RHEUMATOLOGY OF KAZAKHSTAN
Scientific and practical specialized journal

ҚАЗАҚСТАН
РЕВМАТОЛОГИЯСЫ

Ғылыми-практикалық мамандандырылған журнал

№1 | 2024

QCR
Республиканское общественное объединение
КАЗАХСКАЯ КОЛЛЕГИЯ РЕВМАТОЛОГИИ

Mid-term Symposium APLAR-2024

and 7th Congress of Rheumatologists of Kazakhstan

Almaty | April 25–27, 2024



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 (Астана, Қазақстан)
Асылбекова Макеш Куантаевна (Астана, Қазақстан)
Аубакирова Бахыт Амантаевна (Астана, Қазақстан)
Баймухамедов Чокан Тлеукулович (Шымкент, Қазақстан)
Горемыкина Майя Валентиновна (Семей, Қазақстан)
Дербисалина Гульмира Ажмадиновна (Астана, Қазақстан)
Дильманова Дина Сатыбалдиновна (Алматы, Қазақстан)
Жусупова Айнаш Ахаевна (Астана, Қазақстан)
Иванова Райфа Латыфовна (Семей, Қазақстан)
Исаева Бахытшолпан Габдулхакимовна (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 (Астана, 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: nuricarma@mail.ru

№1 | 2024

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 жібере 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 Симпозиума APLAR-2024 и 7-го Конгресса ревматологов Казахстана 25–27 апреля 2024 года (Mid-term Symposium APLAR-2024 and 7th Congress of Rheumatologists of Kazakhstan on April 25–27, 2024)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Организация ревматологической службы РК за 2023 год: новые вызовы. *Г.А. Тогизбаев, С.М. Нургалиева, М.А. Абдразакова, А.М. Касымова* 6

Анализ работы кабинета генно-инженерной биологической терапии области Абай. *Р.Л. Иванова, А.С. Бейсенгазинова* 12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прогнозирование риска сердечно-сосудистых осложнений кардиоваскулярной патологии у больных псориатическим артритом. *Х.Т. Мирахмедова, Н.А. Дадабаева, У.С. Абдуллаев* 14

Актуальные вопросы применения глюкокортикоидной терапии в реальной ревматологической практике. *О.В. Машкунова, А.Т. Теберикова* 18

Обновленные рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита у беременных. *А.Е. Туртаева, А.Д. Каркабаева* 23

Структура и частота мультиморбидности у пациентов с остеартритом. *М.В. Горемыкина, А.С. Бейсенгазинова* 27

Морфофункциональная характеристика сердца при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *С.М. Шукурова, Ф.М. Зоидова, З.Д. Хамроева, Ф.У. Курбонова* 32

Обновленные рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита. *А.Е. Туртаева, А.Д. Каркабаева* 37

Целекоксиб при остеоартрите различной локализации. *Е.П. Дёмин* 42

ОБЗОРЫ

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей (обзор литературы и анализ клинического случая). *М.К. Асылбекова, М.К. Кадиржанова, К.С. Зияшева, А.Н. Ахмамбетова, Н.Б. Шайзат* 50

Фибромиалгия как невоспалительная боль в ревматологии. *Е.П. Дёмин* 58

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Особенности течения АНЦА-негативного варианта Гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) с деструктивными изменениями и дефектами мягких тканей. *О.В. Машкунова, М.Т. Абдуллаева, Н.Е. Жандар, А.А. Қожа, А.С. Сайлау* 71

Синдром Гудпасчера в клинической практике. *Б.А. Аубакирова, А.Х. Альмухамедова, К.К. Карина, А.Т. Айтказина, М.Т. Абишев* 81

Положительный опыт применения Нинтеданиба у пациентки с интерстициальным заболеванием легких при системной склеродермии. *К.К. Карина, Л.Н. Зарипова, Б.А. Аубакирова, Д.М. Макимова* 90

ТЕЗИСЫ

Early diagnostic of heart failure in system lupus erythematosus. *R.A. Karateev, I.G. Kirillova, Yu.N. Gorbunova, T.V. Popkova* 96

Opportunity of preventing withdrawal biologics DMARDs in patients with Rheumatoid arthritis. *E. Koltsova, G. Lukina, E. Schmidt, K. Lytkina, E. Zhilyaev* 97

Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *V. Omelchenko* 98

Schnitzler's Syndrome successfully treated with inhibitor of interleukin 1 β: A Case Report. *M. Borisova, N. Savenkova, C. Mabudzade, G. Lukina* 99

Результаты проспективного наблюдения за влиянием метотрексата на течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом. *А.С. Анкудинов* 100

Безопасность вакцинации против COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *К.С. Руцкая-Морошан, С.Т. Абишева, Б.А. Аубакирова, И.В. Попова, Г.Ж. Акимбаева, Ж.С. Мадрахимова* 102

Systemic vasculitis and organ damage: a single-center Retrospective Study. *A. Auanassova* 104

НПА, РЕЗОЛЮЦИИ

Резолюция Совета экспертов «Место ингибитора интерферона типа I в терапии пациентов с системной красной волчанкой». *И.К. Ан, Б.А. Аубакирова, М.В. Горемыкина, Р.Л. Иванова, Б.Г. Исаева, О.В. Машкунова, Д.И. Медеуов, К.С. Омарова, Г.А. Тогизбаев* 105

ХРОНИКА СОБЫТИЙ

In memory of Debashish Danda 110

DOI: 10.24353/QR.2024.36.20.001

Организация ревматологической службы РК за 2023 год: новые вызовы

Для цитирования: Г.А. Тогизбаев, С.М. Нургалиева, М.А. Абдразакова, А.М. Касымова. Организация ревматологической службы РК за 2023 год: новые вызовы. Ревматология Казахстана. 2024;1:6-10.

Г.А. Тогизбаев[1], С.М. Нургалиева[2], М.А. Абдразакова[3], А.М. Касымова[3]
[1]Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан
[2]МЦ «Uniserv Medical Center», г. Уральск, Республика Казахстан
[3] Министерство здравоохранения, Департамент организации медицинской помощи, г. Астана, Республика Казахстан

В прошедшем 2023 году важным этапом в развитии ревматологической службы Республики Казахстан явилось повсеместное внедрение в практическую работу профильного Стандарта организации ревматологической помощи населению РК, утвержденного приказом МЗ РК №45 от 28 марта 2023 года. Нормативы обеспеченности кадрами, коечным фондом, оборудованием, принципы работы мультидисциплинарных групп по отбору пациентов на генно-инженерную биологическую терапию, кабинетов ревматологов, утверждение структуры региональных ревматологических центров – все это определено в Стандарте и реализуется ревматологами на местах.

Всего в 2023 году по данным НН-ЦРЗ в РК было зарегистрировано более 205 272 пациентов с болезнями костно-мышечной системы (далее – БКМС) и системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), что на 17% больше, чем в 2022 году (175 283 пациента). Распространенность РЗ по РК на начало 2024 года составила 1 579 пациентов на 100 000 взрослого населения, тогда как в аналогичном периоде 2023 года данный показатель был 1 377. Отмечается увеличение количества пациентов с РА на 19,7% (79 006 пациентов в 2023 году и 66 018 – в 2022 году), СКВ – на 22,3% (4 999 пациентов в 2023 году и 4071 – в 2022 году), ОА – на 10% (67 685 пациентов в 2023 году и 61 454 – в 2022 году), АС – на 17,2% (5 235 пациентов в 2023 году и 4 468 – в 2022 году).

На сегодняшний день ревматологическая служба РК представлена 281 врачом ревматологом, оказывающим специализированную помощь во всех регионах республики, по сравнению с 2022 годом их прирост составил 20.6% (233 врача ревматолога в 2022 году), что в первую очередь, является результатом ежегодного увеличения количества обучающихся врачей резидентов по ревматологии. В некоторых регионах сохраняется острый дефицит врачей ревматологов (Западно-Казахстанская область, Улытауская область, Алматинская область, Костанайская область), решение данного вопроса является первостепенной задачей.

В 2023 году дефицит коечного фонда в ревматологии остается на уровне 34%, умеренно снизившись с 40% в 2022 году, при наличии специализированных ревматологических отделений в 7 регионах страны: гг. Алматы (ГРЦ), Шымкент, Атырау, Туркестан, Караганда, Павлодар, обл. Абай. В других регионах ревматологические койки находятся в составе терапевтических отделений. В течение 2023 года специализированные РЦ 2-го уровня с типовой структурой согласно Стандарту были открыты в 5 регионах: Атырауской, Туркестанской, Карагандинской, Павлодарской областях, области Абай. С целью решения данного вопроса в течение 2023 года и начале 2024 года главным внештатным ревматологом МЗ РК осуществлены рабочие поездки в 12 регионов страны с проведением круглых столов и совещаний на уровне акиматов, УЗ и МО. Открытие РЦ 2-го уровня во всех регионах позволит оказывать качественную и доступную специализированную ревматологическую помощь пациентам в пределах одной медицинской организации, что отражено в Дорожной карте по совершенствованию оказания меди-

С.М. Нургалиева, вице-президент РОО «Казахская коллегия ревматологии», врач ревматолог высшей категории, МЦ «Uniserv Medical Center» г. Уральск, Республика Казахстан, ул. Шолохова, 36, e-mail: samal.nurgalieva.1978@mail.ru Моб. тел: +7 775 812 9393

цинской помощи при ревматических заболеваниях в Республике Казахстан на 2023–2024 годы, утвержденной МЗ РК в 2023 году.

Структура РЦ 2-го уровня:

1) кабинет ревматолога для проведения консультативно-диагностического приема;
2) кабинет ГИБТ;
3) кабинет для внутрисуставных манипуляций;
4) койки круглосуточного стационара (из расчета 10 коек на 150 000населения);
5) койки дневного пребывания больных (из расчета 1 койка на 50 000 населения).

Следует отметить отсутствие на сегодняшний день в РК самостоятельного специализированного ревматологического центра 3-го уровня для оказания высокоспециализированной ревматологической помощи населению республики, в чем остро назрела необходимость. Имеющиеся несколько круглосуточных ревматологических коек в Национальном научном медицинском центре в г. Астане и Научно-исследовательском институте кардиологии и внутренних болезней в г. Алматы однозначно не покрывают имеющуюся потребность в данном виде медицинской помощи. Решение этого вопроса было обозначено в Концепции развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года, утвержденной Постановлением Правительства РК 24 ноября 2022 года №945.

Несомненным достижением ревматологии в 2023 году явилась оптимизация работы мультидисциплинарных групп (МДГ) по отбору пациентов на генно-инженерную биологическую терапию на примере пилотного проекта МДГ на базе Городского ревматологического центра под руководством главного внештатного ревматолога МЗ РК, главного внештатного ревматолога г. Алматы. Проведена цифровизация направлений с ПМСП, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, опросника AGREE для экспертов, заключения МДГ, начат первичный этап создания регистра ревматоидного артрита. Работа МДГ в данном формате, в частности, позволила определить точное количество пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, нуждающихся в генно-инженерной биологической терапии, и проводить динамический клинический и лекарственный мониторинг данного дорогостоящего вида терапии в рамках АЛО.

Направление мультидисциплинарной группы по отбору на генно-инженерную биологическую терапию пациентов с ревматоидным артритом

Дата заседания:
Наименование МО: ГКП на ПХВ «Городской ревматологический центр»
Адрес: город Алматы, Алмалинский район, Айтеки би, 116

Информация о пациенте:	
1. Фамилия, имя, отчество (при его наличии):	
2. Дата рождения, возраст:	
3. ИИН:	
4. Домашний адрес:	
5. Место работы:	
6. Инвалидность:	
7. Контактный телефон:	
8. Медицинская организация прикрепления:	
9. Лечащий (направляющий) врач:	
10. Диагноз по МКБ-10 (основной):	
Классификационные критерии РА ACR/EULAR 2010 (указать балл)	
Индекс активности DAS28 –	ЧБС – , ЧПС –, ВАШ – мм
	СОЭ – , СРБ – .
11. Осложнения (+внесуставные проявления):	
12. Сопутствующие заболевания:	

13. Стаж заболевания: год	
14. Терапия (Предшествующая/Настоящая терапия):	ГКС (мин., макс. дозы указать) –
	МТХ –
	ССЗ –
	ГХЛ –
	АЗА –
	ЛФН –
	Другие БПВП –
	НПВП –
	(более 3-х месяцев, посчитать FRAX)
	ГИБП –
Оценка расчета FRAX (риск)	МО – , HF –
15. Показания для инициации, пролонгации, смены, отмены ГИБТ (подчеркнуть показание):	Голимумаб
	Ритуксимаб
	Тоцилизумаб
16. Противопоказания для инициации, пролонгации, смены:	да/нет
17. Информированное согласие пациента получено:	да/нет
18. Необходимый объем обследования согласно клиническим протоколам. Напечатать только измененные анализы с референсными значениями (результаты всех обследований отправить секретарю комиссии):	да/нет
Рентгенография кистей с захватом лучезапястных суставов и дистальных отделов стоп в прямой проекции	
19. Рекомендации МДГ:	

Опросник AGREE
для согласительного заключения мультидисциплинарной группы по отбору на ГИБТ
с ревматоидным артритом/псориатическим артритом/анкилозирующим спондилитом

ФИО эксперта (члена комиссии):
Дата заполнения:
Ф.И.О. больного:
Дата рождения:
Домашний адрес:
Заполняется индивидуально членом комиссии, в баллах (выделить нужный ответ)

№	Утверждение	Совершенно не согласен	Скорее нет, чем да	Не уверен	Скорее да, чем нет	Совершенно согласен
1	Имеет место неэффективность/ непереносимость базисных противоревматических препаратов	1	2	3	4	5
2	Имеет место неэффективность/ непереносимость генно-инженерных биологических препаратов	1	2	3	4	5
3	Имеются клинико-инструментальные признаки прогрессирования заболевания	1	2	3	4	5

4	Необходимо назначение генно-инженерных биологических препаратов	1	2	3	4	5

Личное мнение эксперта:

Предполагаемый диагноз	Предполагаемая тактика дообследования	Предполагаемая тактика лечения

Приложение 5
к Стандарту организации оказания ревматологической помощи населению Республики Казахстан

Заключение мультидисциплинарной группы по отбору пациентов с ревматическими заболеваниями на генно-инженерную биологическую терапию

Дата заседания :
Наименование МО _____
Адрес _____
Область _____ Город _____ Район _____
Информация о пациенте
1. Фамилия, имя, отчество (при его наличии) пациента
2. Индивидуальный идентификационный номер
3. Домашний адрес, контактные телефоны _____
4. Медицинская организация прикрепления _____
5. Диагноз:
А) Основной: _____
Активность основного (согласно шкалам активности)
осложнения _____
В) Сопутствующие заболевания:
6. Предшествующая базисная противовоспалительная терапия (наименование, длительность, терапевтические дозы, эффект) _____
7. Показания для инициации, пролонгации, смены, отмены генно-инженерной биологической терапии согласно клиническим протоколам (нужное подчеркнуть): _____
8. Противопоказания для инициации, пролонгации, смены генно-инженерной биологической терапии (нужное подчеркнуть)
9. Информированное согласие пациента получено да/нет
10. Необходимый объем обследования согласно клиническим протоколам выполнен да/нет
11. Дополнительно: _____
Руководитель мультидисциплинарной группы:
ФИО (должность) _____(подпись)
Члены мультидисциплинарной группы:
ФИО (должность) _____ (подпись)
ФИО (должность) _____ (подпись)
ФИО (должность) _____ (подпись)
М.П. Дата заполнения «__» ____ 20 ___ г.

Всего в 2023 году МДГ г. Алматы проведено 11 заседаний, осмотрено 198 пациентов с РА, 38 – анкилозирующим спондилитом, 5 – псориатическим артритом. Назначение ГИБТ осуществлено в 90,5% случаев (инициация, пролонгация).

В течение 2023 года в ряде регионов были открыты кабинеты ГИБТ согласно Стандарту, на данный момент они функционируют в 14 регионах, кроме области Жетысу, Улытау, Алматинской области, КЗО, ЗКО, Костанайской области.

В 2023 году пересмотрен состав и формат работы Экспертного Совета, куда вошли ревматологи научных организаций в области здравоохранения, главные внештатные ревматологи регионов. Вся деятельность ревматологического сообщества по внесению предложений в действующие НПА, актуализации клинических протоколов, разработке Дорожной карты, обсуждение трудных клинических случаев и т.д. осуществлялась в рамках заседаний Экспертного Совета.

В 2023 году ревматологической службой республики проведены следующие научно-практические мероприятия:

1) Издание научно-практического журнала «Ревматология Казахстана».
2) Ежегодная Международная научно-практическая конференция «Смежные проблемы ревматологии».
3) Проведение 6-го Конгресса ревматологов Казахстана.
4) Ежегодный научно-практический телемост «Аутоиммунные заболевания: междисциплинарные вопросы».
5) Обучение 12 врачей ревматологов г. Алматы за счет Акимата г. Алматы на базе ФБГУ «НИИ ревматологии им. академика В.А. Насоновой» г. Москва.
6) Актуализация КП:

- Идиопатические воспалительные миопатии – 2022 г.
- Остеоартроз – 2022 г.
- Остеопороз – 2023 г.
- Подагрический артрит– 2023 г.
- Ревматоидный артрит – 2022 г.
- Системная склеродермия – 2022 г.
- Болезнь Шегрена – 2023 г.
- Гигантоклеточный артериит – 2022 г.
- Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами – 2023 г.

План работы на 2024 год, этапы реализации:

1) Реализация направлений, согласно Дорожной карте, по совершенствованию оказания медицинской помощи при ревматических заболеваниях в Республике Казахстан на 2023-2024 годы, утверждение проекта Дорожной карты по совершенствованию оказания медицинской помощи при ревматических заболеваниях в Республике Казахстан на 2024-2025 годы.
2) Разработка электронного регистра пациентов с РА и АС с дальнейшей оценкой эффективности проводимой терапии.
3) Создание РЦ 2-го уровня в 5 регионах страны.
4) Экспертным советом ревматологии проведение анализа образовательных программ резидентуры, проводимых в вузах страны, в соответствии с уровнями международных стандартов.
5) Проведение клинических наблюдений и исследований новых технологий при РА и СКВ.
6) Проведение эпидемиологических исследований по РА, СКВ.
7) Расширение международного сотрудничества в рамках совместных проектов с APLAR.
8) Ежегодная Международная научно-практическая конференция «Смежные проблемы ревматологии» проведена 8 февраля в гибридном формате.
9) Mid-term Symposium APLAR-2024 and 7th Congress of Rheumatologists of Kazakhstan (далее – Конгресс) – 25–27 апреля 2024 года в г. Алматы.
10) Ежегодный научно-практический телемост «Аутоиммунные заболевания: междисциплинарные вопросы» – сентябрь 2024 г.
11) Издание научно-практического журнала «Ревматология Казахстана» – ежеквартально.
12) Проведение в регионах мероприятий по повышению информированности населения о диагностике, диспансеризации и лечению ревматических заболеваний, акций, круглых столов, конференций, теле- и радиопередач, дней открытых дверей, согласно плану работы внештатных ревматологов УЗ регионов.

QCR

Аутоиммунды аурулар: пәнаралық мәселелер

ХАЛЫҚАРАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ ТЕЛЕКӨПІР

22 | 11 | 2024
АЛМАТЫ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНЫЙ ТЕЛЕМОСТ

Аутоиммунные заболевания: междисциплинарные вопросы

secretary.qcr@mail.ru | www.qcr.org.kz

DOI: 10.24353/QR.2024.36.20.002

Анализ работы кабинета генно-инженерной биологической терапии области Абай

Р.Л. Иванова[1], А.С. Бейсенгазинова[2]
[1]Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей»,
[2]Университетский госпиталь НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

Для цитирования: Р.Л. Иванова, А.С. Бейсенгазинова. Анализ работы кабинета генно-инженерной биологической терапии области Абай. Ревматология Казахстана. 2024;1:12-13.

Актуальность: за последнее десятилетие достигнут существенный прорыв в лечении ревматологических заболеваний, благодаря применению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела и рекомбинантные белки, которые действуют на основные звенья патогенеза аутоиммунных заболеваний. В 2013 г. впервые в нашей клинике на базе кардиоревматологического отделения был открыт кабинет генно-инженерной терапии (ГИБТ), согласно приказу УЗ ВКО от 11.12.2012 г. №953 «Об организации кабинетов генно-инженерной терапии», но в период пандемии он был закрыт. Только в 2023 г. кабинет был официально создан заново в структуре Ревматологического центра в соответствии с новым Стандартом ревматологической помощи в РК согласно Приказу МЗ РК от 28 марта 2023 г. №45.

Цель исследования: проанализировать работу кабинета генно-инженерной терапии (ГИБТ) в области Абай за текущий период.

Материалы и методы исследования

Нами был проведен анализ амбулаторных карт пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, получающими генно-инженерные препараты, в кабинете ГИБТ УГ НАО «МУС» в период с августа 2023 г. по настоящее время.

Все пациенты предварительно прошли комиссию в мультидисциплинарной группе (МДГ) по отбору пациентов перед назначением ГИБП, обследовались в соответствии с инструкцией и наблюдаются в динамике после каждой инъекции или инфузии. МДГ также осуществляет решение о пролонгации, смене или отмене ГИБП. Пациенты, проживающие в городе, проходят ежемесячный динамический мониторинг у врача кабинета ГИБТ, районные пациенты наблюдаются у врача терапевта по месту жительства, при этом налажена дистанционная связь с кабинетом ГИБТ. Оценка клинического эффекта проводилась с использованием международных стандартов (DAS28, BASDAI, BASFI, SELENA/SLEDAI), лабораторных и клинических данных.

Результаты исследования

С августа 2023 г. по настоящее время по области Абай в кабинете ГИБТ получают лечение и наблюдаются 71 человек. Из них 30 человек с ревматоидным артритом, в том числе 2 пациента с болезнью

Таблица. **Структура генно-инженерных биологических препаратов, применяемых для лечения больных с ревматическими заболеваниями**

Вид ГИБП	Количество пациентов	Эффект от проводимой терапии	
		присутствует	отсутствует
Голимумаб (Симпони)	48	45	3
Ритуксимаб	11	10	1
Тоцилизумаб (Актемра)	9	9	
Устекинумаб (Стелара)	4	4	
Белимумаб (Бенлиста)	2	2	

Сведения об авторах: Бейсенгазинова А.С., врач-ревматолог УГ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, ул. Сеченова, 1. Республика Казахстан, e-mail: beisengazinova@mail.ru, +7(702) 704 6096 https://orcid.org/0000-0002-3816-4305

Стилла, 28 – с анкилозирующим спондилитом, 6 – с псориатическими артропатиями, 6 – с системной красной волчанкой, 1 пациент с полимиозитом. При этом 48 человек получают ингибиторы ФНО-α – голимумаб (Симпони). Среди которых у одной пациентки препарат был отменен при планировании беременности; у 1 пациентки препарат отменен в связи с аллергической реакцией; у 2-х пациентов отменен препарат в связи с отсутствием эффекта в течение полугода и были переведены на другой ГИБП. Моноклональные антитела к CD20 В-лимфоцитов – ритуксимаб, получили 11 человек, среди них только у одной пациентки отмечалась аллергическая реакция в самом начале лечения. Моноклональные антитела к ИЛ-6 – тоцилизумаб (Актемра), используют 9 человек. Ингибиторы ИЛ-12 и ИЛ-23 устекинумаб (Стелара) получают 4 пациента. 2 пациента получают моноклональные антитела к лиганду BlyS – белимумаб (Бенлиста).

Заключение

Таким образом, при помощи вновь созданного кабинета ГИБТ, работающего в соответствии с установленными правилами ревматологической службы РК, налажено динамическое наблюдение за всеми пациентами, получающими ГИБП (городскими и сельскими), что позволяет своевременно проводить коррекцию адекватной терапии, а также контролировать правильное использование современных дорогостоящих препаратов в амбулаторных условиях.

УДК: 616-002.77+615.5+616.97+615.2.03 DOI: 10.24353/QR.2024.36.20.003

Прогнозирование риска сердечно-сосудистых осложнений кардиоваскулярной патологии у больных псориатическим артритом

Х.Т. Мирахмедова, Н.А. Дадабаева, У.С. Абдуллаев
Ташкентская Медицинская Академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Для цитирования: Х.Т. Мирахмедова, Н.А. Дадабаева, У.С. Абдуллаев. Прогнозирование риска сердечно-сосудистых осложнений кардиоваскулярной патологии у больных псориатическим артритом. Ревматология Казахстана. 2024;1:14-17.

Аннотация: по данным современных исследователей, одним из наиболее распространенных коморбидных заболеваний у пациентов с псориатическим артритом (ПсА) является кардиоваскулярная патология (КВП). Частота тенденции кардиоваскулярной патологии (КВП) имеет большую вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), которая приводит к ранней инвалидизации больных ПсА. Эта и есть причина глубокого анализа факторов риска и прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит, сердечно-сосудистые осложнения (ССО), кардиоваскулярная патология (КВП).

Predicting the risk of cardiovascular complications of cardiovascular pathology in patients with psoriatic arthritis

H.T. Mirahmedova, N.A. Dadabaeva, U.S. Abdullaev
Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Annotation: According to modern researchers one of the most common comorbid diseases in patients with psoriatic arthritis (PsA) is cardiovascular pathology (CVP). The trend frequency of cardiovascular pathology (CVP) has a high probability of developing cardiovascular complications (CVC), which leads to early disability in PsA patients. This is the reason for in-depth analysis of risk factors and prediction of the risk of cardiovascular complications (CVC) in PsA patients.

Key words: psoriatic arthritis, cardiovascular complications (CVC), cardiovascular pathology (CVP).

Введение

Хроническое системное воспаление играет ключевую роль в патогенезе ПсА, приводя к продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-альфа) и реагентов острой фазы (С-реактивного белка). Эти молекулы способствуют дисфункции эндотелия, окислительному стрессу и развитию атеросклеротических бляшек. Кроме того, общая генетическая предрасположенность ПсА к сердечно-сосудистым заболеваниям, а также более высокая распространенность традиционных сердечно-сосудистых факторов риска способствуют повышенной уязвимости пациентов с ПсА к развитию сердечно-сосудистой патологии. Факторы образа жизни, такие как малоподвижный образ жизни, курение и диета, способствующая воспалению, часто сопровождают ПсА и также увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений у этих людей. Все вышеизложенное определяет актуальность данной проблемы.

Цель исследования: прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений у больных псориатическим артритом.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 125 лиц, подписавших информированное письменное согласие. Все пациенты в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ПсА были рандомизировано распределены на три группы. I группа объединила 62 больных ПсА, осложненным ССЗ, во II группу вошли 32 пациента с псориатическим артритом (ПсА), у которых отсутствовали сопутствующие ССЗ. В качестве дополнительной сравнительной (III) группы мы включили в исследование пациентов с явными признаками ССЗ без ПсА.

Всем пациентам во всех исследуемых группах проводились клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Также у всех пациентов определяли факторы риска кардиоваскулярной патологии и прогнозировали риск сердечно-сосудистых осложнений с помощью шкал SCORE, Фрамингема и QRISK3. Шкала системы SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) – это анализ и оценка традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В шкале учитывается артериальная гипертензия (АГ), ожирение по индексу массы тела (ИМТ), курение, наличие кардиоваскулярной патологии среди близких родственников, сахарный диабет, нарушения липидного обмена (увеличение общего холестерина (ОХС) свыше 5,0 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л, уменьшение числа липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ниже 1,2 ммоль/л у пациентов женского пола и ниже 1,0 ммоль/л у пациентов мужского пола). На основе вышеуказанной информации рассчитывается 10-летний риск развития ССО. Риск фатальных осложнений по шкале SCORE считается низким, если он менее 5%, высоким при значении в диапазоне от 5% до 10%, и очень высоким, если он превышает 10%. Шкала риска Фрамингема может определить наличие таких заболеваний, как стенокардия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и инсульт. Подобно шкале SCORE эта система дает возможность сделать прогноз на 10 лет вперед. Суммарный риск по шкале Фрамингема: низкий (риск ниже 10%), средний (риск от 10 до 20%), высокий (риск выше 20%). Значение, превышающее 30%, показывает очень высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Оценка 10-летнего риска в виде процента используется для принятия решения о профилактике заболевания. В шкале учитывается пол, возраст, систолическое артериальное давление, общий холестерин, ЛПВП, прием лекарств от гипертонии, курение и наличие сахарного диабета. В отличие от других шкал определения 10-летнего риска с помощью QRISK3 можно исследовать пациентов в возрасте диапазона от **25 до 84 лет**. **Низкий риск** QRISK3 (менее 10%) означает, что вероятность ССО в ближайшие 10 лет составляет менее одного из десяти. **Умеренный риск** QRISK3 (10–20%) и **высокий риск** QRISK3 (более 20%) означает, что у человека как минимум два из десяти шансов получить ССО в следующие 10 лет.

Результаты исследования

Для прогнозирования и дальнейшей профилактики пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями мы использовали шкалы SCORE, Фрамингема и QRISK3.

Шкала системы SCORE – это способ оценки традиционных факторов риска развития ССО. В шкале учитывается АГ, ожирение по ИМТ, курение, наличие ССЗ среди близких родственников, СД, нарушения липидного обмена, увеличение ОХС свыше 5,0 ммоль/л, ЛПНП более 3,0 ммоль/л, ТГ более 1,7 ммоль/л, уменьшение числа ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л у пациентов.

На основе вышеуказанной информации рассчитывается 10-летний риск развития ССО. Риск фатальных осложнений по шкале SCORE считается низким, если он менее 5%, высоким при значении в диапазоне от 5 до 10% и очень высоким, если он превышает 10% (табл. 1).

В I группе исследования у 6 (9,7%) пациентов был низкий риск, у 35 (56,5%) пациентов был высокий риск и у 21 (33,8%) пациента был очень высокий риск развития ССО. Во II группе исследования у 23 (71,9%) пациентов был низкий риск,

Таблица 1. Оценка шкалы системы SCORE в I, II и III (n=105) исследуемых группах

10-летний риск развития ССО	I группа n=62		II группа n=32		III группа n=31		Всего n=105	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Низкий риск ≥5 %	6	9,7	23	71,9	3	9,6	32	30,5
Высокий риск от 5 до 10 %	35	56,5	9	28,1	17	53,1	61	58,1
Очень высокий риск ≤10 %	21	33,8	-	-	11	34,4	32	30,5

у 9 (28,1%) пациентов был высокий риск развития ССО. Пациенты с очень высоким риском ССО во II группе исследования не наблюдались. В III группе исследования у 3 (9,6%) пациентов был низкий риск, у 17 (53,1%) пациентов был высокий риск и у 11 (34,4%) пациентов был очень высокий риск развития ССО. Исходя из данных наблюдений, можно увидеть, что чаще пациенты с высоким и очень высоким риском встречались в I и III группах исследования, в отличие от II группы исследования, где чаще наблюдались пациенты с низким риском (коэффициент различий для всех показателей p>0,05).

С помощью шкалы Фрамингема оценивался риск для лиц без клинических проявлений ССЗ. Шкала использовалась также для первичной профилактики. Как и SCORE, эта система дает возможность сделать прогноз на 10 лет вперед. Суммарный риск по шкале Фрамингема: низкий (риск ниже 10%), средний (риск от 10 до 20%), высокий (риск от 20 до 30%). Значение, превышающее 30%, показывает очень высокий риск ССЗ. В шкале учитывается пол, возраст, САД, ОХС, ЛПВП, прием лекарств от гипертонии (принимает или нет), курение и наличие сахарного диабета (табл. 2).

В I группе исследования у 5 (8,1%) пациентов был низкий риск, у 6 (9,7%) пациентов был средний риск, у 39 (62,9%) пациентов был высокий риск и у 12 (19,4%) пациентов был очень высокий риск развития ССЗ. Во II группе исследования у 18 (56,3%) пациентов был низкий риск, у 12 (37,5%) пациентов был средний риск, у 2 (6,3%) пациентов был высокий риск развития ССЗ. Пациенты с очень высоким риском ССЗ во II группе исследования не наблюдались. В III группе исследования у 2 (6,5%) пациентов был низкий риск, у 4 (12,9%) пациентов был средний риск, у 18 (58,1%) пациентов был высокий риск и у 7 (22,6%) пациентов был очень высокий риск развития ССЗ. Основываясь на данных наблюдений, можно определить, что чаще пациенты с высоким и очень высоким риском встречались в I и III группах исследования, в отличие от II группы исследования, где чаще наблюдались пациенты с низким и средним риском развития ССЗ (коэффициент различий для всех показателей p>0,05).

Шкалой QRISK3 мы оценивали риск развития ССЗ на ближайшие 10 лет, включая риск возникновения ИМ, ИБС, инсульта и переходящего нарушения мозгового кровообращения. Шкала QRISK3 включала данные – возраст, пол, курение, ИМТ, семейная наследственность ССЗ, лечение гипотензивными препаратами, ГКС, атипичными нейролептиками, наличие ХБП, мигрень, наличие СКВ, тяжелое психическое заболевание, ЭД, и показатель вариабельности АД. В отличие от других шкал определения 10-летнего риска с помощью QRISK3 можно исследовать пациентов в возрастном диапазоне от **25 до 84 лет**: **низкий риск** – менее 10%, **умеренный**

Таблица 2. Оценка суммарного риска по шкале Фрамингема в I, II и III (n=105) исследуемых группах

10-летний риск развития ССЗ	I группа n=62		II группа n=32		III группа n=31		Всего n=105	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Низкий риск ≥10%	5	8,1	18	56,3	2	6,5	25	20
Средний риск от 10 до 20 %	6	9,7	12	37,5	4	12,9	22	17,6
Высокий риск от 20 до 30 %	39	62,9	2	6,3	18	58,1	59	47,2
Очень высокий риск ≤30 %	12	19,4	-	-	7	22,6	19	15,2

Таблица 3. Оценка шкалы системы QRISK3 в I, II и III (n=105) исследуемых группах

10-летний риск развития ССЗ	I группа n=62		II группа n=32		III группа n=31		Всего n=105	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Низкий риск ≥10 %	7	11,3	20	62,5	5	16,1	32	30,5
Умеренный риск от 10 до 20 %	37	59,6	12	37,5	18	58,1	67	63,8
Высокий риск ≤20 %	18	29,1	-	-	8	25,8	26	24,8

риск – 10–20% и **высокий риск –** более 20% (табл. 3).

В I группе исследования у 7 (11,3%) пациентов был низкий риск, у 37 (59,6%) пациентов был умеренный риск и у 18 (29,1%) пациентов был высокий риск развития ССЗ. Во II группе исследования у 20 (62,5%) пациентов был низкий риск, у 12 (37,5%) пациентов был умеренный риск развития ССЗ. Пациенты с высоким риском ССЗ во II группе исследования не наблюдались. В III группе исследования у 5 (16,1%) пациентов был низкий риск, у 18 (58,1%) пациентов был умеренный риск и у 8 (25,8%) пациентов был высокий риск развития ССЗ. При анализе данных можно наблюдать, что чаще пациенты с умеренным и высоким риском встречались в I и III группах исследования, в отличие от II группы исследования, где чаще наблюдались пациенты с низким риском (коэффициент различий для всех показателей p>0,05).

Заключение

Таким образом, для прогнозирования и дальнейшей профилактики пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями мы использовали шкалы SCORE, Фрамингема и QRISK3. На основе шкалы SCORE рассчитывался 10-летний риск развития ССО. При этом риск фатальных осложнений по шкале SCORE считался низким, если он менее 5%, высоким при значении в диапазоне от 5 до 10%, и очень высоким, если он превышал 10%. С помощью шкалы SCORE мы определили, что чаще пациенты с высоким и очень высоким риском встречались в I и III группах исследования, в отличие от II группы исследования, где чаще наблюдались пациенты с низким риском. С помощью шкалы Фрамингема было определено, что чаще пациенты с высоким и очень высоким риском встречались в I и III группах исследования, в отличие от II группы исследования, где чаще наблюдались пациенты с низким и средним риском развития ССЗ. С помощью шкалы QRISK3 мы наблюдали, что чаще пациенты с умеренным и высоким риском встречались в I и III группах исследования, в отличие от II группы исследования, где чаще наблюдались пациенты с низким риском (коэффициент различий для всех показателей p>0,05).

Список литературы

1. Notario J., Deza G., Vilarrasa E., et al. Treatment of patients with plaque psoriasis with secukinumab in a real-life setting: a 52-week, multicenter, retrospective study in Spain. J Dermatol Treat 2019; 30: 424–429.
2. Ogdie A., Palmer J.L., Greenberg J., et al. Predictors of achieving remission among patients with psoriatic arthritis initiating a tumor necrosis factor inhibitor. J Rheumatol 2019; 46: 475–482.
3. Pantano I., Iacono D., Favalli E.G., et al. Secukinumab efficacy in patients with PsA is not dependent on patients' body mass index. Ann Rheum Dis. Epub ahead of print 13 March 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217251.
4. Polachek A., Touma Z., Anderson M., Eder L. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies Arthritis Care Res., 69 (2017), pp. 67-74.
5. Puig L. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis. Int J Mol Sci 2018; 19: 58.
6. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, et al. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. Nat Rev Rheumatol 2019; 15: 153–166.
7. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A., et al.Special article: 2018 American college of rheumatology/ National Psoriasis foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis Arthritis Care Res., 71 (2019), pp. 2-29.
8. Singh S., Facciorusso A., Singh A.G., et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor-α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. PloS One 2018; 13: e0195123.
9. Su Y-J. Early diagnosis of psoriatic arthritis among psoriasis patients: clinical experience sharing. Clin Rheumatol 2020; 39: 3677–3684.
10. Walsh J.A., Wan M.T., Willinger C., et al. Measuring outcomes in psoriatic arthritis: comparing Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID3) and Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PSAID). J Rheumatol. Epub ahead of print 1 October 2019. DOI: 10.3899/jrheum.190219.

УДК 616-002.77-08:615.275.3

DOI: 10.24353/QR.2024.36.20.004

Актуальные вопросы применения глюкокортикоидной терапии в реальной ревматологической практике

О.В. Машкунова, А.Т. Теберикова
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

Для цитирования: О.В. Машкунова, А.Т. Теберикова**.** Актуальные вопросы применения глюкокортикоидной терапии в реальной ревматологической практике. Ревматология Казахстана. 2024;1:18-22:
Дәйексөз үшін: О.В. Машкунова, А.Т. Теберікова. Глюкокортикоидты терапияны шынайы ревматологиялық тәжірибеде қолданудың өзекті мәселелері. Қазақстан ревматологиясы. 2024;1:18-22:

Аннотация: В статье рассматриваются актуальные вопросы применения глюкокортикостероидной терапии (ГКС) в ревматологии на примере реальной практики. Их применение в ревматологии связано с их мощным противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. Наиболее часто ГКС применяются при ревматоидном артрите (РА), СКВ, системном склерозе, дерматомиозите, системных васкулитах. В современных международных рекомендациях EULAR, ACR указано применение ГКС в дебюте заболевания с последующей отменой до достижения ремиссии в течение 3–6 месяцев. Но реальная практика показывает применение ГКС более длительно и в больших дозах, что вызывает нежелательные явления и высокую коморбидность. Обследовано 100 человек с иммуновоспалительными заболеваниями, принимающих ГКС. Средняя доза составила от 12,5 мг при продолжительности приема до 7 лет, что не согласуется с международными рекомендациями.

Ключевые слова: ревматология, иммуновоспалительные ревматологические заболевания, глюкокортикостероиды, максимальная доза, минимальная и средняя доза, нежелательные эффекты, коморбидность.

Глюкокортикоидты терапияны шынайы ревматологиялық тәжірибеде қолданудың өзекті мәселелері

О.В. Машкунова, А.Т. Теберікова
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Аннотациясы: Мақалада ревматологияда глюкокортикостероидты терапияны (ГКС) қолданудың өзекті мәселелері нақты тәжірибе мысалында қарастырылады. Олардың ревматологияда қолданылуы қабынуға қарсы және иммуносупрессивті әсерлерімен байланысты. СҚҚП көбінесе ревматоидты артрит (РА), ЖҚА, жүйелі склероз, дерматомиозит және жүйелі васкулит үшін қолданылады. Қазіргі заманғы халықаралық EULAR, ACR ұсынысы бойынша аурудың басталуынан СҚҚП қолданып 3-6 ай ішінде ремиссияға қол жеткізгеннен кейін алып тасталынады. Бірақ нақты тәжірибеде СҚҚП-ті ұзақ уақыт бойы және үлкен дозада қолдануды көрсетеді, бұл жағымсыз құбылыстар мен жоғары ілеспелі ауруларды тудырады. СҚҚП қабылдайтын иммундық қабыну аурулары бар 100 адам тексерілді. Орташа доза 12,5 мг болды, қабылдау ұзақтығы 7 жылға дейін, бұл халықаралық ұсыныстарға сәйкес келмейді.

Түйінді сөздер: ревматология, иммундық қабыну ревматологиялық аурулар, глюкокортикостероидтар, максималды доза, минималды және орташа доза, жағымсыз әсерлер, ілеспе ауру.

Сведения об авторах:
О.В. Машкунова, к.м.н., ассоциированный профессор, профессор кафедры внутренних болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, врач ревматолог высшей категории, ведущий консультант НИИК и ВБ МЗ РК Тел.: + 7-705-209-32-22 e-mail: omashkun@mail.ru ORCID: 0000–0002–8548–8281

А.Т. Теберикова, резидент 2 года обучения по специальности «Терапия» Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова. E-mail: araiteberikova@mail.ru Моб. тел.: +7 747 310 8097 ORCID: 0009-0004-9968-2642

Current issues in the use of glucocorticoid therapy in real rheumatological practice

O.V. Mashkunova, A.T. Teberikova
Kazakh National Medical University is named after. S.D. Asfendiyarova, Almaty, RK

Abstract. The article discusses current issues of the use of glucocorticosteroid therapy (GCS) in rheumatology using the example of real practice. Their use in rheumatology is associated with their powerful anti-inflammatory and immunosuppressive effects. GCS is most often used for rheumatoid arthritis (RA), SLE, systemic sclerosis, dermatomyositis, and systemic vasculitis. Modern international recommendations EULAR, and ACR indicate the use of GCS at the onset of the disease with subsequent withdrawal until remission is achieved within 3-6 months. But real practice shows the use of GCS for

a longer period and in large doses, which causes adverse events and high comorbidity. 100 people with immunoinflammatory diseases taking GCS were examined. The average dose was 12.5 mg. with a duration of use of up to 7 years, which is not consistent with international recommendations.
Keywords: rheumatology, immunoinflammatory rheumatological diseases, glucocorticosteroids, maximum dose, minimum and average dose, undesirable effects, comorbidity.

Актуальность

В ревматологии глюкокортикостероиды широко используются в лечении различных иммуновоспалительных заболеваний. Их применение в этой области связано с их мощным противовоспалительным и иммунодепрессивным действием [1]. Механизм действия глюкокортикостероидов (ГКС) в ревматологии основан на их способности модулировать иммунные и воспалительные процессы в организме. ГКС оказывают свое действие через взаимодействие с глюкокортикоидными рецепторами, которые находятся в цитоплазме клеток. После связывания с рецепторами комплекс глюкокортикоид-рецептор мигрирует в ядро клетки, где он влияет на экспрессию генов, регулирующих различные аспекты функций клеток и воспалительных процессов [2].

Противовоспалительное действие ГКС заключается в подавлении производства простагландинов и лейкотриенов, которые являются медиаторами воспаления. Они также уменьшают выработку цитокинов, таких как интерлейкины и туморальный некроз фактор (TNF), которые играют ключевую роль в развитии и поддержании воспалительных процессов при ревматических заболеваниях [3]. Иммунодепрессивное действие ГКС приводит к снижению активности иммунной системы, подавляя функцию лимфоцитов и моноцитов, а также снижая образование антител. Эффекты глюкокортикоидов опосредуются геномными и негеномными механизмами [4]. Классические геномные механизмы, приводящие к изменениям в экспрессии генов, являются наиболее важными при применении низких доз ГКС [5]. Глюкокортикоид-цитозольные мономерные комплексы глюкокортикоидных рецепторов влияют на активность провоспалительных факторов транскрипции, такие как активатор протеина 1 и ядерного фактора-kB, что приводит к подавлению синтеза провоспалительных белков. При применении высоких доз ГКС реализуется негеномный механизм, эффект которого наблюдается уже через несколько минут. Опосредуется он через цитозольные глюкокортикоидные рецепторы с помощью неспецифических взаимодействий с мембранами клеток и митохондрий [6].

Впервые ГКС в виде гидрокортизона были использованы в 1948 году при лечении ревматоидного артрита. Внедрение ГКС в клиническую ревматологию привело к значительному снижению летальности при ревматических заболеваниях и улучшило качество жизни пациентов. В начале эры применения ГКС они назначались в больших дозах и длительное время, причем это не приводило к долгосрочной ремиссии. С внедрением понятия DMARD-терапии или «болезнь модифицирующей» или базисной терапии, роль ГКС стала меняться в сторону уменьшения доз или полной отмены при достижении стойкой ремиссии, а невозможность снижения дозы явилась критерием отсутствия ремиссии.

Данные принципы были отражены в концепции T2T – Treat to target – лечение до достижения цели в 2010 году в первых рекомендациях EULAR по ревматоидному артриту. Появление понятия такой концепции стало возможным благодаря появлению генно-инженерной биологической терапии в ревматологии, что позволило сформулировать положение о стероид-сберегающей терапии для снижения рисков нежелательных явлений от применения ГКС [7].

Хорошо известны такие нежелательные явления, как **остеопороз**, когда длительное применение глюкокортикостероидов может увеличить риск развития остеопороза из-за их негативного влияния на костную плотность и возникновение остеопоретических переломов. **Иммуносупрессия** увеличивает риск инфекций и замедляет процесс заживления ран. Глюкокортикостероиды могут вызывать увеличение уровня глюкозы в крови и глюкокортикостероидный диабет [8]. Длительное применение глюкокортикостероидов может привести к мышечной слабости и

атрофии и **увеличивает риск развития катаракты и глаукомы** и приводит к появлению **синдрома Иценко-Кушинга** [9].

Несмотря на международные рекомендации EULAR, ACR по РА, СКВ, системным васкулитам и другим ИВРЗ по применению редуцированных доз ГКС в начале лечения, коротком их периоде применения и отмене в течение 3–6 месяцев, реальная практика говорит о цифрах, часто не совпадающих с рекомендациями.

Цель исследования

Определить частоту приема глюкокортикостероидов у ревматологических пациентов в реальной практике и последствия ее применения.

Задачи:

1. Выявить длительность применения ГКС, дозы, путь введения у пациентов с ИВРЗ.
2. Описать нежелательные явления у пациентов, принимающих глюкокортикостероидные препараты.
3. Описать частоту коморбидной патологии у пациентов с ИВРЗ, принимающих ГКС.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

№	Клинический признак		Абсолютные величины	Относительные величины, %
1		м	11	11
2		ж	89	89
3		Средний возраст	47,5	-
4	Нозологии:	РА	37	37
		АС	5	5
		Реактивный артрит	1	1
		СКВ	22	22
		ССД	13	13
		Дерматомиозит	2	2
		Системные васкулиты	13	13
		Панникулит	1	1
		Оверлап-синдром	6	6

Материал и методы

Проведено открытое наблюдательное исследование. Обследовано 100 пациентов ревматологического профиля, находящихся на лечении во 2 терапевтическом отделении в НИИК и ВБ МЗ РК. Период наблюдения составил 12 месяцев. В группе исследования женщины составили 89 больных, мужчины – 11. Средний возраст женщин – 47, мужчин – 48. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Методы исследования включали клинические, лабораторно-инструментальные и иммунологические для постановки диагноза. Диагноз СКВ, ССД, РА, АС, дерматомиозита ставился на основании диагностических критериев EULAR, ACR. Для иммунологической диагностики применяли методы непрямой иммунофлуоресценции на клеточной линии HEP 2, ИФА, иммуноблоттинга. Инструментальные методы включали рентгенологическое исследование суставов, МРТ, КТ суставов воспаленных локализаций.

Результаты и обсуждение

Среди нозологий наибольший процент пациентов, принимающих ГКС, составили: ревматоидный артрит (РА) – 37%, СКВ – 22%, ССД – 13%, системные васкулиты – 13%, АС – 5%. Из 100 пациентов со всеми нозологиями на момент исследования 16 (16%) человек не принимали ГКС, но употребляли ГКС в анамнезе на протяжении всего периода болезни. Пациенты принимали наиболее часто метилпреднизолон и преднизолон путем перорального приема.

Средняя доза принимающих ГКС среди всех пациентов составила: метипред – 8,8 мг, преднизолон – 4,7 мг. При этом за весь период болезни максимальная доза метипреда была 48 мг, минимальная доза – 1 мг, максимальная доза преднизолона составляла 10 мг, минимальная доза преднизолона – 5 мг.

Средняя продолжительность приема метипреда составила 4,8 года, преднизолона 5,5 лет. Максимальный период применения метипреда составил 18 лет, минимальный период 14 дней. Максимальный период применения преднизолона составил 20 лет, минимальный период – 8 месяцев.

Максимальный прием ГКС наблюдался при СКВ, оверлап-синдромах и ССД, что отражено в табл. 2.

Нежелательные явления присутствовали в 55% случаев, т. е. у 55 человек: артериальная гипертензия (АГ) – у 46% человек, катаракта – у 18%, поражение ЖКТ (язвенная болезнь, гастрит) – у 10%, остеопороз – у 3%, СД – в 14% случаев.

Как видно из диаграммы, наибольший риск при применении ГКС составляет сердечно-сосудистая патология, в частности АГ – у 83% пациентов, что подтверждает данные литературы о том, что РА и прием ГКС повышают кардиоваскулярный риск в несколько раз. Часто развиваются катаракта, сахарный диабет и остеопороз.

Коморбидность наблюдалась у 29% пациентов, структура которой представлена на рис. 3. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями оказались сахарный диабет (13%), ИБС (7%) и остеоартроз (5%).

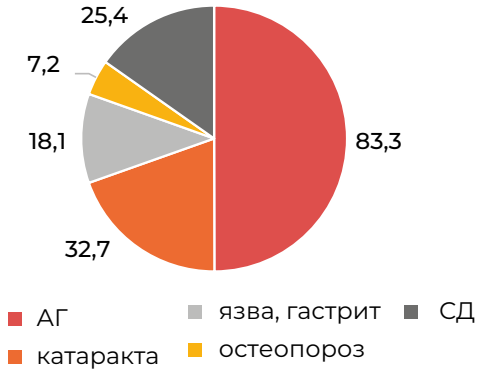


Рисунок 2. **Структура нежелательных явлений**

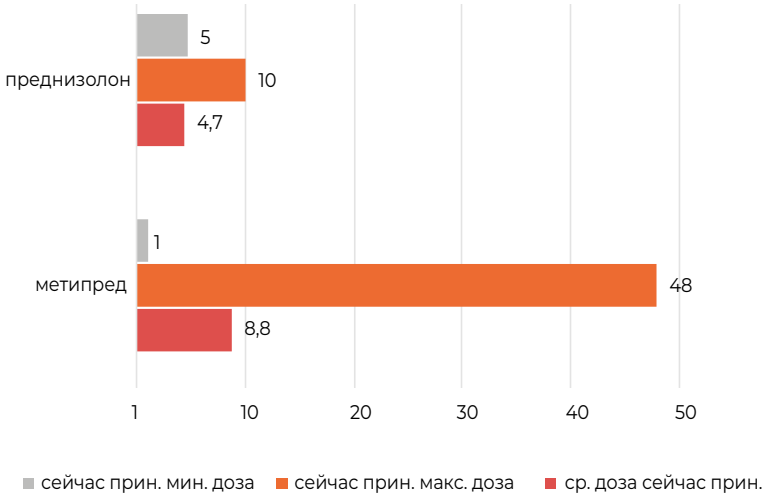


Рисунок 1. **Средние, минимальные и максимальные дозы ГКС**

Таблица 2. Дозы ГКС в зависимости от нозологий

№	Нозология	Средняя доза	Максимальная средняя доза	Минимальная средняя доза	Средняя продолжительность применении гормонов
1	РА	5,3 мг	12,2 мг	3,9 мг	7,3 года
2	АС	0 мг	9 мг	2,5 мг	5 лет
3	СКВ	11,2 мг	27,9 мг	7,1 мг	4,9 года
4	Перекрестные заболевания	12,8 мг	26,8 мг	3,8 мг	5 лет
5	Васкулиты	5 мг	24,75 мг	3,6 мг	3,5 года
6	ССД	6,6 мг	11,6 мг	3,2 мг	4 года

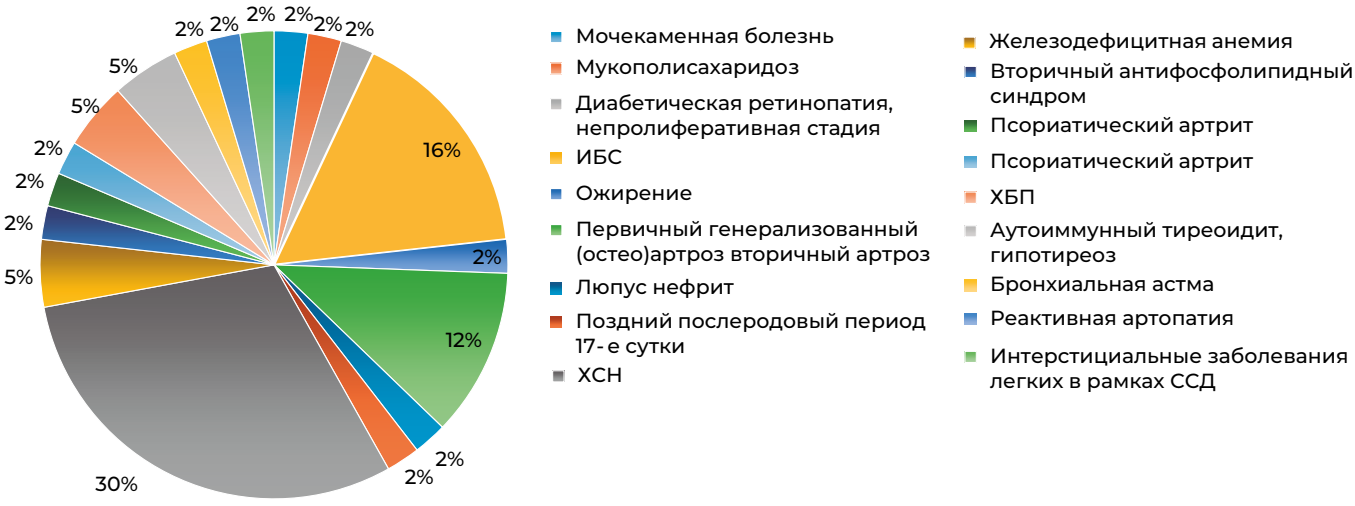


Рисунок 3. **Коморбидность у пациентов, принимающих ГКС**

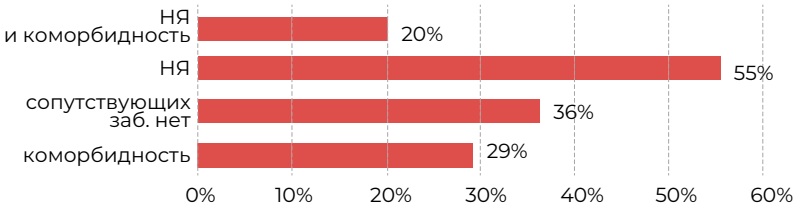


Рисунок 4. **Коморбидность и нежелательные явления**

При этом патогенетически трудно отдифференцировать, является ли сопутствующая нозология нежелательным явлением или коморбидностью. При анализе этих данных необходимо учитывать анамнез и время появления данного признака – до применения ГКС или в период их применения. В нашем исследовании – сочетание коморбидности и нежелательных явлений наблюдалось в 20% случаев, в целом, нежелательные явления – в 55 % случаев, коморбидность – в 29%.

Выводы

Несмотря на необходимость следования международным рекомендациям по лечению РА, СКВ и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний о том, что через 6 месяцев лечения и начала приема ГКС следует отменить ГКС при достижении ремиссии или оставить минимальную дозу 5 мг в преднизолоновом эквиваленте, реальная практика показывает, что по результатам нашего исследования большинство пациентов продолжают принимать дозы более 5 мг в преднизолоновом эквиваленте до 7 лет и более, приумножая свои нежелательные эффекты. Этому способствует неадекватное и нерациональное применение базисной терапии и несвоевременное назначение генно-инженерной биологической терапии.

Необходимо пересматривать тактику лечения в сторону максимального уменьшения ГКС и их отмены в случае достижения ремиссии во избежание нежелательных явлений.

Список литературы

1. Coutinho AE, Chapman KE: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments, and mechanistic insights. MolCellEndocrinol 2011, 335:2–13.
2. Burmester GR, Buttgereit F, Bernasconi C et al. Continuing versus tapering glucocorticoids after achievement of low disease activity or remission in rheumatoid arthritis (SEMIRA): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. Lancet2020; 396:267–76
3. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis.2017;76(6): 960-977.doi:0.1136/annrheumdis-2016-210715
4. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: A current perspective. Rheumatol Int. 2016;36(5): 685-695. doi:10.1007/s00296-015-3415-x
5. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease, and ulcerative colitis? Ann Rheum Dis. 2018;77(2): 175-187. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211555
6. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3): 230-237. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for research. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.2015;53(3):230-237(InRuss.)]. doi:10.14412/1995-4484-2015-230-237
7. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(4):409- 419 (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2017-409-419
8. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. NatRevDrugDiscov.2017;16(12):843-862. doi: 10.1038/nrd.2017.201
9. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardized nomenclature for glucocorticoids dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. AnnRheumDis. 2002;61(8):718–22. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.8.718.

DOI: 10.24353/QR.2024.36.20.005

Обновленные рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита у беременных

А.Е. Туртаева[1], **А.Д. Каркабаева**[2]
[1]АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», г. Шымкент, Республика Казахстан
[2]НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан

Для цитирования: А.Е. Туртаева, А.Д. Каркабаева. Обновленные рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита у беременных. 2024;1: 23-26.

Аннотация: обновленные рекомендации EULAR обеспечивают консенсус в отношении безопасного лечения ревматоидного артрита (РА) во время беременности и послеродовом периоде.
Ключевые слова: ревматоидный артрит, планирование, беременность, послеродовой период, грудное вскармливание.

Аннотациясы: EULAR жаңартылған нұсқаулары жүктілік және босанғаннан кейінгі кезеңде ревматоидты артритті (РА) қауіпсіз емдеуге қатысты консенсус береді.
Түйін сөздер: ревматоидты артрит, жоспарлау, жүктілік, босанғаннан кейінгі кезең, емшекпен емізу.

Annotation: The updated EULAR guidelines provide consensus on the safe treatment of rheumatoid arthritis (RA) during pregnancy and the puerperium.
Keywords: rheumatoid arthritis, planning, pregnancy, postpartum period, breastfeeding.

Введение

Биологические агенты, парадигмы лечения, такие как «лечение до цели» произвели революцию в управлении ревматоидным артритом (РА) и значительно улучшили результаты терапии. В связи с ограниченными данными по безопасности многих препаратов они могут быть противопоказаны при беременности и кормлении грудью. С целью планирования беременности необходимо стабилизировать активность заболевания. Данные небольших когортных и ретроспективных исследований показывают, что больше 75% беременных испытывают ремиссию заболевания [1]. Последние исследования подтверждают, что 20–40% беременных с РА достигают ремиссии к третьему триместру [2]. У многих женщин развивается обострение в послеродовом периоде.

Рекомендуется совместная работа между пациентами, ревматологами и акушерами-гинекологами для разработки планов лечения с целью поддержания ремиссии на этапе зачатия, во время беременности и послеродовом периоде.

Цель: предложение обновленных рекомендаций EULAR по лечению ревматоидного артрита у беременных с учетом последних открытий в этой области.

Материалы и методы

Рекомендации созданы международной рабочей группой.

Результаты и обсуждение

Женщина репродуктивного возраста с РА, в настоящее время не планирующая семью

Женщины, планирующие беременность в будущем, должны быть информированы о безопасности, рисках или тератогенности лекарств, которые они принимают для лечения РА. Необходим индивидуальный подход в консультировании по вопросам контрацепции [3]. Пациентам может потребоваться напоминание о важности использования контрацепции во время лечения метотрексатом, лефлуномидом и циклофосфамидом. Из-за длительного периода полувыведения препаратов отменять за 3 месяца до планируемого зачатия.

Женщина с РА, планирующая беременность

Женщины, у которых был диагностирован РА до рождения ребенка, по сравнению с теми, у кого был хотя бы один ребенок до постановки диагноза РА, с меньшей вероятностью имели столько же беременностей или детей [4]. С точки зрения наследственности риск для детей больных РА в три раза выше, чем для населения в целом [5].

Течение РА во время беременности

В когортном исследовании PARA у 36% женщин наблюдалось умеренное обостре-

Сведения об авторах:
А.Е. Туртаева, к.м.н., и.о. профессора кафедры «Терапии и кардиологии» АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Республика Казахстан, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1, e-mail: curtcha@mail.ru, Моб. тел.: +7 701 889 65 55. ORCID 0009-0009-6392-5178
А.Д. Каркабаева, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Введение в клинику» НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан, ул. Бейбітшілік, 49а, e-mail: kad_2004_1953@mail.ru, Моб. тел.: +7705 455 45 31; +7 700 153 94 47. ORCID 0009-0004-1797-4378

ние, у 4% – тяжелое обострение [2]. В послеродовом периоде у 36% женщин наблюдалось ухудшение активности заболевания от тяжелой до умеренной степени, у 64% ухудшения не было. Ремиссия активности заболевания во время беременности более вероятна у женщин с отрицательным РФ и АЦЦП [6]. Статус антител не был связан с послеродовыми вспышками [7].

Для оценки активности заболевания у беременных предпочтительным инструментом является DAS28-CRP [8]. Во время беременности функциональный индекс (HAQ) снижается с более низкими показателями в третьем триместре [6].

Исходы беременности

Несколько когортных исследований продемонстрировали повышенный риск преэклампсии среди женщин с РА и преждевременных родов; при умеренной и высокой степени активности заболевания распространенным путем родоразрешения было кесарево сечение [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Повышение значений HAQ во время беременности было связано с недоношенностью [15].

Имеются различные данные о влиянии РА на массу тела младенцев. Низкая масса тела при рождении была связана с РА [10, 11, 13, 16]. Активность заболевания в третьем триместре отрицательно связана с массой тела при рождении [14]. На сегодняшний день нет данных, свидетельствующих о повышенном риске врожденных аномалий среди потомков женщин с РА, связанных с их заболеванием [9,10].

Разрешенные препараты во время беременности и кормления грудью

1) Глюкокортикостероиды (ГКС) относительно безопасны при использовании в низких дозах. Однако могут повышать у матери риск артериальной гипертензии, отеков, гестационного диабета, остеопороза, преждевременного разрыва плодных оболочек и рождения маловесных для гестационного возраста детей [17]. Если беременная нуждается в лечении стероидами, то препаратом выбора является преднизолон. Средством выбора при респираторной недостаточности плода является дексаметазон. Во время беременности следует использовать минимальную дозу стероидов, необходимую для контроля активности заболевания. Стрессовые дозы стероидов следует использовать во время родов и родоразрешения, если мать получала стероиды (даже в низких дозах) более 2-3 недель во время беременности, а новорожденный должен находиться под наблюдением на предмет признаков надпочечниковой недостаточности и инфекции.

2) Гидроксихлорохин – до зачатия и на протяжении всей беременности.

3) Азатиоприн – можно использовать на протяжении всей беременности, если преимущества перевешивают риски.

4) Цертолизумаб – можно использовать на протяжении всей беременности.

5) Сульфасалазин – на протяжении всей беременности совместно с приемом фолиевой кислоты. Если зачатие задерживается более чем на 12 месяцев, необходимо прекратить прием сульфасалазина наряду с исследованием других причин бесплодия.

6) Инфликсимаб – условно рекомендуется до 20 недели беременности (доношенный ребенок может иметь нормальный график вакцинации).

7) Адалимумаб, Голимумаб – условно рекомендуется до 28 недели беременности (доношенный ребенок может иметь нормальный график вакцинации).

8) Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – предпочтительно короткого действия (ибупрофен, диклофенак) до 30 недели беременности, так как способствуют преждевременному закрытию артериального протока, что приводит к легочной гипертензии плода. Возможные последствия для матери включают пролонгацию беременности и родов, повышенную перинатальную кровопотерю и усиление анемии. Потенциальные неблагоприятные воздействия на плод включают нарушение функции почек плода с маловодием и усилением кожных и внутричерепных кровотечений. Если беременная пациентка находится на длительном лечении НПВП, следует рассмотреть вопрос о наблюдении за олигогидрамнионом.

9) Этанарцепт – условно рекомендуется до 32 недели беременности (доношенный ребенок может иметь нормальный график вакцинации).

10) Ритуксимаб, Абатацепт, ингибиторы интерлейкина-6, ингибиторы интерлейкина-1 – могут рассматриваться для лечения тяжелого заболевания матери, если никакие другие препараты, совместимые с беременностью, не подходят; при использовании в третьем триместре избегать живой вакцинации в календаре вакцинации младенцев до 6-месячного возраста; совместимость с грудным вскармливанием имеют ограниченные доказательства.

Препараты, противопоказанные во время беременности и грудного вскармливания

1) Ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

2) Метотрексат – прекратить прием как минимум за 3 месяца до зачатия; компенсаторное лечение фолиевой кислотой следует продолжать в течение этого периода и на протяжении всей беременности. Партнеры-мужчины также должны прекратить прием метотрексата как минимум за 3 месяца до зачатия. Если женщина получает метотрексат, она должна использовать сопутствующую контрацепцию.

3) Лефлуномид – прекратить прием за 2 года до зачатия и выполнять процедуру вымывания холестирамина (8 г 3 раза в день в течение 11 дней). Уровни в плазме менее 0,02 мг/л должны быть подтверждены двумя отдельными тестами с интервалом не менее 2 недель.

Чрезвычайно тератогенен и абсолютно противопоказан при беременности.

4) Таргетные синтетические противовоспалительные препараты (ингибиторы JAK) – женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные средства контрацепции во время лечения и в течение 4 недель после приема последней дозы.

Диета при ревматоидном артрите во время беременности

Рекомендуется диета с низким содержанием жиров, высоким содержанием углеводов и клетчатки. Рыбий жир в умеренных количествах. Рекомендуется регулярный пероральный прием кальция и витамина D. Безрецептурных растительных лекарственных средств следует избегать.

Выводы

Понимание и решение проблем, связанных с репродуктивным здоровьем, имеет решающее значение для медицинских работников, занимающихся их лечением. Для женщин, живущих с хроническим заболеванием, таким как РА, получающих фармакотерапию, обычно приятный опыт планирования беременности может столкнуться с рядом неопределенностей, проблем и важных решений, которые необходимо принять в контексте планирования семьи. Они связаны не только с их способностью зачать ребенка, поддерживать успешную беременность, наследственностью заболевания и риском применения лекарств для их потомства, но также с чувством вины и неуверенностью в себе в отношении своих физических и функциональных возможностей как родителя и способности заботиться о своих детях, семье и самих себе. Несомненно, необходимо поддерживать этих уязвимых женщин на этом важном этапе их жизни.

Обновленные рекомендации EULAR помогут ревматологам, пациентам и акушерам-гинекологам в их совместной работе по управлению ревматоидного артрита среди женщин фертильного возраста, планирующие беременность.

Конфликт интересов: «нет».

Эта статья ранее не публиковалась и не рассматривается другими издателями.

Финансирование: «нет».

Список литературы

1. Krause ML, Makol A. Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions. Open Access Rheumatol. 2016. 8:23-36. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
2. Dissanayake TD, Maksymowych WP, Keeling SO. Peripartum issues in the inflammatory arthritis patient: A survey of the RAPPORT registry. Sