ревматоидным артритом. У большинства больных ревматоидным артритом с КТ-признаками бронхиолита 6-месячная терапия анти-В-клеточным препаратом (ритуксимабом) привела к достоверному снижению выраженности КТ- и клинических признаков ревматоидного бронхиолита и индекса DAS28.
Заключение. У большинства больных ревматоидным бронхиолитом отмечен положительный эффект 6-месячной терапии анти-В-клеточным препаратом (ритуксимабом) как в отношении бронхиолита, так и в отношении ревматоидного артрита в целом.
Ключевые слова: ревматоидный артрит, бронхиолит, анти-В-клеточный препарат (ритуксимаб), индекс DAS28.

Objective: Evaluation of the efficacy of disease modifying anti B cells therapy of patients of rheumatoid arthritis with bronchiolitis.
Material and methods: 156 rheumatoid arthritis patients underwent chest computed tomography (CT) to detect signs of bronchiolitis. Rheumatoid arthritis patients with CT signs of bronchiolitis underwent a 6-month course of therapy with disease modifying anti B cells therapy. The effect of anti B cells druds (Rituksimab) was assessed by the dynamics of CT signs and clinical symptoms of rheumatoid bronchiolitis and DAS28 index.
Results: By the results of CT of the lungs, bronchiolitis symptoms were detected in 46 (29.5%) of rheumatoid arthritis patients. In the majority of rheumatoid arthritis patients with CT scans of bronchiolitis, 6-month therapy with of anti B cells druds (Rituksimab) led to a significant decrease in the severity of CT and clinical signs of rheumatoid bronchiolitis and DAS28 index.
Conclusion: In the majority of patients with rheumatoid bronchiolitis, a beneficial effect of 6-month therapy of anti B cells drugs (Rituksimab) was noted for both bronchiolitis and for rheumatoid arthritis in general.
Key words: rheumatoid arthritis, bronchiolitis, of anti B cells druds (Rituksimab), DAS28 index.

Сведения об авторах: Мамасаидов Абдимуталиб Ташалиевич д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 медицинского факультета Ошского государственного университета. ORCID: 0000-0003-4189-4381
Салиева Рана Шербаевна ассистент кафедры клинических дисциплин №1 международного медицинского факультета Ошского государственного университета, Кыргызская Республика
E-mail: oshksma@yandex.ru
Факс: (+996) 322246461
Моб.тел.: (+996) 552757040, (+996) 772757040.

Актуальность

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим аутоиммунным воспалительным ревматическим заболеванием, клинически проявляющимся прогрессирующим поражением периферических суставов и других органов/систем, в том числе дыхательной системы [1–6].

Одним из видов поражения дыхательной системы у больных РА является бронхиолит, редко диагностирующийся общепринятыми клинико-функциональными методами [7, 8], но довольно часто обнаруживаемый во время компьютерной томографии (КТ) легких [3, 5, 9, 10, 11].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), с одной стороны, являются одним из эффективных видов лечения (базисной терапии) РА, с другой стороны, оказывают положительное влияние у больных РА на течение патологии дыхательной системы [3, 12], в том числе бронхиолита [5, 11].

Общепринятых методик терапии бронхиолита у больных РА к настоящему времени нет. Одним из эффективных способов лечения ревматоидного бронхиолита является применение ГИБП в сочетании с

ингаляционными β2-агонистами и М-холинолитиками [9].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности одного из видов ГИБП, как анти-В-клеточная терапия в лечении РА с бронхиолитом.

Материал и методы

Исследование провели у 156 больных с достоверным диагнозом РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 1987) и Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2010).

Из обследованной группы исключались больные РА с сопутствующими хроническими болезнями органов дыхания (бронхиальная астма, ХОБЛ, эмфизема легких, рак легкого и т.д.) и с ревматическими аутоиммунными системными заболеваниями, а также пациенты РА, имеющие длительный контакт с токсическими для органов дыхания веществами.

Всем больным РА предварительно проводили КТ легких для выявления признаков ревматоидного бронхиолита.

Больным РА с КТ-признаками назначали анти-В-клеточный препарат (ритуксимаб). Ритуксимаб применяли в дозе 500 мг в/в 2 раза с интервалом 2 недели в начале лечения и еще 2 раза с интервалом 2 недели через 6 месяцев, всего 4 курса. Лечение ритуксимабом проводили на фоне приема метотрексата в дозе 15-20 мг/нед и β_2-агонистов и М-холинолитиков длительного и короткого действия в виде ингаляций.

Оценку эффективности анти-В-клеточной терапии проводили по динамике КТ-признаков и клинических симптомов бронхиолита (кашля, отхождения мокроты, одышки и сухих и/или влажных хрипов, снижения объема форсированного выдоха – $ОФВ_1$), а также индекса DAS28 через 6 месяцев.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы Statistics version 17.0, включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа с вычислением t-критерия. Различия считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Из 156 обследованных больных РА во время КТ легких признаки бронхиолита выявлены в 46 (29,5%) случаях (табл. 1).

Обнаружены как прямые (центрилобулярные микроочаги и структуры типа «дерева с почками»), так и косвенные (участки «мозаичной перфузии» и феномен «воздушной ловушки») КТ-признаки бронхиолита [13], а также утолщение стенок дистальных бронхов, деформация их просвета и бронхоэктазы.

Так как у одного и того же больного РА выявлялись от 1 (одного) до 3 (трех) вышеуказанных КТ-признаков ревматоидного бронхиолита, их частота обнаружения была следующей: прямые признаки бронхиолита (центрилобулярные микроочаги и структуры типа «дерева с почками») выявлены у 15 (9,6%), косвенные признаки бронхиолита (участки «мозаичной перфузии», феномен «воздушной ловушки») – у 13 (8,3%), утолщение стенок дистальных бронхов – у 19 (12,2%), деформация их просвета – у 18 (11,5%) и бронхоэктазы – у 6 (3,9%) больных РА (табл. 1).

У больных РА с КТ-признаками бронхиолита частота выявления клинических симптомов поражения дистальных бронхов показана в табл. 2.

Кашель выявлен у 22 (47,8%), отхождение мокроты определено у 19 (41,3%), одышка определена у 20 (43,5%), сухие и/или влажные хрипы обнаружены у 8 (17,4%) и снижение показателя $ОФВ_1$ ниже 80% от должной выявлено у 17 (37,0%) больных РА с КТ-признаками бронхиолита (табл. 2).

Таблица 1. Встречаемость КТ-признаков бронхиолита у больных РА (n=46)

Вид КТ-признака	Частота обнаружения	
	n	%
Прямые признаки бронхиолита (центрилобулярные микроочаги и структуры типа «дерева с почками»)	15	9,6
Косвенные признаки бронхиолита (участки «мозаичной перфузии» и феномен «воздушной ловушки»)	13	8,3
Утолщение стенок дистальных бронхов	19	12,2
Деформация просвета дистальных бронхов	18	11,5
Бронхоэктазы	6	3,9
Всего	46	29,5

Таблица 2. Частота встречаемости респираторных симптомов у больных РА с наличием КТ-признаков бронхиолита (n=46)

Клинические симптомы поражения дистальных бронхов у больных РА с КТ-признаками бронхиолита	Частота обнаружения	
	n	%
Кашель	22	47,8
Отхождение мокроты	19	41,3
Одышка	20	43,5
Сухие и влажные хрипы	8	17,4
Снижение показателя $ОФВ_1$ ниже 80% от должного	17	37,0
Всего	24	52,2

Таблица 3. Встречаемость КТ-признаков и клинических симптомов бронхиолита и значение индекса DAS28 у больных РА с наличием КТ-признаков бронхиолита (n=46) до и после 6 месяцев лечения ГИБП

Признаки ревматоидного бронхиолита и РА	До лечения	После лечения	p
КТ-признаки бронхиолита (n, %)	37 (100%)	25 (67,6%)	<0,05
Клинические симптомы бронхиолита (n, %)	24 (100%)	16 (66,7%)	<0,05
DAS28 (M±m)	6,2 ± 0,65	4,4 ± 0,59	<0,05

С учетом того, что у одного и того же больного наблюдались от 1 до 6 перечисленных симптомов, клинические симптомы поражения дистальных бронхов обнаружены у 24 (52,2%) больных РА с КТ-признаками бронхиолита (табл. 2).

Динамика КТ-признаков и клинических симптомов бронхиолита и индекса DAS28 у больных РА с наличием КТ-признаков бронхиолита через 6 месяцев лечения ритуксимабом представлена в табл. 3.

Как видно из таблицы 3, на фоне 6-месячного лечения ритуксимабом количество больных РА с КТ-признаками бронхиолита достоверно ($p<0,05$) уменьшилось с 37 (100%) до 25 (67,6%).

Такое же достоверное ($p<0,05$) уменьшение отмечено у больных РА с клиническими симптомами бронхиолита с 24 (100%) до 16 (67,6%) к концу 6-месячного лечения ритуксимабом.

У больных РА с КТ-признаками бронхиолита 6-месячная терапия ГИБП привела к достоверному ($p<0,05$) снижению индекса DAS28 с 6,2 ± 0,65 до 4,4 ± 0,59.

Обсуждение

В нашем исследовании по результатам КТ легких выявлена относительно высокая частота (29,5%) обнаружения бронхиолита при РА, что было отмечено в наших предыдущих работах [14, 15] и в работах других авторов [3, 5, 9–11].

Наличие КТ-признаков поражения дистальных бронхов у больных РА по нашим данным (табл. 1) в сочетании со структурными изменениями крупных бронхов, отмеченное другими авторами [7–9], может быть подтверждением данных литературы о том, что ревматоидный бронхиолит является частью диффузного воспалительно-склеротического поражения бронхиального дерева с развитием обструктивного панбронхита при РА [16].

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой эффективности ритуксимаба как в отношении РА в целом (по динамике индекса DAS28), так в отношении ревматоидного бронхиолита (по снижению количества больных с КТ- и клиническими признаками поражения дистальных бронхов), что согласуется с данными литературы [3, 5, 9, 12].

Таким образом, у больных РА с бронхиолитом анти-В-клеточная терапия в сочетании с ингаляционными β2-агонистами и М-холинолитиками длительного и короткого действия являются эффективным методом лечения РА и ревматоидного бронхиолита.

Выводы

1. Ревматоидный бронхиолит по результатам КТ легких обнаруживается в 29,5% случаев и относится к частым внесуставным признакам РА.
2. У больных РА КТ-признаки бронхиолита обнаруживаются гораздо чаще, чем клинические симптомы.
3. Длительное (6 мес.) применение анти-В-клеточного препарата (ритуксимаба) в сочетании с ингаляционными β2-агонистами и М-холинолитиками является эффективным методом лечения ревматоидного бронхиолита.

Список литературы находится в редакции

УДК:616.722-578.834.11 DOI:10.24353/QR.2022.61.25.017

Ankylosing spondyloarthritis and Covid-19

Kh.T. Mirakhmedova, N.A. Dadabayeva, G.B. Saidrasulova, N.M. Narziyev
Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Abstract. Coronavirus 2019 (Covid-19) is seriously affected human health and reasoned great resolution to healthcare in the world. Despite the fact that the whole world is contending with Covid-19 and new strains of it continue to emerge. Covid-19 affects not only the respiratory system but also involves the cardiovascular system, the gastrointestinal tract and the musculoskeletal system. The musculoskeletal manifestations appeared like myalgia, arthralgia and viral arthritis. This article will consider Covid-19 and how it affects patients with Ankylosing spondyloarthritis disease.
Key words: ankylosing spondyloarthritis, HLA-B27, Covid-19, C-reaktive protein, BASDAI

For citation:
Kh.T. Mirakhmedova, N.A. Dadabayeva, G.B. Saidrasulova, N.M. Narziyev. Ankylosing spondyloarthritis and Covid-19. Rheumatology of Kazakhstan. 2022;2(6):95-98

Анкилозирующий спондилоартрит и Covid-19

Х.Т. Мирахмедова, Н.А. Дадабаева, Г.Б. Саидрасулова, Н.М. Нарзиев
Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация. Коронавирус 2019 (Covid-19) оказал серьезное влияние на здоровье человека и нанес большой ущерб здравоохранению в мире. Несмотря на то, что весь мир борется с Covid-19, продолжают появляться новые его штаммы. Covid-19 поражает не только дыхательную систему, но и сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт и опорно-двигательный аппарат. Скелетно-мышечные расстройства проявляются также в виде миалгии, артралгии и вирусного артрита. В этой статье будет рассмотрено влияние Covid-19 на пациентов с анкилозирующим спондилоартритом.
Ключевые слова: анкилозируюший спондилоартрит, HLA-B27, Covid-19, С-реактивный протеин, BASDAI.

Introduction

Covid-19 is an infectious disease of the respiratory system. Many patients who experienced Covid-19 debuted the musculoskeletal manifestations such as myalgia, muscle weakness, arthralgia or worsening of existing symptoms of musculoskeletal diseases experienced with Covid-19. Covid-19 primarily affects the respiratory organs and also can involve other organs and systems [1]. Some researchers found that Covid-19 may be the reason for immune dysregulation and complement activation [2]. As a result, the immune complex may deposit within the joints and synovial fluid like other viral infections [3]. As a result, the immune complex may deposit within the joints and synovial fluid like other viral infections. In one case given that a patient who experienced Covid-19 debuted secondary reactive arthritis after one week. The joint fluid had been aspirated from the swelling joint and it had been diagnosed by PCR. The aspirated synovial fluid was a Covid-19 negative and in a Gram stain was negative for gonococcal, and Chlamydia also [4].

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic autoinflammatory disease of joints and entheses. The disease debuts in early adulthood. In general, males suffer a lot more than females. AS mainly affects the sacroiliac joints and spine. Inflammatory back pain is one of the initial symptoms of AS. In many patients' diagnosis of AS is usually delayed more than seven years. AS involve other organs such as eyes, heart, and skin. Disease manifestation may be low back pain and like olygoarthritis or plantar fasciitis.

MRI is used to find early signs of sacroiliitis. Some researchers found that HLA-B27 positive and negative patients did not differ significantly in symptoms of clinical observation. However, HLA-B27 positive patients had detected significantly higher joint destruction scores and activity scores compared with HLA-B27 negative patients in

Information about authors:
Kh.T. Mirakhmedova, DSc., Chief rheumatolog of Uzb. Res., Tashkent Medical Academy, Tashkent, 100109, Uzbekistan, e-mail:hilola_mirahmedova@mail.ru phone: +998901881932
N.A. Dadabayeva, PhD., dotsent, Tashkent Medical Academy, Tashkent, 100109, Uzbekistan,
G.B. Saidrasulova, PhD student, Tashkent Medical Academy, Tashkent, 100109, Uzbekistan, e-mail:zebogul92@gmail.com phone:+998974330934
N.M. Narziyev, assistant, Tashkent Medical Academy, Tashkent, 100109, Uzbekistan, phone: +998333760303

Table 1

Characteristics of the study patients	AS patients who experienced Covid-19	AS patients without Covid-19
All participants number n	9	34
Male n	8	27
Female n	1	7
Age years	40,3 (19-52)	41,2 (24-65)
Disease duration (years)	9,6	10,1
HLA-B27 positive (%)	89%	91%
BASDAI	6,05 (4,1-8,0)	4,7 (3,5-6,0)
VAS 10	6,4	4,1
ASDAS-$_{C\text{-}RPO}$	4,65	3,4
ESR (mm/h)	25,3	18,5
COVID-19 PCR was positive%	100%	0

Table 2

Sacroiliac joints x-ray	Bilateral sacroiliitis n-9, %	Acute inflammation of SIJ on MRI n-9	
		Unilateral	Bilateral
1 degree	0	2	7
2 degree	56%	Acute inflammation on spine on MRI n-9	
3 degree	22%	Non appeared	Appeared
4 degree	33%	3	6

MRI. They said that between MRI signs and clinical findings was not any association [5].

This article will consider Covid-19 and how it affects patients with Ankylosing spondylarthritis disease.

Purpose. Evaluate disease activity and radiological change in AS patients who experienced Covid-19.

Materials and methods

The study was conducted at the SKAL, Department of Rheumatology and Cardio Rheumatology of the multicentric Clinic of Tashkent medical academy in 2021-2022.

The study design was prospective cross-sectional. The study participated in 42 patients with axial Spondyloarthritis that confirmed the ASAS criteria. 8 patients were experienced Covid-19. 34 patients were without Covid-19. Patients' age was above 18 years old. Among the participants was eight females and others were male.

Patients' disease activity has been defined by the BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) and a blood sample was taken to detect HLA-B27, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. All patients disease activity was calculated with the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) after defining C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. Patients' pain severity was assessed with a visual analogue scale (VAS).

Only Covid-19 experienced patients' sacroiliac joints and spine were observed by MR imaging (MAGNETOM Aera 1,5 Tesla by Siemens) and x-ray. On MR imaging was used a coronal and transverse plane with T1, T2 weighted and STIR sequences while the x-ray was used with anteroposterior and lateral projection.

Patients were unable to lie during MRI examination with STIR sequences and patients with claustrophobia and also who have a metallic foreign body or implants were excluded from the study. Moreover, if patients refused agreement, they would not include in the research.

Results. The demographic information of patients is given in table 1. Patients who experienced the Covid-19 were PCR positive in their history, but during the study were not any respiratory symptoms or signs of frosted glass in computed tomography. Patients who experienced Covid-19 had not been taking any immunosuppressive therapy.

VAS index was higher than the control group. Besides BASDAI score was also increased to compare the control. ASDAS-C-RPO score was approximately 1,4 times higher in patients who experienced Covid-19.

AS patients who experienced Covid-19 were found with bilateral sacroiliitis on x-ray. Bilateral II degree of sacroiliitis was defined as 56 per cent, while III and IV degree was appeared 22 and 33% of patients. I degree bilateral sacroiliitis sign was not found any patients (Table 2). Acute inflammation as bone edema was found all patients. In addition to 22% patients were detected unilateral bone edema and 78% of patients were appeared bilateral acute inflammation on sacroiliac joints (Table 2).

Case 1. During the study, one patient was positive in PCR and increased the level of IgG to Covid-19, but any respiratory symptoms did not detect while observation. The patient's age was 19 years old. During the examination, he complained of dull pain in one side of the Achill tendon and low back pain. His complaints have been continuing for 8-9 months. He also had experienced right side knee arthritis and plantar fasciitis. The anamnesis was a pain in the lower part of the

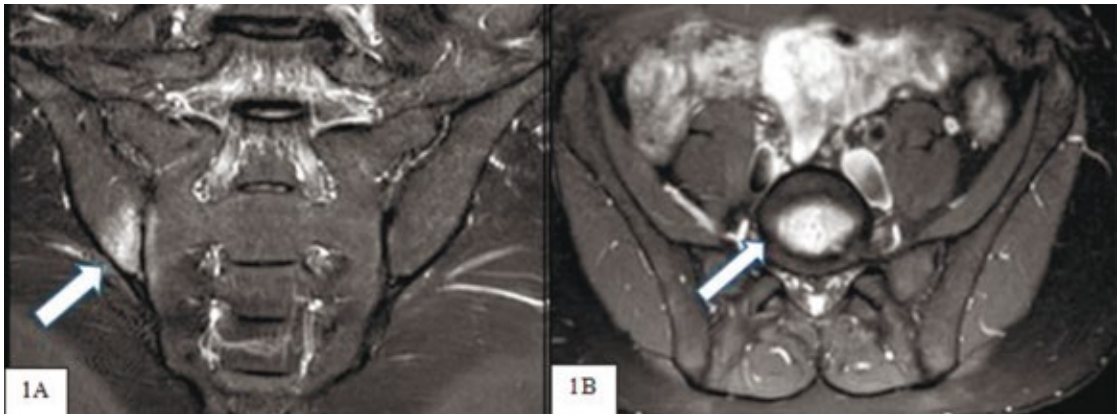


Figure1. Given sacroiliac joints MRI right side acute inflammation (bone edema). 1A with STIR sequence bone oedema is shown with a white arrow. 1B ith STIR sequence, spondylodiscitis is shown with a white arrow

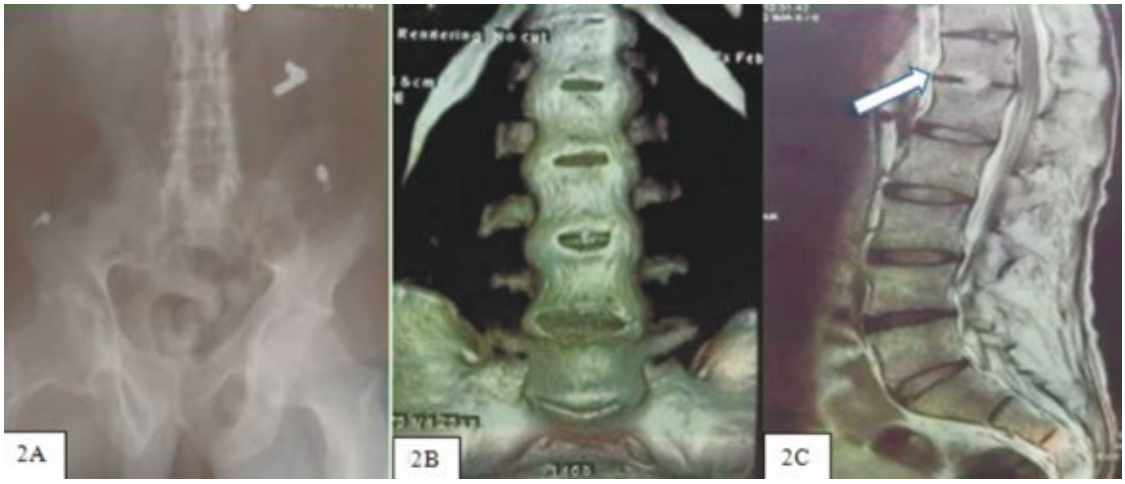


Figure 2. 2A x-ray: bilateral sacroiliitis IV degree. 2B CT ankylosis of spine. 2C MRI acute inflammation

spine, on one heel and one knee 2 years ago and had prolonged approximately more than 3 months. During the last 5 months, he is regularly taking sulfasalazine 2 gr a day and non-inflammatory anti-inflammatory drugs (NSAID) irregularly. In the serum, C-RP and ESR levels were significantly higher at 42 mg/l and 25 mm/h respectively. HLA-B27 was also positive. An MRI found right side of acute inflammation like bone edema (Figure 1).

Case 2. The patient was admitted to the rheumatology department. His age was 46 years old. He complained for all large joints pain and inability to move. An anamnesis was obtained: he had experienced Covid-19 4 months ago, before that he 5 more times was a neurologist consultation with an osteochondrosis diagnosis. He had been taken NSAID irregularly. An examination was defined: limitation of movement in the shoulders, hips, and knee joints. The patient was not able to move the rotation of the neck. Due to pain in the knee joints were found to contracture and the patient was not able to stand on foot. In the serum, C-RP and ESR levels were significantly higher at 42 mg/l and 26 mm/h respectively. Rheumatoid factor was negative. Antibody to IgG of Covid-19 was positive-5,0 [(<0,9-negative) (7.04.2022)]. HLA-B27 was also positive. ASDAS-C-RP levels were 4,9 with very high disease activity. BASDAI-7,5. X-ray: bilateral sacroiliitis of IV degrees (Figure 2).

Case 3. The patient's age was 45 years old. She had been never observed by a rheumatologist. She treated only neurologist with osteochondrosis. Her complaints were begun at 25 years old. An anamnesis found: pain in the lower part of the spine for more than 3 months, night pain. An examination: arrogant posture, pain in knee, hip and sacroiliac joints, frontal and sagittal limitation of movement in lumbar part of spine. In the serum, C-RP and ESR levels were slightly higher at 42 mg/l and 10 mm/h respectively. Rheumatoid factor was negative. Antibody to IgG of Covid-19 was positive-2,24 (<0,9-negative). ASDAS-C-RP levels were 4,4 with very high disease activity. BASDAI-5,1. X-ray: bilateral sacroiliitis of II degrees. An MRI found bilateral sacroiliitis and left side acute inflammation like bone oedema (figure 3).

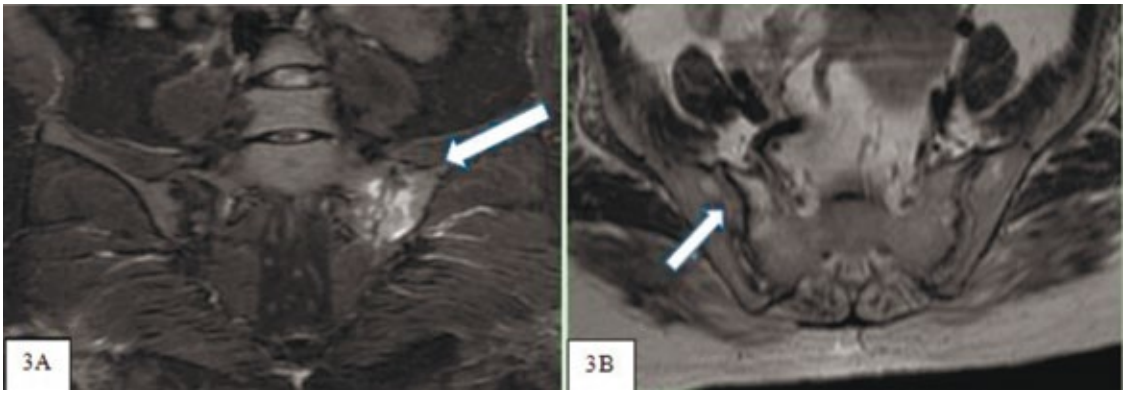


Figure 3. Given sacroiliac joints MRI left side acute inflammation (bone edema). 3A with STIR sequence bone oedema is shown with a white arrow. 3B with T2 weighted fast recovery fast spin echo, fat deposition on the right side with narrowing and widening area

Discussion

Some researchers said that people with rheumatic disease may be at high relative risk for infecting Covid-19 than healthy people. This research work included a small sample size, research result gave a significant confidence interval [6]. Susceptibility to Covid-19 is influenced by host organism, viral infection and environmental factors also. Spain researchers said that during the first wave, people with rheumatic diseases had a 30% higher susceptibility to Covid-19 than other populations [7]. Apart from this, the scientific work conducted in Italy showed that among rheumatic diseases estimated risk of infection for Rheumatoid arthritis (RA) was 64% increased than the general population.

Some research said that patients with RA who received Janus kinase inhibitors or rituximab might be worsening outcomes than RA patients who received inhibitors of TNF-alpha [8].

Our research found that patients who experienced Covid-19 had not been taking any immunosuppressive therapy like disease-modifying antirheumatic drugs (methotrexate, sulfasalazine, leflunomide) or any gene-engineering target therapy such as inhibitor IL-17 and inhibitors of TNF-alpha. One research study showed that some research works are being carried out with treating various inhibitors of TNF-alpha but it works are not completed [9].

Covid-19pathogenesis participates in multiple destructive signaling pathways and they are impacted by the course of the disease. A low level of inflammation aids to a successful elimination of Covid-19 infection but in organism Covid-19 may occur over activated inflammatory pathways and leading to multiorgan damages [10]. Moreover, in this issue identifying inflammatory pathways and therapeutic targets in Covid-19 is of high value.

Many AS patients take immunosuppressive drugs such as inhibitors IL-17 or inhibitors of TNF-alpha. Thus patients who receive TNF-alpha inhibitors may be made mild courses of the Covid-19 disease and AS also. Patients who do not receive any immunosuppressive therapy manifest severe courses of the AS and Covid-19. However, the organism is individual and each person and each patient should approach it individually.

Conclusion

Patients with AS who experienced Covid-19 may be a severe course of disease duration compared to patients without Covid-19. AS patients with Covid-19 were observed higher disease activity than those without Covid-19 patients. Due to acute inflammation of the skeleton, this patient may be a faster radiological progression of disease than patients without Covid-19. Furthermore, patients with Covid-19 need to continue to observe deeply for a prolonged time to give reliable results.

References

1. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, Bello AH, Alshehri MA, Afamefuna Victor E, Umar NA and Kundakci B (2020) Neurological and Musculoskeletal Features of Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Neurol. 11:687. doi: 10.3389/fneur.2020.00687Introduction.
2. Rajeev Gupta, Vanya Alasdair Gant, Bryan Williams, Tariq Enver. Increased Complement Receptor-3 levels in monocytes and granulocytes distinguish COVID-19 patients with pneumonia from those with mild symptoms. International journal of infectious diseases, volume 99, October 01.2020, P381-385, https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.004
3. Brad A. Goupil1, Christopher N. Mores, A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis, The open rheumatology journal, Volume 10, Pages 129-140, 2016 DOI: 10.2174/1874312901610010129

A complete list of references is in the editorial

УДК 616.13.02 DOI:10.24353/QR.2022.52.39.018

Трудности диагностики и лечения гранулематоза с полиангиитом (описание клинического случая)

Р.Л. Иванова, М.В. Горемыкина, А.С. Бейсенгазинова
Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

Аннотация. В данной публикации описывается клинический случай поздно диагностированного гранулематоза с полиангиитом в период эпидемии инфекции COVID-19 с сопутствующим наличием гнойной раны в левой подлопаточной области грудной клетки, что представляло собой трудность в проведении интенсивной терапии. Данные, приведенные в статье, будут полезны представителям практического здравоохранения, ревматологам, отоларингологам, офтальмологам, врачам визуальной диагностики, нефрологам, онкологам, фтизиатрам и врачам общей практики.
Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, системные васкулиты, диагностика, лечение.

Для цитирования: Р.Л. Иванова, М.В. Горемыкина, А.С. Бейсенгазинова. Трудности диагностики и лечения гранулематоза с полиангиитом (описание клинического случая). Ревматология Казахстана. 2022;2(6):99-104

Аннотациясы. Бұл басылымда COVID-19 инфекциясының эпидемиясы кезіндегі полиангиитпен кеш диагностикаланған гранулематоздың клиникалық жағдайы сипатталған, кеуде қуысының сол жақ бұғана асты аймағында іріңді жараның бір мезгілде болуы, бұл қарқынды терапияда қиындық туғызған. Мақалада келтірілген деректер практикалық денсаулық сақтау өкілдеріне, ревматологтарға, отоларингологтарға, офтальмологтарға, визуалды диагностика дәрігерлеріне, нефрологтарға, онкологтарға, фтизиатрларға және жалпы тәжірибелік дәрігерлерге пайдалы болады.
Түйінді сөздер. полиангиитпен грануломатоз, жүйелік васкулит, диагностика, емдеу.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, systemic vasculitis, diagnosis, treatment.

Сведения об авторах:
Р.Л. Иванова, д.м.н., профессор кафедры ревматологии и неинфекционных болезней НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, e-mail: irl-08-36@mail.ru, +7 (777) 147 2892 https://orcid.org/0000-0001-9851-2255
М.В. Горемыкина, к.м.н., ассоциированный профессор, зав. кафедрой ревматологии и инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, e-mail: mayagmv@mail.ru, +7(777) 390 8234 https://orcid.org/0000-0002-5433-7771
А.С. Бейсенгазинова, резидент 1 года обучения специальности «Ревматология взрослая, детская» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, e-mail: beisengazinova@mail.ru, +7(702) 704 6096 https://orcid.org/0000-0002-3816-4305

071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103.

Введение

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – это редкое жизнеугрожающее мультисистемное заболевание, относящееся к системным васкулитам (СВ), ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), поражающее преимущественно сосуды мелкого и среднего калибра, характеризующееся гранулематозным воспалением респираторного тракта, некротизирущим васкулитом и гломерулонефритом. Из-за полиморфизма клинических проявлений затрудняется ранняя диагностика ГПА, вследствие чего пациенты не успевают получить своевременное и адекватное лечение, что приводит к неблагоприятным исходам [2-4]. Имеются данные ряда авторов, согласно которым двухлетняя выживаемость до применения индукционной терапии в виде циклофосфамида и глюкокортикостероидов, составляла менее 10%, а средняя выживаемость всего 5 мес., причиной смерти обычно были почечная недостаточность или дыхательная недостаточность. В настоящее время благодаря своевременному и правильному лечению восьмилетняя выживаемость при ГПА приближается к 80%, а пациенты могут вести относительно нормальную жизнь [2, 5].

Для постановки диагноза ГПА используется сочетание клинических, инструментальных, лабораторных, серологических данных. Решающим методом диагностики ГПА является биопсия с гистологическим исследованием, для которого характерно сочетание полиморфно-клеточного некротического гранулематозного воспаления, некротического васкулита и очагов некроза [7, 9]. Лабораторно для выявления активного системного АНЦА-ассоциированного гранулематозного васкулита в сыворотке крови регистрируют цитоплазматические АНЦА, которые имеют чувствительность 90-95 % и специфичность около 90 %, но не выявляется в фазе ремиссии [9, 10]. Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются основными методами диагностики, используемыми для оценки пораже-

ния верхних дыхательных путей и легких при ГПА. Наиболее частыми рентгенологическими признаками поражения легких при ГПА являются легочные массы и узелки, которые часто бывают множественными и кавитирующими, и изменения ткани легкого по типу «матового стекла» за счет местного поражения мелких сосудов [1, 6, 7]. Эти изменения неспецифичны, и могут быть характерны для других заболеваний бронхолегочной системы, что нередко приводит к диагностическим ошибкам [8].

Цель исследования: описание клинического случая ГПА, анализ ошибок в диагностике и трудности в лечении.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ истории болезни пациентки с ГПА.

Клинический случай

Женщина, 53 г., экстренно поступает в кардиоревматологическое отделение Университетского госпиталя Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Семей» (УГ НАО МУС) в ноябре 2021 г. с жалобами на: кашель с трудноотделяемой мокротой, одышку, боли в грудной клетке, светобоязнь, слезотечение, ноющую боль в левом глазу, боли в носовой области с заложенностью, снижение слуха больше слева, боли в мышцах нижних конечностей, боли в коленных суставах, отечность обеих стоп, выпадение волос, похудание на 20 кг, повышение температуры тела до 38,0°С, выраженную утомляемость, снижение памяти, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно: впервые жалобы появились в конце февраля 2021 г., когда начали беспокоить боли в носовой области с заложенностью, сухость кожи, боли в голеностопных суставах. Лечилась у ЛОР врача платно по поводу аллергического ринита. Эффекта от лечения не было.

В июне 2021 г. осмотрена и обследована ЛОР врачом по месту жительства, с диагнозом: Вазомоторный ринит. Полип с кровянистыми выделениями? На рентгенограмме ППН от 29.06.21 г. Заключение: Двусторонний катаральный фронтит. Было рекомендовано: физиолечение УФ носа №7, сосудосуживающий спрей для носа, по 1-2 вспрыскивания 3 раза в день, без улучшения. Позже присоединились жалобы на светобоязнь, слезотечение. Получала лечение у окулиста с диагнозом: Краевой кератит, с положительным эффектом.

Через месяц в июле 2021 г. появились боли в коленных, голеностопных суставах, появилась отечность нижней трети голени, была осмотрена ревматологом с предварительным диагнозом: Полиостеоартроз с поражением опорных суставов 2 ст. Подозрение на СКВ? Рекомендовано обследоваться. ОАК: Нв – 121 г/л, эритроциты – 4,34*1012/л, тромбоциты – 403*109/л, лейкоциты – 7,46*109/л,. СОЭ – 6 мм/час. ОАМ: удельный вес – 1020, лейкоциты – 2 в п/з, плоский эпителий – 1 в п/з, белок – 0. БХАК – СРБ – 54,2 мг/л; РФ – 31,7 МЕ/мл; мочевая кислота – 282,4 мкмоль/л; антистрептолизин «О» (качественно) – отсутствует. Компонента комплемента С3 – 1,71 г/л (0,90-1,80); С4 – 0,34 г/л (0,10-0,40). Волчаночный антикоагулянт 1,83 отн. ед. (<1,2). Рентгенография голеностопных суставов в прямой проекции. Заключение: Деформирующий остеоартроз суставов правой и левой стопы 2 стадии. Кровь на иммунологический анализ не был сдан из-за ухудшения состояния.

Через 3 недели в конце июля 2021 г. появились жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой, повышение температура тела до 38,7°С, потливость, общую слабость, похудание. Неоднократно вызывала мобильную группу. Была обследована по месту жительства с диагнозом: Двусторонняя вирусная пневмония? ДН 2. ПЦР на COVID-19 отрицательно (дважды). КТ ОГК от 27.07.2021 г. Заключение: КТ-признаки единичных образований обоих легких (mts?).

В августе 2021 г. обследовалась у онколога по месту жительства, направлена в Центр ядерной медицины и онкологии г. Семей (ЦЯМиО), госпитализирована на стационарное лечение с целью уточнения диагноза. Получала стационарное лечение в ЦЯМиО с 14.09 по 19.10.2021 г.

Инструментально-лабораторные данные:

ОАК: лейкоциты – 9,20 /л; тромбоциты – 443,00000 /л; эритроциты – 3,28 /л; Нв – 86,0 г/л; СОЭ – 58 мм/ч.

ОАМ: относительная плотность – 1 005; лейкоциты – 4 в п/зр; эпителий плоский – 2 в п/зр; эритроциты – 2; бактерии в моче – 3+++; цвет мочи – желтый; прозрачность

мочи – мутная; белок – 0,033 г/л.

БХАК: общий белок – 51,1 г/л; АЛаТ – 68,8 МЕ/л; общий билирубин – 10,6 мкмоль/л; АСаТ – 48,3 МЕ/л; глюкоза – 5,3 ммоль/л; прямой билирубин – 2,50 мкмоль/л; мочевина – 4,8 ммоль/л; креатинин – 76,5 мкмоль/л.

ВЭГДС: у пациентки выраженная одышка, рвотный рефлекс. В носовых ходах запекшаяся кровь, аппаратом непроходим. Исследование не проведено.

МРТ ОБП: МР-признаки хронического панкреатита; единичной микрокисты тела поджелудочной железы; добавочной дольки селезенки.

МРТ головного мозга: МР-признаки хронической ишемии мозга с единичными сосудисто-дисметаболическими очагами в перивентрикулярных отделах мозга; смешанной неокклюзионной гипотрофической гидроцефалии; гипотрофии мозолистого тела; катарального фронтита; этмоидита; двустороннего гайморита; кист левой гайморовой пазухи; сфеноидита: ринита; мастоидита, больше слева; гипоплазии позвоночных артерий.

КТ лицевого черепа: признаки катарального фронтита; этмоидита; двустороннего гайморита; сфеноидита; ринита; мастоидита, больше слева.

ЭКГ: Ритм правильный. Синусовая тахикардия с ЧСС 113 уд/мин. Нормальное положение ЭОС. Блокада ПНПГ.

ЭхоКГ: Исследование проводилось на фоне тахикардии. Размеры полостей сердца в пределах нормы. Уплотнение створок АК. Кальциноз створок МК и ТК. Минимальная недостаточность МК и ТК. Признаки АГ и ЛГ. По видимым сегментам зон асинергии не выявлено. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная. ФВ – 68%.

Фибробронхоскопия диагностическая: с подозрением на с-г подсвязочного отдела с переходом на в/3 трахеи.

КТ органов грудной клетки с контрастированием: признаки множественных патологических образований обоих легких (mts?); релаксации правого купола диафрагмы; небольшого количества жидкостного содержимого в плевральных полостях; лимфаденопатии подмышечных, нижних паратрахеальных, бифуркационного, парааортальных лимфатических узлов; визуализируемых верхних паратрахеальных справа лимфатических узлов; дегенеративных изменений грудного отдела позвоночника. В динамике КТ-картина с ухудшением в виде увеличения количества и линейных размеров патологических образований легких, а также небольшого количества жидкостного содержимого в плевральных полостях.

КТ шеи с контрастированием: признаки единичного кальцината правой доли щитовидной железы, лимфоаденопатии поднижнечелюстных, средних яремных с обеих сторон, нижних яремных справа, надключичных справа лимфатических узлов; визуализируемых нижних яремных слева, задних шейных слева, надключичных слева, подключичных, паратрахеальных справа лимфатических узлов; двустороннего гайморита; сфеноидита; этмоидита.

01.10.2021 г. было произведено оперативное вмешательство в объеме: трахеостомия. Торакоскопия. Атипическая резекция нижней доли левого легкого. Дренирование плевральной полости слева. Послеоперационное гистологическое заключение №17703-17720 от 05.10.2021 г. Данных за онкопатологию на момент осмотра нет. В послеоперационном периоде пациентка находилась в отделении ОИТ в течение 15 суток. Решением мультидисциплинарной группы было установлено, что данных за онкопатологию на момент осмотра нет. Рекомендовано: выписка из стационара после стабилизации состояния с последующей консультацией фтизиатра. Пациентка получала антибактериальную терапию (цефтриаксон, левофлоксацин, метрид), противогрибковую (флуконазол), дексаметазон, литическую смесь, НПВП-терапию, омепразол, препараты железа, альбумин человека, бронхолитическую терапию (эуфиллин), антикоагулянтную терапию (эноксапарин). В связи с нарастанием анемического синдрома была проведена гемотрансфузия: эритроцитная взвесь лейкофильтрованная А (II) Вторая Rh (-) – 360 мл.

Консультация фтизиатра от 12.10.2021 г. Учитывая клинико-рентгенологические и лабораторные данные, проведено ЦВКК №88 от 12.10.2021 г. Диагноз: Инфильтративный туберкулез легких МТ (-), чувствительная форма, Тип: Новый случай. I категория. 1А гр. Лечение по схеме: 4HRLE. С 12.10.2021 г. получала лечение по назна-

чению фтизиатра. Изониазид 400 мг х 1 раз в сутки, per os (4 табл.), Рифампицин 750 мг х 1 раз в сутки, per os (5 табл.), Пиразинамид 2000 мг х 1 раз в сутки, per os (4 табл.), Инбутол 16 мл + 0,9% – 200 мл натрия хлорида в/в капельно 1 раз в сутки.

19.10.21 г. выписана с диагнозом: Инфильтративный туберкулез легких, МТ (-), чувствительная форма. Сопутствующий диагноз: Парез голосовых связок. Анемия перераспределения 1 ст. Кардиосклероз. АГ 1 ст., риск 3, НК1. Хронический фронтит. Хронический этмоидит. Хронический сфеноидит. Хронический гайморит. Болевой синдром 3=. ДН I ст.

30.10.21 г. Получены результаты пересмотра стеклопрепаратов послеоперационного материала в ННЦФП г. Алматы. Заключение: гистоморфология соответствует гранулематозному полиангииту по типу гранулематоза Вегенера с синдромом легочной гипертензии (полиангиит и васкулит со склерозом и стенозом). Остаточные очаги постковидного синдрома (ОРДСВ фибротическая фаза) в виде организовавшихся остатков пневмонии (телец Массона), аутофагов, пролиферацией пневмоцитов, интерстициального фиброза. Деформирующий бронхит, эмфизема. Была проведена ЦВКК. Заключение: Диагноз туберкулез легких снят на основании пересмотра стеклопрепаратов специалистами ННЦФП г. Алматы.

Осмотрена ревматологом в экстренном порядке, госпитализирована в кардиоревматологическое отделение УГ НАО «МУС». Произведена развернутая серологическая диагностика системных заболеваний соединительной ткани от 05.11.2021 г. АНФ – 1:80 (Норма <1:160). «Серая зона». АТ к дсДНК на Crithidia luciliae. Результат (Титр)<1:10 (норма 1:10). Антитела к CENP A, антитела к CENP B, антитела к DFS70, антитела к гистонам, антитела к Ku, антитела к Mi-2a, антитела к Mi-2B, антитела к PCNA, антитела к PM-Scl100, антитела к PM-Scl75, антитела к PML, антитела к nRNP/Sm, антитела к RP11, антитела к RP155, антитела к Ro-52, антитела к SS-A, антитела к SS-B, антитела к PM- Scl70, антитела к Sm – «отрицательно». АНЦА к проитеиназе-3 – 1:160 (норма <1:20).

Анамнез жизни:

Болезнь Боткина в детстве. Артериальная гипертензия 1 ст., риск 3, НК1. Наследственность не отягощена.

Аллергоанамнез без особенностей.

Объективное состояние: Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Подкожно жировая клетчатка развита хорошо. Кожные покровы бледно-розовые, влажные, тургор кожи сохранен. В левой подлопаточной области по заднеподмышечной линии имеется послеоперационная гнойная рана (после биопсии). Слизистая ротоглотки бледно-розовая, чистая. Периферические лимфоузлы не увеличены. Нос заложен. Дыхание через рот. Одышка в покое. ЧДД – 24. Аускультативно в легких жесткое дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Пульс 93 уд. в 1 мин. АД 130/80 мм рт. ст. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот не увеличен, при пальпации безболезненный. Печень у края реберной дуги, безболезненная. Селезенка не увеличена. Симптом покачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформлен. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Пастозность обеих голеней. Костно-суставная система: болезненность при пальпации мышц нижних конечностей. Болезненность при пальпации коленных суставов с тугоподвижностью, хруст в них при движении. Болезненность при пальпации голеностопных суставов. Инструментально-лабораторные данные:

ОАМ: относительная плотность – 1 005; реакция мочи – 5; грибы – + ; прозрачность мочи – прозрачная; цвет мочи – соломенно-жёлтый; слизь в моче – + ; лейкоциты – 10 в п/зр; эритроциты неизмененные – 2 в п/зр); белок в моче – 0,033 г/л.

ОАК: Нв – 92г/л, эритроциты – $3,3*10^{12}$/л, тромбоциты – $605*10^{9}$/л, лейкоциты – $11,01*10^{9}$/л, СОЭ – 55 мм/час.

Коагулограмма: МНО – 0,9; протромбиновое отношение – 0,9; протромбиновое время – 11,8 сек; АЧТВ – 31,6 сек.

БХАК: общий белок – 60,10 г/л; креатинин – 52,87 мкмоль/л; АЛаТ – 25,03 МЕ/л; общий билирубин – 3,64 мкмоль; АСаТ – 21,60 МЕ/л; мочевина – 7,20 ммоль/л; прямой билирубин – 2,43 мкмоль/л; ЩФ – 82,2 МЕ/л; кальций – 2,15 ммоль/л; холестерин – 6,49 ммоль; глюкоза – 4,07 ммоль/л; мочевая кислота – 367,40 мкмоль/л; СРБ – 16,30 мг/л; РФ – 24,60 ЕД/л.

Анализ мочи по Нечипоренко ручным методом: лейкоциты – 6 250,000 в 1 мл;

цилиндры в моче – 1 в 1 мл; эритроциты в моче – 5000 в 1 мл.

БХАК: общий белок – 55,0 г/л; СРБ – 10,20 мг/л; КФК – 15,94 МЕ; РФ – 18,9 ЕД/л.

ОАК: Нв – 89 г/л, эритроциты – $3,23*10^{12}$/л, тромбоциты – $476*10^{9}$/л, лейкоциты – $11,7*10^{9}$/л, СОЭ–35 мм/час.

ОАМ: относительная плотность – 1 010; реакция мочи – 5; грибы – + ; прозрачность мочи – прозрачная; цвет мочи – соломенно-желтый; лейкоциты – 2 в п/зр; эритроциты неизмененные – 4 в п/зр); белок в моче – 0,099 г/л.

ЭКГ: ритм синусовая тахикардия. ЧСС – 102 удара в минуту. Горизонтальное положение ЭОС. Гипертрофия левого желудочка. Элементы нарушения в/желудочковой проводимости. Нарушение процессов реполяризации желудочков.

Эхокардиография: полостные размеры сердца не расширены. Гипертрофия стенок левого желудочка. Уплотнение стенок аорты и створок АК и МК. Кальциноз корня аорты и створок АК I степени. Недостаточность МК +. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по 1 типу. Сепарация листков эпикарда и перикарда шириной 6,0 мм (около 90 мл). Сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. ФВ – 66 %

УЗИ ОБП: УЗ признаки диффузных изменений паренхимы печени, pancreas с признаками стеатоза, холецистита, колита. Умеренных диффузных изменений паренхимы почек. Деформации уплотнения чашечно-лоханочной системы почек. Единичной паренхиматозной кисты левой почки. Микронефролитиаза. Выпота в плевральной полости слева.

УЗИ плевры и плевральной полости: в плевральных полостях свободная жидкость на момент осмотра не просматривается.

Консультация офтальмолога: OU Вялотекущий иридоциклит. ОД в стадии субремиссии. OS в стадии обострения. OU Вирусный кератоконъюктивит.

Консультация хирурга: состояние после биопсии в области грудной клетки слева. Вторичное заживление послеоперационной раны.

В связи с наличием гнойной раны левой подлопаточной области грудной клетки интенсивная терапия была временно отсрочена. Пациентка получала терапию: преднизолон 180 мг в/в капельно №3, преднизолон 120 мг в/в капельно №3, далее переведена на per os преднизолон 30 мг в течение месяца, симптоматическое лечение НПВП, муколитиками. Также была назначена антибактериальная терапия (цефепим 1,0 №10) из-за наличия гнойной раны.

В динамике пациентка отмечала улучшение состояния со стороны органа зрения и слуха, уменьшение суставного, болевого синдрома. Была выписана с диагнозом: Гранулематозный полиангиит (гранулематоз Вегенера), генерализованный вариант, острое течение, активность 3. Ринофарингит. Фронтит. Этмоидит. Неврит слухового нерва. Иридоциклит. Кератоконъюктивит. Легочная гипертензия. Интерстициальный фиброз легких. Плеврит. Анемия. Похудание. Лихорадка. Алопеция. Артралгия. Миалгия. Гистологически подтвержденный (От 30.10.2021 г. гистоморфология соответствует гранулематозному полиангииту по типу гранулематоза Вегенера с синдромом легочной гипертензии (полиангиит со склерозом и стенозом)). цАНЦА позитивность (от 05.11.2021 г. – 1:160). Состояние после биопсии в области грудной клетки слева (01.10.2021 г.). Гнойная рана левой подлопаточной области (угол лопатки). Рекомендовано: преднизолон 5 мг 3 табл. утром в 9:00 после еды и 3 табл. в обед в 12:00 в течение 1 месяца, омепразол 20 мг по 1 табл. 1 раз в день утром за 30 мин до еды, длительно. Контроль активности заболевания – СОЭ, СРБ, БхАК: общий белок, креатинин, мочевина, АЛТ, АСТ, билирубин (прямой, общий) – через 1 месяц. Госпитализация в КРО УГ НАО «МУС» в плановом порядке после заживления раны.

В январе 2022 г. пациентка экстренно поступает в КРО УГ НАО «МУС» с ухудшением состояния, с жалобами на кашель с трудноотделяемой мокротой, выраженную одышку в покое, боли в грудной клетке, боли в мышцах нижних конечностей, боли во всех суставах, отечность голеней, покраснение лица, шеи, зоны декольте, сильные головные боли, повышение АД, выраженную утомляемость, общую слабость. Постбиопсийная гнойная рана полностью зажила. Приступили к пульс-терапии циклофосфаном 600 мг с премедикацией метилпреднизолоном 250 мг. Далее пациентка получала лечение в соответствии с клиническим протоколом с улучшением

состояния. Данная пациентка в настоящее время получает лечение в амбулаторных условиях под наблюдением ревматолога.

Обсуждение

Данный клинический случай свидетельствует об отсутствии настороженности у клиницистов в отношении диагностики системных ревматологических заболеваний. При обнаружении множественных очагов в легких обычно дифференциальную диагностику проводят между туберкулезом и онкологическим процессом, хотя такая картина зачастую может быть при системных васкулитах, в данном случае при ГПА. В начале заболевания затруднение в правильной дифференциальной диагностике вызвала эпидемиологическая ситуация, когда больных с поражением верхних дыхательных путей обследовали на COVID-19. Все это привело к генерализации основного заболевания и наслоения вторичной инфекции, что отсрочило назначение необходимой интенсивной терапии.

Выводы

Таким образом, клиницистам разных специальностей следует знать, что в случае неясных очаговых образований в легких необходимо помнить не только о туберкулезе и онкопатологии, но и о системных васкулитах.

Список литературы

1. Guzman-Soto M.I., Kimura Y., Romero-Sanchez G., Cienfuegos-Alvear J.A., Candanedo-Gonzalez F., Kimura-Sandoval Y., Sanchez-Nava D.A., Alonso-Ramon I., Hinojosa-Azaola A. From Head to Toe: Granulomatosis with Polyangiitis. Radiographics. 2021 Nov-Dec;41(7):1973-1991. doi: 10.1148/rg.2021210132. Epub 2021 Oct 15. PMID: 34652975.
2. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К., Пищальников А.Ю., Глазырина Г.А., Сударева О.О., Негденова О.С. Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом). Трудный пациент. 2021; 19 (4): 39–44. doi: 10.224412 / 2074-1005-2021-4-39-443.
3. Ходош Э.М., Крутько В.С., Ефремова О.А. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и системные васкулиты: многосторонний взгляд на проблему (обзор литературы). Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. 2017; 19 (268): 40–53.
4. Garlapati P, Qurie A. Granulomatosis with Polyangiitis. [Updated 2021 Dec 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557827/
5. Ananthakrishnan L., Sharma N., Kanne J.P. Wegener's granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. Am J Roentgenol. 2009;192(3):676–82. 10.2214/ajr.08.1837. [PubMed]
6. Тинькова В.В., Лехляйдер М.В., Галушко Н.А., Лисина О.В., Гелич М.Е. Случаи диагностики гранулематоза с полиангиитом (болезнь Вегенера) в противотуберкулезном учреждении. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(1):46-53. https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-46-53
7. Лаушкина Ж.А., Пушкарева Е.Ю., Медведев С.А., Филимонов П.Н., Ягубкин П.А. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера): клинический случай гипердиагностики туберкулеза легких. Пульмонология. 2022;32(1):130-136. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-130-136
8. Крапошина А.Ю., Демко И.В., Собко Е.А., Гордеева Н.В., Соловьева И.А., Матвеева И.В., Казмерчук О.В., Кацер А.Б., Абрамов Ю.И., Мальчик Н.В. Клинический случай: поражение легких при гранулематозе с полиангиитом. Бюллетень сибирской медицины. 2021;20(3):219-224. https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-219-224
9. Lazim Q.J., Atra S.S.G., Mutlag K.J., Alhilfi H.S.Q., Fahad A.M., Alshewered A.S. Гранулематоз (гранулематоз Вегенера) с полиангиитом, представленным как легочное проявление: клинический случай. Респирол Case Rep. 2020 Oct 13;8(8):e00674. doi: 10.1002/rcr2.674. PMID: 33082957; PMCID: PMC7551133.

УДК 616.13/.16-002-079.4 DOI:10.24353/QR.2022.30.59.019

Трудности дифференциальной диагностики некротизирующих васкулитов

А.Х. Альмухамедова[1], А.С. Исмаилова[1], Б.Б. Алатаев[2], Е.Н. Калиев[2], А.А. Раев[2]
[1]НАО «Медицинский университет Астана», [2]Многопрофильная областная больница №2, г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Аннотация. В статье освещены современные подходы к диагностике и лечению некротизирующих васкулитов у взрослых. Клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики, связанные с неспецифичностью начальных симптомов заболевания, атипизмом клинических проявлений, отсутствием специфических морфологических маркеров. Диагноз устанавливался методом исключения различных ревматических, инфекционных, онкологических заболеваний. Особенностью данного клинического случая явилось тяжелое течение АНЦА-ассоциированного некротизирующего васкулита, протекавшего с множественными язвенно-некротическими поражениями кожи нижних конечностей у молодой женщины с отягощенным аллергологическим анамнезом.
Ключевые слова: взрослые, некротизирующий васкулит, диагностика, АНЦА, лечение.

Аннотациясы. Бұл мақалада ересек адамдарда некроздаушы васкулиттердің заманауи диагностикасы мен емделуі жайлы мәліметтер келтірілген. Клиникалық бақылау сырқаттың басты симптомдарының бейспецификасына, атипиялық клиникалық көріністерімен, спецификалық морфологиялық маркерлерінің болмауымен байланысты диагностикалық қиындықтарды көрсетеді. Диагнозы әртүрлі ревматикалық, инфекциялық, онкологиялық ауруларды жоққа шығару әдісімен анықталған. Асқынған аллергологиялық анамнезі бар әйелдегі клиникалық жағдайдың ерекшелігі, аяқ терісінің көптеген жара-некротикалық зақымдалуымен сипатталған АНЦА-ассоциирленген некроздаушы васкулиттің ауыр ағымы.
Түйінді сөздер: ересек адамдар, некроздаушы васкулит, диагностика, АНЦА, емдеу.

Annotation. The article presents current approaches to diagnosing and treating necrotizing vasculitis in adults. This clinical case demonstrates diagnostic difficulties associated with the nonspecificity of initial symptoms of the disease, with the polymorphism of its clinical manifestations, and with the absence of specific morphological markers. The diagnosis was made by excluding various rheumatic, infectious, and neoplastic diseases. The peculiarity of this clinical case was the severe course of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) – associated necrotizing vasculitis, which proceeded with multiple ulcerative-necrotic lesions of the skin of the lower extremities in a young woman with an aggravated allergic history.
Keywords: adults, necrotizing vasculitis, diagnosis, anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), treatment.

Цель исследования: показать важность междисциплинарного подхода в дифференциальной диагностике некротизирующего васкулита на примере клинического случая из практики.

Материал и методы

Больная Л.А., 28 лет, жительница села. Жалобы при поступлении на боли в обеих голенях при ходьбе, наличие язв, общую слабость. Из анамнеза заболевания известно, что считает себя больной с начала февраля 2022 г.; развитие заболевания связывает с несоблюдением правил личной гигиены. Дебют болезни в виде появления мелких буроватых узловых образований на обеих голенях после длительного ношения тугих резиновых сапог с войлочными чулками. Получала лечение по месту жительства у хирурга амбулаторно, далее в инфекционном стационаре. В бак.посеве отделяемого из раны высеяны Грам «+» палочковидная флора. ПЦР на ДНК возбудителя сибирской язвы и лейшманиоза от 25.03.22 г. №91–93 – отрицательный. Лечение цефалоспоринами 2-3 поколения – без эффекта. За время болезни больная похудела на 3–4 кг. В дальнейшем 31.03.22 г. в связи с прогрессированием явлений кожного некротического васкулита кожи пациентка по согласованию с администрацией многопрофильной областной

Для цитирования: А.Х. Альмухамедова, А.С. Исмаилова, Б.Б. Алатаев, Е.Н. Калиев, А.А. Раев. Трудности дифференциальной диагностики некротизирующих васкулитов. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):105-112

Сведения об авторах: Альмухамедова Алма Хабировна – к.м.н., ассоциированный профессор, доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии, ревматологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана». Контактная информация: e-mail: 6262alma@mail.ru; +8 (701) 317-14-49; Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Арнасай, 7Б, 553. Исмаилова Айсулу Сапарбековна – резидент-терапевт 1-го года обучения кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии, ревматологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана». Алатаев Багдат Бейсенбиевич – зав. отделением хирургии многопрофильной областной больницы № 2 Акмолинского областного департамента здравоохранения, ассистент кафедры хирургических болезней НАО «Медицинский университет Астана». Калиев Ерлан Нурмухамедович – зам. директора по хирургической службе многопрофильной областной больницы № 2 Акмолинского областного департамента здравоохранения. Раев Азамат Аскарович – врач-ординатор отделения хирургии многопрофильной областной больницы №2 Акмолинского областного департамента здравоохранения

больницы №2 департамента здравоохранения Акмолинской области госпитализирована в хирургическое отделение. В анамнезе жизни: туберкулез, венерические заболевание, гепатит отрицает. С 10 января по 20 января 2022 г. женщина нанималась рабочей в зерноток, выгружала зерно ТОО «Булаксай». В домашнем хозяйстве семья пациентки не содержит крупный и мелкий рогатый скот, свиней. В домашнем хозяйстве имеются две собаки, привязанные во дворе, укусы которых отрицает. Пациентка также отрицает употребление мяса вынужденного забоя скота или подозрительного мяса, не занимается уходом и забоем скота. Из мяса употребляет только куриные окорочка, которые покупают в магазинах села Булаксай. В эпид.анамнезе контакты с инфекционными больными, с пациентами с подтвержденным или вероятным случаем COVID-19 в течение 14 дней до начала симптомов отрицает; укусы и контакт с грызунами отрицает, укусы мошкары и комаров отрицает. Пациентка прошла вакцинацию от COVID-19 в июне 2021 г. Первый компонент вакцины «Коронавак», второй этап – в июле 2021 г. За пределы Республики Казахстан за последние 6 месяцев не выезжала. Аллергологический анамнез: в детстве до 5-летнего возраста отмечались частые приступы экспираторного удушья, наблюдалась у педиатров с диагнозом «Бронхиальная астма». В дальнейшем непереносимости лекарственных препаратов и пищевых продуктов не отмечает. При объективном исследовании при поступлении в областной стационар: общее состояние средней степени тяжести, за счет общего интоксикационно-воспалительного синдрома и обширных язвенно-некротических поражений кожи нижних конечностей. Пациентка передвигается на каталке, на ногу не наступает. Нормостенического телосложения, ИМТ 20 кг/м^2. Кожные покровы и слизистые оболочки бледноватой окраски, обращают внимание обширные зоны «сетчатого ливедо» на коже обеих бедер и голеней. Температура тела + 37,5°С. Периферические лимфоузлы не увеличены. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС – 68, АД – 120/80 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное. ЧДД – 18. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный, доступен пальпации во всех отделах. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления не нарушены.



Рисунок 1. Множественные язвы с некрозом на обеих голенях пациентки Л.А.

Локальный статус: по передней и задней поверхности обеих голеней имеются обширные гнойные некротические раны размерами 10х8,0 см, 6,0х6,0 см, 8,0х8,0 см, 3,0х3,0 см, вокруг ран до в/3 голени имеются мелкие узловатые образования размерами 1,0х2,0 см; при пальпации флюктуации безболезненные (рис. 1).

Результаты лабораторных исследований, проведенных в процессе комплексного обследования, представлены в табл. № 1.

Микрореакция от 31.03.22 г. – отрицательный.

Суммарные антитела к ВИЧ 06.04.2022 г. – отрицательно. Гепатит В,С от 01.04.22 г. – отрицательный.

Экспресс-тест на COVID-19 от 31.03.22 г. – отрицательный.

УЗДГ артерий и вен нижних конечностей (01.04.2022): гемодинамических изменений не выявлено; проходимость глубоких вен и поверхностных вен не нарушены.

Компьютерная томография органов грудной клетки и средостения (14.04.2022): КТ-картина хронического бронхита. Единичный очаг нижней доли правого легкого без признаков деструкции.

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства (14.04.2022): КТ-признаки гепатоспленомегалии.

При поступлении в стационар 31 марта 2022 г. после кратковременной подготов-

ки пациентке специалистами-хирургами проведена операция «некрэктомии» до здоровых тканей. Осуществлен туалет раны с перекисью 3% неоднократно, наложена асептическая повязка с перекисью 3%, мазью левомиколь. Результаты гистологического исследования биоптата в области язв на голенях представлены на рис. 2. В исследуемых препаратах фрагменты ткани кожи с очагами фибриноидного некроза, распространяющиеся на подкожно-жировую клетчатку, диффузно инфильтрированные распадающимися лейкоцитами, макрофагами. В толще дермы лейкоцитами, макрофагами, в очаги фибриноидного некроза инфильтрированные в цитоплазме макрофагов мелко гранулярные базофильные включения. Между очагами некроза в дерме лимфоплазмоцитарный инфильтрат, неравномерно скученные гигантские многоядерные макрофаги типа инородных тел, коллагеновые волокна и фиброзная ткань фрагментированы за счет воспалительного инфильтрата. Сосуды дермы с плазматическим пропитыванием стенки, в части сосудов артериального типа фибриновые тромбы. В сохранных участках кожи: многослойный плоский эпителий утолщен, стратификация слоев не нарушена, базальная пластинка четкая, дерма утолщена, с очаговыми, местами сливающимся лимфоплазмоцитарным инфильтратом, с мелкими «лучистыми» очагами некроза.

С учетом клинико-анамнестических данных и результатов биопсии язвенных дефектов кожи голеней пациентке выставлен рабочий клинический диагноз «АНЦА – ассоциированный системный некротический васкулит, впервые выявленный, с поражением кожи обеих голеней; поражением легкого по типу одиночного инфильтрата в нижней доле правого легкого без деструкции; поражением почек (гломерулярная болезнь почек с изолированным мочевым синдромом); активность BVAS – 11 баллов. Вероятный вторичный АФС».

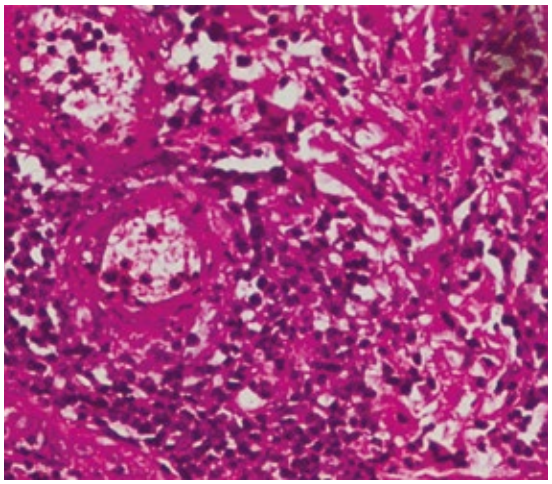


Рисунок 2. Между очагами некроза в дерме лимфоплазмоцитарный инфильтрат, неравномерно скученные гигантские многоядерные макрофаги типа инородных тел

Таблица 1. Динамика лабораторных исследований пациентки Л.А., проведенных в стационаре

Исследованные параметры	31.03.22 г.	07.04.2022 г.	14.04.2022 г.
Гемоглобин, г/л	138	102	98
Эритроциты х 10^{12} /л	4,73	3,51	4,02
Лейкоциты х 10^{9} /л	10,2	10,8	8,4
Нейтрофилы, %	82,4	88,8	73,6
Лимфоциты, %	12,7	7,0	15,2
Моноциты, %	4,9	4,2	11,2
Тромбоциты х 10^{9} /л	352	280	334
СОЭ, мм/час	40	12	15
СРБ, мг/л	47,4	113,2	32,5
Креатинин в крови, мкмоль/л	56	56	58
Общий белок,г/л	66,8	62,1	60,3
Холестерин общий, ммоль/л	4,2	-	4,1
Фибриноген, г/л	5,3	-	6,25
Д-димер, нг/мл	5805,5	-	1712,8
Волчаночный антикоагулянт (LA1), сек	61	-	-
Волчаночный антикоагулянт (LA2), сек	37,6	-	-
Соотношение LA1/ LA2	1,63	-	-
Прокальцитонин, нг/мл	0,17	0,20	0,17
Белок в моче, г/л	0,33	-	0,033
лейкоцитурия	10	-	7
эритроцитурия	0	-	1-2
цилиндрурия	0	-	0
бактериурия	0	-	2++
Ревматоидный фактор, Ед/л	Не обнаружен		
Антистрептолизин «О», МЕ/л	0		
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе 3-ANCA ANti-PR3	2.12 (норма 0-1)		

В стационаре проводилось комплексное лечение, включавшее инфузионную дезинтоксикационную терапию (изотонический раствор натрия хлорида), антибиотиками (цефтриаксон), антикоагулянтами (клексан), антиагрегантами (пентоксифиллин), НПВС (кетотоп). Выполнена пульс-терапия ГК (метипред 500-1000-1000 мг), циклофосфамидом 1000 мг. Начат пероральный прием ГК – метипреда (40 мг/сут). В динамике проводимой терапии состояние пациентки стабилизировалось, глубокие язвы с признаками активной грануляции. Купировалась лихорадка и отмечена тенденция к выраженному регрессу системной воспалительной реакции организма.

Обсуждение

Термин системный васкулит (СВ) объединяет группу болезней, при которых ишемия и некроз тканей возникают вследствие воспаления кровеносных сосудов первичного или вторичного по отношению к основному заболеванию. В литературе общепринята классификация СВ с учетом калибра вовлеченных сосудов: крупного, среднего и мелкого калибра [1, 3, 4, 13]. Системные васкулиты (СВ) с преимущественным поражением мелких сосудов, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) к миелопероксидазе или протеиназе 3, получили название АНЦА-ассоциированные васкулиты. АНЦА – ассоциированные системные некротизирующие васкулиты (АНЦА-СВ) являются одной из наиболее важных проблем научной и практической ревматологии. Современная классификация СВ включает этиопатогенетические факторы, морфологические признаки воспаления сосудов и характер воспаления. На согласительной конференции в Чапел-Хилле (США) в 2012 г. были выделены шесть групп СВ: васкулиты крупных, средних и мелких сосудов, иммунокомплексные васкулиты и также СВ, связанные с системными заболеваниями и с установленной этиологией (табл. 2) [1, 3, 4, 7]. Указанные заболевания характеризуются сложными патогенетическими механизмами, гетерогенностью клинико-иммунологических форм, прогрессирующим течением.

Кожные васкулиты в настоящее время рассматривают как полиэтиологические заболевания. Частыми причинами развития васкулитов, ограниченных кожей, являются различные острые или хронические инфекции: стафилококки, стрептококки, энтерококки, иерсинии, микобактерии, лейшмании, вирусы Эпштейна-Барр, В и С, ВИЧ, цитомегаловирусы, парвовирусы, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, гриппа и грибы [1, 3-13]. Микробные агенты играют роль антигенов, которые, взаимодействуя с антителами, образуют иммунные комплексы, оседающие на стенках сосудов [2-12, 14]. Среди экзогенных сенсибилизирующих факторов особое место отводят лекарственным препаратам, с приемом которых связано развитие до 10% случаев васкулитов кожи. Наиболее часто к поражению сосудов кожи приводят антибактериальные препараты (пенициллины, тетрациклины,

Таблица 2. Классификация системных васкулитов

Группа васкулитов	Основные нозологические формы
Васкулиты с поражением крупных сосудов	• Артериит Такаясу • Гигантоклеточный артериит
Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра	• Узелковый периартериит • Болезнь Кавасаки
Васкулиты с поражением мелких сосудов (ANCA-ассоциированные васкулиты)	• Микроскопический полиангиит • Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) • Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Чарга-Стросса)
Васкулиты мелких сосудов, связанные с поражением иммунными комплексами	• Анти-ГБМ-васкулит (антитела к базальной мембране клубочков) • Криоглобулинемический васкулит • IgA-васкулит (васкулит Шенлейна-Геноха) • Гипокомплементарный уртикарный (анти-C1q) васкулит
Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани	• Волчаночный васкулит • Ревматоидный васкулит • Васкулит при других системных заболеваниях • Болезнь Бехчета • Болезнь Когана • Васкулит с поражением одного органа
Васкулиты с установленной этиологией	• Васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией или HBV-инфекцией • Сифилис-ассоциированный аортит • Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит и другие васкулиты

сульфаниламиды, цефалоспорины), диуретики (фуросемид, гипотиазид), противосудорожные (фенитоин), аллопуринол, вакцины. Лекарственные вещества, находящиеся в составе иммунных комплексов, повреждают эндотелий сосудов, а также стимулируют продукцию антител к цитоплазме нейтрофилов [1, 3, 4, 11, 12]. В роли провоцирующего фактора некротизирующих васкулитов могут выступать злокачественные новообразования (рак желудка, легкого, аденокарцинома почек, эпителиомы, саркомы, холангиокарциномы, неходжкинские лимфомы и др.). Из нозологических форм паранеопластических васкулопатий называются узелковый полиартериит, геморрагический васкулит, гранулематоз Вегенера, синдром идиопатической легочной гипертензии, тромбоваскулиты, протекающие под масками болезни Винивартера-Бюргера, синдрома Мошковиц, геморрагический васкулит, системный некротизирующий васкулит и др. К сожалению, существуют и системные формы некротизирующих васкулитов, поражающих крупные сосуды, приводящие к летальному исходу. В настоящее время большинство исследователей указывают на аутоиммунный механизм развития СВ при участии цитокинов и молекул адгезии с отложением иммунных комплексов в стенке сосудов различного калибра с последующим развитием воспаления и некроза [1, 3, 4, 6, 7, 11-14].

Определение у больных СВ в высоком титре аутоиммунных антител (антинейтрофильных, цитоплазматических, антинуклеарных, антифосфолипидных) доказывает аутоиммунную природу этих заболеваний. Клинические проявления васкулитов кожи чрезвычайно многообразны [1, 3, 4, 11-14].

Язвенно-некротический тип – наиболее тяжелый вариант полиморфного дермального васкулита. Он имеет острое (иногда молниеносное) начало и последующее затяжное течение. Вследствие острого тромбоза воспаленных кровеносных сосудов возникает инфаркт того или иного участка кожи с некрозом в виде черного струпа, образованию которого может предшествовать обширное геморрагическое пятно или пузырь. Процесс обычно развивается на коже нижних конечностей и ягодиц в течение нескольких часов, сопровождается сильными болями и лихорадкой. Гнойно-некротический струп сохраняется длительное время, образовавшиеся после его отторжения язвы имеют различную величину и очертания, покрыты гнойным отделяемым и крайне медленно рубцуются. Ливедо-ангиит – дермо-гиподермальный васкулит, возникает исключительно у женщин. Первым его симптомом служит стойкое ливедо – синюшные пятна различной величины и очертаний, образующие причудливую петлистую сеть на нижних конечностях, реже на предплечьях, кистях, лице и туловище, окраска которых резко усиливается при охлаждении. С течением времени интенсивность ливедо становится более выраженной и на его фоне возникают мелкие кровоизлияния и некрозы, образуются изъязвления. В тяжелых случаях на фоне крупных синюшно-багровых пятен ливедо формируются болезненные узловатые уплотнения, подвергающиеся обширному некрозу с последующим образованием глубоких, медленно заживающих язв. После заживления язв остаются белесоватые рубцы с зоной гиперпигментации.

Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит характеризуется разнообразными кожными симптомами в виде петехий, пальпируемой пурпуры, волдырей, папул с некрозом, язв, располагающихся на верхних и нижних конечностях, туловище. Отмечается связь с приемом лекарственных препаратов (статины, ингибиторы ФНОα и др.). Лекарственно-индуцированный АНЦА-ассоциированный васкулит характеризуется поражением кожи в виде петехий, пальпируемой пурпуры, волдырей, папул с некрозом, язв, локализующихся на коже верхних и нижних конечностей, туловища, на лице и в полости рта. При этом зачастую отмечается связь с приемом разнообразных медикаментов (миноциклин, кокаин, левамизол, пропилтиоурацил, карбимазол, ритуксимаб, вакцины и др.). В крови выявляются ANCA, часто антитела к фосфолипидам [1, 3, 11-13]. При васкулитах с гранулематозом (грануломатоз с полиангиитом и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом) не всегда наблюдаются системные проявления (язвенно-некротические изменения слизистой оболочки респираторного тракта, гломерулонефрит). Поражение

кожи при гранулематозе с полиангиитом наблюдается более чем у половины больных. Высыпания представлены петехиями и пальпируемой пурпурой. Описаны случаи изолированного поражения кожи. В то же время развитие системных органных признаков васкулита возможно в течение 10 лет после дебюта заболевания на коже [1, 3, 11-13]. Выделяют несколько форм течения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов: локализованную, раннюю системную, генерализованную, тяжелую, рефрактерную. Локализованная форма представляет собой поражение верхнего или нижнего дыхательного тракта в отсутствие других поражений и системного воспаления. Ранняя системная – любое системное поражение без угрозы потери органа или жизни. Генерализованная – поражение почек (креатинин менее 500 мкмоль/л (5,5 мг/дл)) и/или других органов с угрозой их тяжелого повреждения. Тяжелая – тяжелое поражение почек (креатинин более 500 мкмоль/л (5,5 мг/дл)) и/или других органов с угрозой их необратимого повреждения. Рефрактерная – прогрессирование болезни на фоне лечения преднизолоном и циклофосфамидом. Лечение больных васкулитами проводится после выполнения всех необходимых диагностических мероприятий и определения нозологической принадлежности заболевания. Выделяют два основных типа АНЦА (ANCA): цитоплазматические (cANCA), которые взаимодействуют с протеиназой-3 (PR-3), и перинуклеарные (pANCA) – специфичные к миелопероксидазе (МРО) [2]. Ключевое значение в некротизирующем повреждении сосудистой стенки имеют АНЦА [1, 11-14], напрямую воздействующие на нейтрофилы и моноциты посредством связывания с антигенами (ПР3, МПО), экспрессированными на поверхности клеточной мембраны. АНЦА вызывают активацию нейтрофилов в пределах сосудистого эндотелия с высвобождением кислородных радикалов, протеолитических ферментов, хемокинов, увеличивают цитотоксичность нейтрофилов в отношении эндотелиальных клеток и повышают экспрессию молекул адгезии, способствуя трансэндотелиальной миграции активированных нейтрофилов, вызывают нарушения апоптоза нейтрофилов, стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов [1, 3, 4, 6, 7]. Обнаружение ANCA к протеиназе-3 методом непрямой иммунофлюоресценции является высокоспецифичным диагностическим критерием гранулематоза с полиангиитом (ГПА) или гранулематоза Вегенера (обнаруживаются более чем у 90% пациентов) [1, 3, 4]. К данной группе заболеваний, в частности, относятся гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). Классификационные критерии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов разработаны и рекомендованы для диагностики системных васкулитов Европейской антиревматической лиги для гранулематоза с полианггитом (ГПА) и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА). Для микроскопического полиангиита (МПА) таковые пока не разработаны [1, 3, 4, 11-14]. Своеобразной реакцией на острое некротическое поражение становится аккумуляция многоядерных гигантских клеток, в цитоплазме которых обнаруживают фагоцитированные нейтрофилы и продукты их распада. Прогрессирование патологического процесса сопровождается нарушением дифференцировки Т-клеток с увеличением числа эффекторных Т-клеток памяти CD4+CD28-, клеточными реакциями Th1-типа, участием эффекторных Т-клеток, экспрессирующих рецепторы NKG2D, индуцирующих хронизацию аутоиммунных воспалительных реакций, образование гранулемы и тканевой деструкции [1, 3, 4, 6, 7, 11-14].

Особенностью данного клинического случая является дебют заболевания с тяжелого некротического васкулита кожи нижних конечностей в сочетании с признаками ливедо-ангиита у молодой женщины при отсутствии признаков поражения верхних дыхательных путей, развитие асимптомного воспалительного инфильтрата в нижней доле правого легкого и латентной гломерулярной болезни почек. В связи с прогрессирующим язвенно-некротическим поражением кожи у жительницы сельской местности в план дифференциальной диагностики были внесены такие особо опасные инфекции, как лейшманиоз и сибирская язва. Не исключается, что триггером для манифестации системного васкулита в данном случае явилась предшествующая вакцинация по поводу COVID-19.

В зависимости от этиологии васкулита применяются различные терапевтические подходы, регламентированные в соответствующих клинических рекомендациях. Основной целью терапии ANCA-ассоциированных СВ является подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания для достижения полной ремиссии [1, 2, 5, 10, 13]. Лечение подразделяют на три этапа: индукция ремиссии (короткий курс агрессивной терапии), поддержание ремиссии (длительная терапия иммуносупрессантами), лечение рецидивов. В случае резистентного течения васкулитов в терапии используют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – инфликсимаб и ритуксимаб [1, 2, 5, 7-10, 13]. В последние годы, благодаря расширению возможностей иммунологической диагностики и раннего активного лечения иммуносупрессивными агентами и ГИБП системных васкулитов, ассоциированных с АНЦА, наметился значительный прогресс в лечении и улучшении прогноза данных прогностически неблагоприятных заболеваний.

Выводы

- Системные васкулиты относятся к наиболее тяжелым формам хронической патологии человека, которые осложняются инфарктами кожи, гангренами конечностей, легочными кровотечениями, инфарктом миокарда, почечной недостаточностью, неврологическими нарушениями.
- Схожесть клинических проявлений в дебюте отдельных видов АНЦА-ассоциированных некротизирующих васкулитов обусловливает трудности дифференциальной диагностики. Приведенное наблюдение свидетельствует о необходимости тщательного анализа имеющихся клинических данных и результатов дополнительных методов исследования для правильной постановки клинического диагноза.
- Этапность диагностики СВ должна включать: выявление клинических симптомов и синдромов, позволяющих предположить наличие васкулита; исключение других процессов, которые имитируют первичный СВ; определение в соответствии с квалификационными критериями варианта СВ (подтвержденного результатами биопсии) и активности васкулита с учетом индексов BVAS, VDI, DEI-Tak; проведение оценки распространенности процесса в сосудах.
- В каждом конкретном случае необходим всесторонний клинический анализ имеющегося симптомокомплекса, мультидисциплинарный подход и длительное мониторирование состояния пациентов. У любого больного с клиническими проявлениями кожного некротического васкулита следует исключить этиологическую роль разнообразных инфекций, аутоиммунных процессов, новообразований, лекарственных препаратов, в том числе вакцин.
- Применение иммуносупрессивной терапии, а также новых программ интенсивной терапии с использованием генно-инженерных биологических препаратов позволит добиваться ремиссии заболевания. Своевременная диагностика клинического варианта некротизирующего васкулита дает основания для раннего назначения активной индукционной терапии, которая снижает риск жизнеугрожающих осложнений.

Дополнительная информация о конфликте интересов:

Все авторы принимали участие в подготовке материала к публикации. Авторы не получали гонорар за рукопись и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Бекетова Т.В. Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):12-16. [Beketova T.V. The 2016 European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and management of ANCA-associated systemic vasculitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):12-16 (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-12-16.
2. Бекетова Т.В. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Современная ревматология. 2019;13(1):19–25. [Beketova TV. International guidelines for the management of ANCA-

associated systemic vasculitides. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):19–25]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-19-25.
3. Бекетова Т.В. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Терапевтический архив. 2018; 90(5): 13–21. DOI: 10.26442/terarkh201890513-21. [Beketova T.V. Diagnostic algorithm for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. Terapevticheskii Arkhiv. 2018; 90(5): 13–21 (In Russ., English abstract)]. DOI: 10.26442/terarkh201890513-21.
4. Бекетова Т. Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). Научно-практическая ревматология. 2014; 52(1): 102–104. DOI: 10.14412/1995-4484- 2014-102-104. [Beketova T.V. Asymptomatic course of lung damage in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Rheumatology Science and Practice. 2014; 52(1): 102–104 (In Russ., English abstract)]. DOI: 10.14412/1995- 4484-2014-102-104.
5. Бекетова Т.В., Волков М.Ю., Никонорова Н.О., Новоселова Т.М. Опыт эффективного применения комбинированной анти-В-клеточной терапии ритуксимабом и белимумабом при рефрактерном гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) с тяжелым поражением легких. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):104-109. [Beketova T.V., Volkov M.Yu., Nikonorova N.O., Novoselova T.M. Experience with effective combined anti-Bcell therapy with rituximab and belimumab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) with severe lung damage. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):104-109 (In Russ.)]. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-104-109.
6. Тимофеев И., Демидов Л. Паранеопластический васкулит у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Врач. 2010; 6: 64-67. [Timofeev I., Demidov L. Paraneoplastic vasculitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. Vrach. 2010; 6: 64-67 [In Russian].
7. Goeser M.R., Laniosz V., Wetter D.A. A practical approach to the diagnosis, evaluation, and management of cutaneous small-vessel vasculitis. Am. J. Clin. Dermatol. 2014; 15 (4): 299-306.
8. Harper L., Morgan M.D., Walsh M., et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for nduction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. Ann Rheum Dis. 2012;71:955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200477.
9. Jones R.B., Tervaert J.W., Hauser T., et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med. 2010;363:211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169.
10. Pagnoux C., Quemeneur T., Ninet J., et al; French Vasculitis Study Group. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamidebased induction therapy. Arthritis Rheumatol. 2015 Apr;67(4):1117-27. doi: 10.1002/art. 39011.
11. Sunderkötter C.H., Zelger B., Chen K.R. et al. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2018 Feb; 70 (2): 171-184.
12. Sunderkötter C., Michl C. Cutaneous alterations in vasculitides: Part 1: Nomenclature, classification and correlation between clinical signs and histological features. Internist (Berl). 2019; Aug; 60 (8): 799-804.
13. Yates M., Watts R.A., Bajema I.M., et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Ann Rheum Dis. 2016 Jun 23. pii: annrheumdis-2016-209133. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133.
14. Zarza L.P., Morrondo C.D., Rodríguez E.C. Paraneoplastic cutaneous vasculitis associated with lung cancer. Arch. Bronconeumol. 2015;51(7):365-366. doi: 10.1016/j.arbr.2015.04.021.

УДК 616.72-002.77:612.017.1-097-07

DOI:10.24353/QR.2022.49.52.020

Специфичность диагностики системных заболеваний

Н.Д. Иманбаева, Х.С. Жетписбаева
НАО «Медицинский университет Астана», кафедра внутренних болезней №4 (ННМЦ)
АО «Национальный научный медицинский центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Түйінді сөздер: аутоиммунды аурулар, иммуноблот, АНФ, NRIF-Hep.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, иммуноблот, АНФ, НРИФ-НЕр.

Key words: autoimmune diseases, immunoblot, ANF, NRIF-Hep.

Для цитирования: Н.Д. Иманбаева, Х.С. Жетписбаева. Специфичность диагностики системных заболеваний. Ревматология Казахстана. 2022;2(6):113-116

Современная диагностика аутоиммунных (АИЗ) заболеваний связана с развитием иммунологических и молекулярно-биологических методов исследования, которые включают аутоантитела [1]. Понимание фундаментальных механизмов иммунопатогенеза АИЗ необходимо для разработки новых биомаркеров, позволяющих проводить раннюю диагностику, а также совершенствовать базисное патогенетическое лечение и прогнозировать эффективность терапии этих патологических состояний [2].

С учетом современных достижений лабораторной медицины, понимания патогенетических механизмов АИЗ [3–8] в настоящее время на базе Национального научного медицинского центра (ННМЦ, г. Нур-Султан) внедрены иммунологические и молекулярно-биологические методы диагностики аутоиммунных заболеваний с использованием высокотехнологичных автоматизированных систем.

Первичным скрининговым методом определения АНА в сыворотке крови является НРИФ (непрямая реакция иммунофлюоресценции) с использованием в качестве субстрата клеток НЕр-2 (НРИФ-НЕр-2), «золотой стандарт» согласно рекомендациям EULAR [29], который сегодня помог нам в диагностике сложных аутоиммунных нарушений и правильной постановке диагноза.

Цель исследования: оценить диагностическую значимость инновационных специфических методов исследования в клинике аутоиммунных заболеваний.

Материалы и методы

Материалом исследования явились 3 клинических случая больных со сложными в диагностике системными заболеваниями соединительной ткани. Диагноз устанавливали с помощью комплекса клинических данных и результатов лабораторных, инструментальных и гистологических исследований.

Результаты и обсуждение

Пациентка А., 1982 г.р., обратилась 13.12.2021 г. Пациентка с проявлениями кожного зуда и высыпными элементами на протяжении 2-х лет находилась на обследовании в городской поликлинике г. Нур-Султан, получала лечение по поводу паразитарной инфекции, аллергического дерматита. Эффект от проводимой терапии был незначительный.

На основании данных анамнеза: дебют заболевания с ноября 2020 г., объективных данных: высыпные элементы на коже макуло-папулезного типа на лице, туловище, верхних и нижних конечностях, местами сливного характера, участки пигментации, алопеции, кожный зуд, наличие болевого суставного синдрома в проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, лучезапястных суставах, крупных суставах (локтевые, коленные, голеностопные), миалгический синдром, миастенический синдром, синдром Рейно (подтвержденный «холодовой пробой», капилляроскопией);

- данных операционно-биопсийного материала 3 категории от 09.12.2021 г.: описание 3 фрагментов ткани (0,2х0,2 – 2 штуки, 1х0,5 – 1 штука) как серого цвета мягкой консистенции. Микроскопическое описание. В препаратах кожи – истончение, сосочковидная деформация эпидермиса с незначитель-

Сведения об авторах: Н.Д. Иманбаева (https://orcid.org/0000-0002-2698-8956), к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №4, Х.С. Жетписбаева (https://orcid.org/0000-0002-0561-7080), д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №4, НАО «Медицинский университет Астана», АО «Национальный научный медицинский центр» (ННМЦ), Imanbaeva.n@amu.kz моб.: +77014565064

ными наложениями кератина на поверхности, дистрофией, вплоть до атрофии придатков (сальные, потовые железы и волосяные фолликулы); склерозом, очаговой лимфолейкоцитарной периваскулярной инфильтрацией дермы. Отмечаются отек, стазы, полнокровие, локальные кровоизлияния в подкожно-жировой клетчатке. Гистохимическая реакция по Массон трихром положительная – волокна темно-синего окрашивания. Патогистологическое заключение (диагноз): Морфологическая картина соответствует склеродермии;

- результатов лабораторных исследований: D-димер-1766.00 нг/л, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт – референсные значения, СРБ – 21,8 мг/л, РФ – 20,0 МЕ/мл, в ОАК: тромбоциты – 394 тыс., снижение С3 (0,35) и С4 (0,050) компонентов комплемента, положительный АНА (1,50) предполагается системное заболевание соединительной ткани.

Сложность диагностики заболевания с длительной лихорадкой, полисиндромностью течения показала целесообразность применения высокотехнологичных методов выявления АНФ с помощью НРИФ с использованием в качестве субстрата клеток НЕр-2 (НРИФ-НЕр-2). В результате исследования в иммуноблоте выявили АНФ 1:160, цитоплазматический тип окрашивания (референсная <1:160), положительные антитела+ к SS-B, резко положительные антитела +++ к RO-52, к KU. Анализ всей информации привел к правильной постановке диагноза смешанного заболевания соединительной ткани.

Выставлен клинический диагноз: Смешанное заболевание соединительной ткани. Системная красная волчанка, подострое течение, активность умеренной степени (индекс Selena-Sledai-10), с поражением кожи и придатков (кожная форма волчанки, макуло-папулезная сыпь, алопеция), с поражением суставов (полиартралгии). НФС 0 ст., мышц, (миалгический синдром). Системная склеродермия перекрестная форма (Overlap с-м), подострое течение, начальная стадия, с поражением сосудов (синдром Рейно), ЖКТ (эзофагит). Гематологические нарушения: анемия, эозинофилия.

Пациентка получает базисную терапию (иммард (плаквенил), метипред, сосудистые препараты, ИПП), находится под наблюдением с положительной динамикой: регресс кожных высыпаний, отсутствие лихорадки и болевого суставного, миалгического синдрома.

Пациентка Д., 1964 г.р.

Дата обращения: 26.04.2021 г.

Сложность в диагностике составляют пациенты с болевым суставным синдромом и язвенно-некротическими кожными изменениями.

Пациентка с суставным болевым синдромом на протяжении 15 лет. Дебют заболевания с августа 2020 г., когда стали беспокоить боли в межфаланговых, лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных и голеностопных суставах, поясничной области, скованность, ночные боли, онемение кончиков пальцев стоп и кистей рук, скованность в поясничной области, боли в трубчатых костях конечностей, мышечные боли, боли в шейно-грудном отделе позвоночника, появление высыпных элементов на стопах и голеностопных суставах, болезненные трофические язвы, выпадение волос, одышка, озноб, потливость. Появление вышеуказанной симптоматики отмечает после перенесенной COVID пневмонии, появление геморрагических высыпаний на нижних конечностях с болезненными некротическими корочками и трофическими нарушениями.

Обращает внимание характер высыпаний: геморрагические высыпания, местами сливного характера на стопах и голеностопных суставах, больше по латеральной поверхности. Трофические язвы на н/3 левой голени диаметром 3-4 см и правой голени 2-3 см, на стопе по латеральной поверхности покрыты болезненными при пальпации сухими корочками, участки гиперпигментации.

Состояние суставов: деформация проксимальных фаланг пальцев рук (2-3-4-5 справа и 2-3-5 слева), болезненность лучезапястного сустава, мышечные боли

верхних и нижних конечностей, дефанс мышц грудного отдела позвоночника.

Лабораторные данные: коагулограмма – протромбиновое время – 9,4 ниже нормы, ПТИ – 144 повыш., МНО – 0,85 ниже нормы, АЧТВ – 20,7, Д-димер был повышен в стационаре – 0,75-03 мг/л. Контроль Д-димера – 0,62, антифосфолипидный фактор – отр., 1,9. Волчаночный антикоагулянт – LA скрининг – 36,4, LA подтверждающий – 30,2, соотношение – 1,21 выше нормы, антитела к кардиолипину Ig M, G – отр., АНСА – отр., С3 – 1,2 норма, С4 – 0,350 норма, антитела Ig M к хламидии – слабополож. 1:100.

Осмотрена гематологом – геморрагический васкулит, кожная форма. Коагулопатия?

Прошла стационарное лечение в больнице УДП, выписана с диагнозом: Недифференцированный васкулит нижних конечностей.

Результаты обследований в условиях ННМЦ:

Отрицательные результаты иммуноферментных исследований крови (аутоиммунные маркеры – (ИФА) – АНА и антинейтрофильные цитоплазматические антитела – ANCA-combi Ig G – отр., АМА – М2 – 0,6, отр., АЦЦП – отр., LA скрининг – 35,3, норма, – LA подтвержденный – 33,3, норма, соотношение 1,06, норма, антитела к ДНК 2-спир – 11,6, отр., HLA B 27 – отр., РФ – 5,1, эозинофильный катионный протеин – 7,0, иммуноглобулин Е общий – 117,0 МЕ/мл, иммуноглобулин А секреторный – 0,78 г/л.

Отсутствие изменений со стороны ОАК, биохимических исследований крови и ОАМ, скорость клубочковой фильтрации от 21.04.2021 г. – 97,1; отсутствие патологии илеосакрального сочленения на МРТ, илеосакрального сочленения Т1 и Т2 взвешенных изображениях, SPIR и SPAIR режиме. Признаки остеопороза костей таза, рентгенологическая картина мелких суставов обеих кистей и обоих лучезапястных суставов соответствует остеоартрозу.

На основании полученных результатов исследования возникла необходимость взятия кожно-мышечного лоскута и определения АНФ методом НРИФ. Картина гистологии биопсии кожно-мышечного лоскута – атрофия и склероз дермы, продуктивный лимфоцитарный васкулит. Результат имунноблота на АНФ – положительный, наличие антител при аутоиммунном миозите PL – 7, положит. От 15.03.2021 г. –титр АНФ 1:160, цитоплазматич. тип (референс значение <1:160), АНА полож. от 29.03.2021 г., коэффициент позитивности – 2,54. Полученные результаты исследования на АНФ методом иммуноблота позволили выставить клинический диагноз: Системный васкулит, неассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, подострое течение, начальная стадия, с поражением кожи (язвенно-некротический кожный васкулит), суставов (полиартралгии), мышц (миалгический, миастенический с-м). Overlap синдром.

Проведенная терапия: Метипред 4 мг – 4 табл. утром после завтрака, Контролок (или омепразол) 20 мг по 1 кап. х 2 раза в день за 30 мин до приема пищи, Селсепт 500 мг, по 1 табл. х 2 раза в день, под контролем ревматолога по месту жительства (в перспективе азатиоприн), дипирадамол 75 мг х 3 раза в день дали положительный эффект – полная регрессия язвенно-некротических кожных изменений нижних конечностей, болевого суставного, миалгического и миастенического синдромов.

Исследование АНФ методом НРИФ-НЕр-2 помогает не только в диагностике сложных полиорганных изменений в организме при аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани, а также оценить эффективность «to target» терапии, контролировать течение заболевания и необходимость коррекции лечения.

Пациентка Г., 25 лет. В период пандемии 2020 г. пациентка обратилась с лихорадкой, болевым суставным, миалгическим, миастеническим синдромом при поражении легких «матовое стекло» 12%, отриц. результате на COVID-19 инфекцию, лабораторным синдромом воспаления: высокий СОЭ до 67 мм/ч, изменения мочевого осадка – протеинурия, синдром цитолиза с повышением уровня трансаминаз АЛТ и АСТ до 3-х норм, положительный результат выявления антител к ДНК 2-спиральной (анти-dsDNA) – 95 МЕ/

мл, снижение компонентов комплемента С3 и С4. На основании приведенных данных диагноз СКВ был правомочным. Определение АНФ в титре 1:620 – положительный, подтвердил СКВ. В динамике, на фоне базисной терапии: ГКС метипред 16 мг, делагил 250 мг (500 мг), титр АНФ снизился до нормы – 1:80, титр антител к ДНК 2-спиральной до 25 МЕ/мл, т.е. наблюдалось клинико-лабораторное улучшение. Это помогло в подборе терапии и коррекции базисного лечения, направленного на достижение устойчивой ремиссии, а также наблюдению в динамике за течением заболевания. При достижении стойкой ремиссии на протяжении 1,5 лет у данной пациентки возможно планирование беременности.

Обсуждение

В настоящее время описаны около 200 разновидностей антител к нуклеопротеинам и рибонуклеиновым кислотам, которые получили название антинуклеарные антитела. При аутоиммунных заболеваниях аутоантитела к ядерным антигенам не обладают прямым цитотоксическим действием на клетки человека, однако способны формировать иммунные комплексы, которые при накоплении и нарушениях микроциркуляции могут фиксироваться на стенке сосудов и вызывать иммунное воспаление с активацией комплемента, наработку аутоантител, провоспалительных цитокинов [9–11], в том числе в почках, коже, центральной нервной системе, синовиальной оболочке суставов, плевре, поджелудочной железе [13].

Исследование антинуклеарного фактора (АНФ) представляет собой основной метод выявления антинуклеарных антител, позволяя выявлять аутоантитела к нуклеиновым кислотам (дсДНК, осДНК, РНК), рибонуклеопротеинам, а также большинству конформационных и нерастворимых антигенов. Антинуклеарные антитела в данном методе обнаруживают благодаря их связыванию с внутриклеточными антигенами перевиваемой линии клеток эпителия человека (НЕр-2). Ядро и цитоплазма клеток НЕр-2 содержит все антигены, характерные для человеческой клетки, что позволяет выявлять в одном тесте все основные антинуклеарные антитела. Другие лабораторные биомаркеры (иммуноглобулины, иммунные комплексы, криоглобулины, компоненты системы комплемента, цитокины, маркеры активации эндотелия, субпопуляции лимфоцитов, генетические маркеры, показатели метаболизма костной и хрящевой ткани и др.) имеют меньшее клиническое значение для диагностики РЗ по сравнению с аутоантителами и показателями острой фазы воспаления [13]. Поэтому исследование на АНФ на клеточной линии НЕр-2 явилось решающим в диагностике приведенных сложных случаев системного заболевания соединительной ткани.

Метод непрямой иммунофлюоресценции на клеточной линии НЕр2 рекомендован в качестве золотого стандарта выявления антинуклеарных антител ведущими экспертами, включая европейские (EASI group 2010) и американские группы экспертов (ACR ANA Task force 2008).

Выводы

1. Метод непрямой иммунофлюоресценции на клеточной линии НЕр-2, позволяющий одновременно определять аутоАТ к основным ядерным рибопротеиновым антигенам, является высокочувствительным и специфичным в диагностике представляющих сложность системных заболеваний соединительной ткани.
2. Определение АНФ на клеточной линии НЕр-2 является целесообразным при сложностях диагностики заболевания с длительной лихорадкой, полисиндромностью течения: болевым суставным, миалгическим, миастеническим синдромами, поражением кожи, при отсутствии положительных результатов выявления специфических аутоантител другими методами, повышении СОЭ, СРБ.
3. Определение АНФ на клеточной линии НЕр-2 используют для диагностики системных заболеваний соединительной ткани, проведения дифференциальной диагностики ревматических болезней, контроля за течением заболевания и эффективностью терапии аутоиммунных заболеваний.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы находится в редакции

DOI:10.24353/QR.2022.68.10.021

Эффективность нафталана в комплексной физиотерапии у больных аксиальным спондилитом

Н.И. Гусейнов, П.С. Мехтиев, Н.М. Ахмедова
Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

Для цитирования: Н.И. Гусейнов, П.С. Мехтиев, Н.М. Ахмедова. Эффективность нафталана в комплексной физиотерапии у больных аксиальным спондилитом. Ревматология Казахстана. 2022;2 (6): 117

Введение. Аксиальный спондилит (АкС) – хроническое иммуновоспалительное заболевание, занимает центральное место среди спондилоартритов и поражает молодых мужчин в более работоспособном возрасте. Вопросы лечения сложные и еще до конца не разрешены.

Цель. Изучить эффективность нафталана в комплексной физиотерапии у больных АкС.

Материалы и методы. Были проведены лечебно-реабилитационные мероприятия у 90 больных АкС. В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на 2 группы. Обе группы больных получали амплипульстерапию (синусоидально-модулированный ток-СМТ), ЛФК и массаж на позвоночник. Больным I группы(n=40) в качестве местного лечения на позвоночник дополнительно наносили нафталан с солюксом. Больные обеих групп получали фоновую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами. Влияние локальной терапии на эволюцию патологического процесса изучено в динамике клинических и лабораторных данных (СОЭ, СРП, иммуноглобулины) до и после лечения.

Результаты сравнивались с больными АкС, не получавшими местных процедур (II группа n=50). После проведенного физиолечения у подавляющего числа больных достигнуто отчетливое улучшение состояния: уменьшение боли, скованности, увеличение объема движения в позвоночнике, а также уменьшение дозы или отмена НПВП. Клиническая картина заболевания, как правило, коррелировала с лабораторными данными, что указывало на уменьшение активности у больных, получавших физиопроцедуры, происходило в более ранние сроки, чем у больных, не получавших этого вида лечения.

Выводы. В результате исследования уточнены показания и разработана методика физиотерапевтического лечения с нанесением нафталана с солюксом и СМТ у больных АкС.

Гусейнов Надир Исмаил оглы
(+99450) 216 6116,
mucosnadir@list.ru

DOI:10.24353/QR.2022.45.80.022

Структура и частота коморбидного фона у пациентов с остеоартритом

М.В. Горемыкина, к.м.н., ассоциированный профессор, заведующая кафедрой ревматологии и неинфекционных болезней НАО «Медицинский университет Семей»
А.С. Бейсенгазинова, резидент 1 года обучения специальности «Ревматология взрослая, детская»
Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

Для цитирования: М.В. Горемыкина, А.С. Бейсенгазинова. Структура и частота коморбидного фона у пациентов с остеартритом. Ревматология Казахстана. 2022;2 (6): 118

Актуальность. Остеоартрит (ОА) представляет собой широко распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата. По разным оценкам, ОА встречается у 2-5% населения моложе 45 лет, у 30-35% в возрасте 45-65 лет и у 63-85% старше 65 лет (Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и соавт., 2021). ОА относят к заболеваниям с высоким уровнем коморбидности, распространенность заболеваемостью которой примерно в 2-3 раза выше, чем в общей популяции (Лапшина С.А., 2016). Высокая частота сопутствующих заболеваний может вызвать сложность ведения данных больных в плане эффективного лечения и его безопасности, а также оказывает значительное влияние на прогрессирование и персистенцию ОА (Филатова Ю.С., Соловьев И.Н., 2021).

Цель исследования. Определить структуру и частоту коморбидных заболеваний (КЗ) при остеоартрите.

Материалы и методы исследования. Нами был проведен ретроспективный анализ 100 амбулаторных карт пациентов с ОА, проходивших обследование и лечение в поликлинике Университетского Госпиталя Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Семей» в период с января 2021 года по март 2022 года.

Результаты исследования. Гендерно-возрастное распределение пациентов было следующим: 74 женщины (74%) и 26 мужчин (26%); средний возраст женщин – 65,4 лет [min – 44; max – 86]; средний возраст мужчин – 64,2 года [min – 38; max – 86]. Средняя длительность заболевания составляла 7,8 [95% ДИ 6,6; 8,9] лет, а дебют заболевания отмечался в возрасте – 57,1 [95% ДИ 38,7; 75,6] лет.

Генерализованная форма ОА наблюдалась у 47 пациентов (47%), а локальная форма – у 53 пациентов (53%) с преобладанием поражения коленных суставов у 41 пациента (77,3%). На момент исследования 3 пациента имели ОА I рентгенологической стадии (по Келлгрену-Лоренсу), 59 пациентов – II стадии, 18 пациентов – II-III стадии, 20 пациентов – III стадии. Клинические признаки синовита, подтвержденные УЗИ суставов, были обнаружены у 90 пациентов (90%). Анализ данных показал, что коморбидные состояния/заболевания на момент терапии ОА имели место у 98% пациентов.

Структура сопутствующей патологии была представлена следующими заболеваниями: артериальная гипертония (n=80, 80%), ожирение (n=56, 56%), ишемическая болезнь сердца (n=31, 30%), сахарный диабет (n=22, 22%), в том числе инсулинопотребная форма (n=3, 3%), желчно-каменная болезнь (n=18, 18%), хроническая сердечная недостаточность (n=16, 16%), заболевания щитовидной железы (n=14, 14%), хронический гастрит (n=13, 13%), хронический панкреатит (n=13, 13%), варикозная болезнь вен (n=10, 10%), заболевание мочевыводящей системы (n=10, 10%), хронический холецистит (n=10, 10%), язвенная болезнь (n=7, 7%), остеохондроз (n=7, 7%), мочекаменная болезнь (n=7, 7%), хронический бронхит (n=6, 6%), дисциркуляторная энцефалопатия (n=5, 5%), стеатоз печени (n=4, 4%), гастроэзофагеальный рефлюкс (n=2, 2%), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (n=2, 2%). Кроме того, было установлено, что только 2 пациента с ОА не имели коморбидного фона, а у остальных встречалось от 1 до 8 сопутствующих заболеваний. Так, 6 пациентов (6%) имели 1 сопутствующее заболевание; у 14 пациентов (14%) было одновременно 2 КЗ; в среднем в 21% случаев пациент в совокупности имел от 3 до 5 КЗ (22%, 21% и 21% соответственно). Встречались и пациенты с очень высоким уровнем коморбидности (от 6 до 8 заболеваний) – 8%, 2% и 4% соответственно.

Заключение. Таким образом, ведущее место в структуре коморбидных состояний у пациентов с ОА занимают кардиоваскулярные заболевания и ожирение. В среднем у 21% пациентов с ОА имеется от 3 до 5 сопутствующих заболеваний, требующих коррекции, что необходимо учитывать в плане персонифицированного ведения таких пациентов.

DOI:10.24353/QR.2022.60.14.023

Лечение синдрома ограничения подвижности суставов у больных с эндокринной артропатией

Н.И. Гусейнов, П.С. Мехтиев, Н.М. Ахмедова, Р.Т. Сулейманова
Азербайджанский Медицинский Университет, Центральная Больница Нефтяников, Баку, Азербайджан

Для цитирования: Н.И. Гусейнов, П.С. Мехтиев, Н.М. Ахмедова, Р.Т. Сулейманова. Лечение синдрома ограничения подвижности суставов у больных с эндокринной артропатией. Ревматология Казахстана. 2022;2 (6): 119

Введение. У больных эндокринной артропатией (ЭА) частота различных изменений со стороны опорно-двигательного аппарата значительно повышена. Прежде всего, это касается разнообразных заболеваний околосуставных мягких тканей. Самым частым ревматическим проявлением при ЭА является синдром ограничения подвижности суставов (СОПС).

Цель. Оценить эффективность и переносимость внутрисуставной кортикостероидной (КС) терапии в комплексном лечении СОПС у больных ЭА.

Материалы и методы. Обследованы 52 больных ЭА (сахарным диабетом (СД) – 30 больных, аутоиммунным тиреоидитом – 22 больных), имеющих СОПС (плечевые суставы и мелкие суставы кистей). Давность заболевания ЭА от 2 до 8 лет. Давность СОПС от 1-го месяца до 5 лет. В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на 2 группы (основная и контрольная). Обе группы больных получали нестероидные противовоспалительные, антидиабетические, антитиреоидитные препараты и внутрисуставные КС (0,5 ml) на пораженные суставы. Внутрисуставное введение КС проводилось 1 раз в неделю (всего 1-3 инъекции). Следует отметить, что до и через 24 часа после внутрисуставного введения КС у больных СД определялся уровень сахара в крови. Больные основной группы дополнительно получали полиэнзимный препарат. Эффективность терапии оценивалась по общепринятым критериям в ревматологии: боль по ВАШ, амплитуды движений в суставах, эффективность лечения по оценке врача и больного, лабораторные данные (глюкоза, СОЭ, СРБ, ЦИК).

Результаты. В результате проведенной терапии в сравниваемых группах больных было обнаружено недостоверное уменьшение болевого синдрома и увеличение объема движений. Следует отметить, что у 6 больных (СД – 4 больных, тиреоидитом – 2 больных) основной группы и у 5 из 22 больных контрольной группы не было отмечено существенного клинико-лабораторного улучшения. У этих групп больных срок давности поражения периферических суставов составлял более 5 лет, а клинические симптомы СОПС соответствовали II-III стадии болезни. А также у 3 больных СД была обнаружена инсулинозависимая форма. Необходимо отметить, что повышение уровня сахара в крови было отмечено у 2-х больных основной группы и у 7 больных контрольной группы. Побочные эффекты проводимой терапии в основной группе больных отмечены не были. В то же время, в контрольной группе у 8 больных были отмечены тошнота, головные боли, диспепсические явления, сухость во рту, гипертензия и гипергликемия.

Выводы. Клиническая эффективность комбинированной терапии больных ЭА, страдающих СОПС, в обеих группах была одинаковой. Включение в комплексную терапию полиэнзимного препарата способствует уменьшению побочных эффектов КС (тошнота, головные боли, диспепсические явления, сухость во рту, гипертензия и гипергликемия) и улучшает оптимизацию течения патологического процесса.

Гусейнов Надир Исмаил оглы
(+99450) 216 6116,
mucosnadir@list.ru

DOI:10.24353/QR.2022.42.36.024

Нафталанотерапия при периферических спондилоартритах

Н.И. Гусейнов, П.С. Мехтиев, Н.М. Ахмедова
Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

Для цитирования: Н.И. Гусейнов, П.С. Мехтиев, Н.М. Ахмедова. Нафталанотерапия при периферических спондилоартритах. Ревматология Казахстана. 2022;2 (6): 120

Введение. Вопросы лечения периферических спондилоартритов (ПSpA) сложны и до конца еще не изучены.

Цель. Изучить эффективность аппликации нафталанской нефти в комплексной физиотерапии у больных ПSpA.

Материалы и методы. Проведены лечебно-реабилитационные мероприятия у 140 больных ПspA (псориатический артрит – 42, реактивный урогенный артрит – 34, реактивный энтероколитический артрит – 36, недифференцированный артрит – 28). В зависимости от проводимого лечения больные были разделены на 2 группы. Обе группы больных получали синусоидально-модулированный ток (СМТ), ЛФК и массаж. Больные I группы (n=88) в качестве местного лечения на периферические суставы дополнительно получали аппликацию нафталанской нефти. Больные обеих групп получали фоновую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами. Влияние местной терапии на эволюцию патологического процесса изучено в динамике клинических и лабораторных (СОЭ, СРП, иммуноглобулины) данных до и после лечения.

Результаты сравнивались с больными ПSpA, не получавшими нафталановые аппликации (II группа n=52). После проведенного физиолечения у подавляющего числа больных достигнуто отчетливое улучшение состояния: уменьшение боли, скованности, увеличение объема движений в периферических суставах, а также уменьшение дозы или отмена НПВП. Клиническая картина заболевания, как правило, коррелировала с лабораторными данными, что указывало на уменьшение активности у больных, получавших физиопроцедуры, происходило в более ранние сроки, чем у больных, не получавших этого вида лечения.

Выводы. В результате исследования уточнены показания и разработана методика физиотерапевтического лечения с использованием аппликации нафталана в комплексе синусоидально-модулированных токов, ЛФК и массажа у больных ПSpA.

Гусейнов Надир Исмаил оглы
(+99450) 216 6116,
mucosnadir@list.ru

Қазақстан Республикасында стационарлық жағдайларда медициналық көмек көрсету стандартын бекіту туралы

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2022 жылғы 24 наурыздағы №ҚР-ДСМ-27 бұйрығы. Қазақстан Республикасының Әділет министрлігінде 2022 жылғы 25 наурызда №27218 болып тіркелді.

«Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Қазақстан Республикасының Кодексі 32-бабының 7-тармағына сәйкес БҰЙЫРАМЫН:

1. Осы бұйрыққа 1-қосымшаға сәйкес қоса беріліп отырған Қазақстан Республикасында стационарлық жағдайларда медициналық көмек көрсету стандарты бекітілсін.

2. Осы бұйрыққа 2-қосымшаға сәйкес Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің кейбір бұйрықтарының күші жойылды деп танылсын.

3. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық көмекті ұйымдастыру департаменті Қазақстан Республикасының заңнамасында белгіленген тәртіппен:

1) осы бұйрықты Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркеуді;

2) осы бұйрықты ресми жариялағаннан кейін оны Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің интернет-ресурсында орналастыруды;

3) осы бұйрықты Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркегеннен кейін он жұмыс күні ішінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Заң департаментіне осы тармақтың 1) және 2) тармақшаларында көзделген іс-шаралардың орындалуы туралы мәліметтерді ұсынуды қамтамасыз етсін.

4. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау жетекшілік ететін Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау вице-министріне жүктелсін.

5. Осы бұйрық алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрі А. Ғиният

«КЕЛІСІЛДІ»
Қазақстан Республикасы Цифрлық даму, инновациялар және аэроғарыш өнеркәсібі министрлігі

Об утверждении Стандарта оказания медицинской помощи в стационарных условиях в Республике Казахстан

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24 марта 2022 года №ҚР-ДСМ-27. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 25 марта 2022 года № 27218.

В соответствии с подпунктом 32) статьи 7 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», подпунктом 1) статьи 10 Закона Республики Казахстан «О государственных услугах» ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить прилагаемый Стандарт оказания медицинской помощи в стационарных условиях в Республике Казахстан согласно приложению 1 к настоящему приказу.

2. Признать утратившими силу некоторые приказы Министерства здравоохранения Республики Казахстан согласно приложению 2 к настоящему приказу.

3. Департаменту организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Казахстан в установленном законодательством Республике Казахстан порядке обеспечить:

1) государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан;

2) размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе Министерства здравоохранения Республики Казахстан после его официального опубликования;

3) в течение десяти рабочих дней после государственной регистрации настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан представление в Юридический департамент Министерства здравоохранения Республики Казахстан сведений об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктами 1) и 2) настоящего пункта.

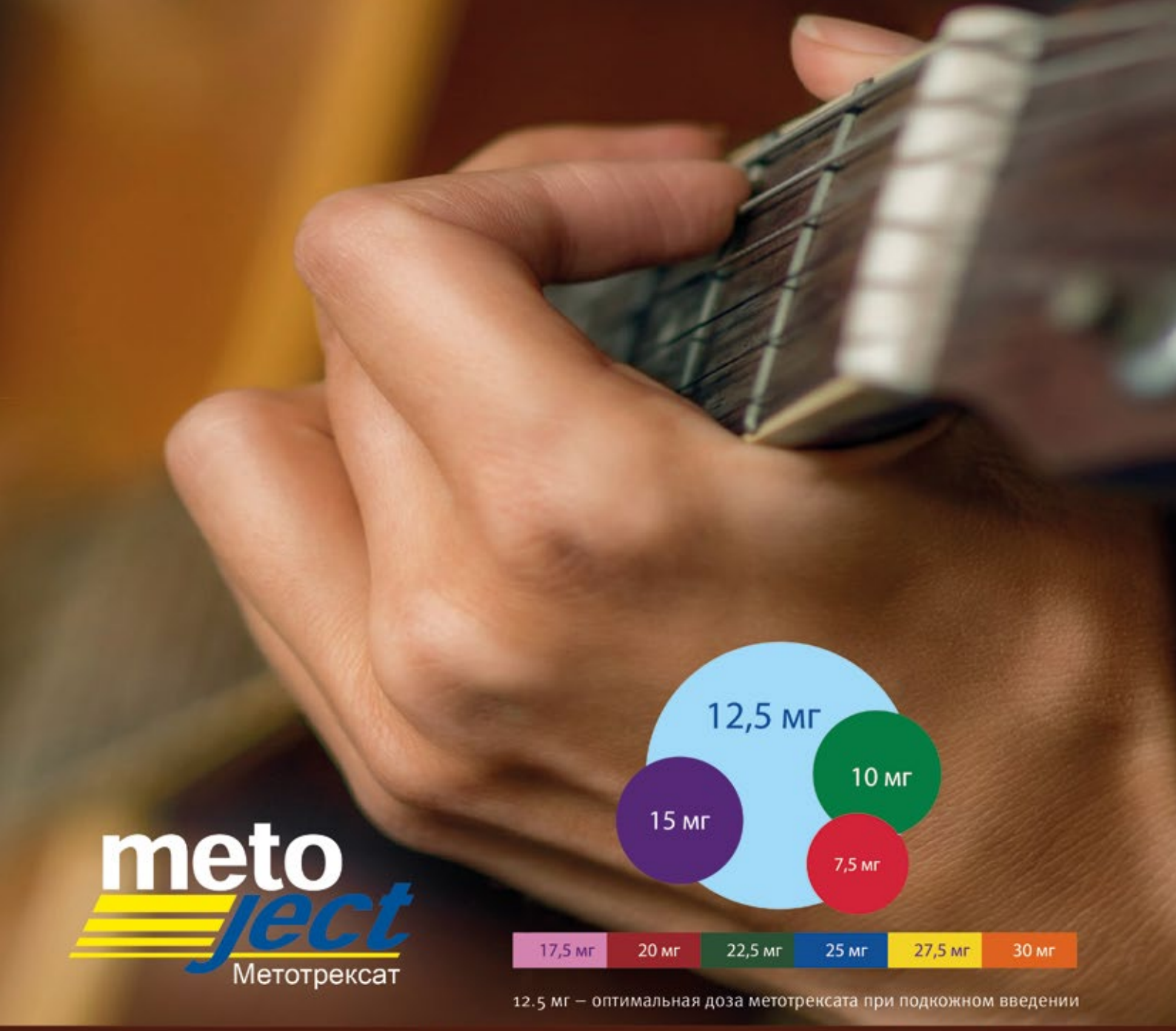
4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на курирующего вице-министра здравоохранения Республики Казахстан.

5. Настоящий приказ вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования.

Министр здравоохранения Республики Казахстан **А. Ғиният**

«СОГЛАСОВАН»
Министерство цифрового развития, инноваций и аэрокосмической промышленности Республики Казахстан

С полным текстом приказа можно ознакомиться по ссылке: https://adilet.zan.kz/kaz/docs/V2200027218/history



12.5 мг – оптимальная доза метотрексата при подкожном введении

Торговое название: Методжект шприц-ручка. **МНН:** Метотрексат. **Показания к применению:** активный ревматоидный артрит у взрослых пациентов; полиартрит у пациентов с тяжелым ювенильным идиопатическим артритом в активной форме при недостаточной эффективности терапии нестероидными противовоспалительными препаратами; тяжелый псориаз, резистентный к другой терапии, тяжелый псориатический артрит у взрослых; болезнь Крона от легкой до умеренной степени тяжести у взрослых пациентов, рефрактерных к тиопуринам или с их непереносимостью. **Режим дозирования и способ применения:** Назначать Методжект могут только врачи, имеющие опыт назначения метотрексата. Пациентов следует обучить правильной технике выполнения инъекций. Первая инъекция шприц-ручки Методжект должна быть выполнена под контролем врача. Методжект вводится 1 раз в неделю. ***Взрослые пациенты с ревматоидным артритом:*** Рекомендуемая начальная доза составляет 7,5 мг 1 раз в неделю. В зависимости от активности заболевания и переносимости препарата, начальная доза может быть постепенно увеличена на 2,5 мг в неделю. Еженедельная доза не должна превышать 25 мг ***Дети до 16 лет с полиартритной формой ювенильного идиопатического артрита:*** Рекомендуемая доза составляет 10П15 мг/м² площади поверхности тела (ппт) 1 раз в неделю. В случаях устойчивости к терапии недельная доза может быть увеличена до 20 мг/м² ппт 1 раз в неделю. **Способ применения:** Одна шприц-ручка предназначена только для однократного применения. Методжект шприц-ручка предназначена только для подкожного введения . Общую продолжительность лечения определяет врач. Очень важно, чтобы во время инъекции было введено все содержимое шприц-ручки. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; тяжелые нарушения функции печени; злоупотребление алкоголем; тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); нарушения кроветворения в анамнезе (гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия); тяжелые острые или хронические инфекции (туберкулез, ВИЧ или другие синдромы иммунодефицита); язвы в ротовой полости, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в активной фазе; беременность и период кормления грудью; вакцинация живыми вакцинами; детский возраст до 3 лет. **Фертильность, беременность и лактация:** Женщинам следует избегать наступления беременности во время терапии метотрексатом, поэтому во время лечения метотрексатом и, по меньшей мере, в течение 6 месяцев после его завершения необходимо применение эффективной контрацепции. Назначение метотрексата во время беременности для лечения неонкологических заболеваний противопоказано. Метотрексат выделяется с грудным молоком. Метотрексат может вызывать серьезные нежелательные реакции у детей, находящихся на грудном вскармливании, поэтому его применение противопоказано во время грудного вскармливания. **Нежелательные реакции:** Наиболее серьезные нежелательные реакции при применении метотрексата включают угнетение костного мозга, легочную токсичность, гепатотоксичность, нефротоксичность, нейротоксичность, тромбоэмболические явления, анафилактический шок и синдром Стивенса-Джонсона. Наиболее распространенными (очень часто) нежелательными реакциями являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (стоматит, диспепсия, боли в животе, тошнота, потеря аппетита и отклонение функциональных проб печени, в частности, увеличение показателей АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы). Другие распространенные (часто) нежелательные реакции включают лейкопению, анемию, тромбопению, головную боль, усталость, сонливость, пневмонию, интерстициальный альвеолит/пневмонит, часто в сочетании с эозинофилией, язвы в полости рта, диарею, экзантему, эритему и зуд. Наиболее значимыми нежелательными эффектами является подавление системы кроветворения и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. Перед назначением или применением препарата необходимо внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению, вложенную в упаковку.

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства: ТОО «медак фарма», Алматы, 050060, пр. Гагарина 309, офис 55, телефон, факс: +7 7273962037, эл.адрес: info_kzf@medac.de.

Регистрационные удостоверения №№ KG-4008/13, KG-4010/13, KG-4009/13, KG-4008/13, KG-4007/13, KG-4005/13, KG-4006/13, KG-4004/13, KG-4003/13, KG-4002/13 от 21 июня 2021 года.

www.artrit.kz **www.metoject.com**

Группа компаний Johnson & Johnson —
крупнейшая в мире многопрофильная корпорация в сфере здравоохранения

JANSSEN

Фармацевтические компании Johnson & Johnson, которые представляют инновационные решения в следующих терапевтических областях:

- Иммуноопосредованные заболевания
  - псориатический артрит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз
- Инфекционные заболевания
  - вич / спид
- Психиатрические заболевания
  - расстройства шизофренического спектра, большое депрессивное расстройство
- Болезни системы кровообращения
  - легочная артериальная гипертензия
- Орфанные заболевания
  - спинальная мышечная атрофия
- Злокачественные заболевания крови
  - хронический лимфолейкоз, множественная миелома
- Онкология
  - рак предстательной железы

МЫ СОЗДАЕМ БУДУЩЕЕ, ГДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОСТАНУТСЯ В ПРОШЛОМ

СТРАТЕГИЯ

- Поддержка пациентов и локального сообщества
- Развитие инноваций в сфере здравоохранения

Партнерство на благо здоровья каждого



Более 40 млн. тенге
инвестиции в проекты по поддержке пациентов в 2020 году

10 лет партнёрства
«Янссен» - партнер казахстанской системы здравоохранения

Более 20 партнеров
среди пациентских ассоциаций и НКО

Поддержка специалистов сферы здравоохранения

более 400 Образовательных мероприятий для врачей при поддержке «Янссен» в 2020 году

более 250 Врачей в Казахстане сегодня используют платформу Janssen Medical Cloud в своей работе

Продажи Janssen в мире

42,2 млрд $ 2019 год

45,5 млрд $ 2020 год

На сегодняшний день 17 препаратов входят в перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В Казахстане зарегистрировано 60 препаратов (*с учетом дозировок)

43 позиции входит в перечень гарантированного объема бесплатной медицинской помощи (перечень ГОБМП)

25 позиций в 13 нозологиях включены в перечень лекарственных средств и медицинских изделий для бесплатного и (или) льготного амбулаторного обеспечения (перечень АЛО)

4 позиции в 3 нозологиях доступны в рамках Обязательного социального медицинского страхования (ОСМС)

Борьба с COVID-19 в Казахстане

43 000 000



В 2020 году было выделено более 43 млн. тенге на финансирование закупки средств индивидуальной защиты для медицинских специалистов и поддержку пациентов, которые в связи с пандемией COVID-19 сталкивались со сложностями в получении доступа к медицинским или социальным услугам.

11,4 млрд $
инвестиции в R&D в 2019 году (более $30 млн долларов в день)

ЕЖЕДНЕВНО, БОЛЕЕ 1 МИЛЛИАРДА ЧЕЛОВЕК В МИРЕ СОПРИКАСАЮТСЯ С ПРОДУКЦИЕЙ JOHNSON & JOHNSON

Достижения и признание заслуг

ТОП-3
Johnson & Johnson вошла в ТОП-3 компаний глобального рейтинга «Индекс доступности лекарств».

Future Today 2020
«Джонсон & Джонсон» была признана самым привлекательным работодателем для молодых профессионалов в области здравоохранения по версии Future Today 2020.

WORKING MOTHER — 1 место — 100 Best Companies

WSJ — 8 место — The Best-Managed Companies of 2019

16 место — 100 Best Corporate Citizens, 2019

FORTUNE — 17 место — World's Most Admired Companies List

Филиал ООО "Джонсон & Джонсон" в РК, СЛ-260965

janssen | Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson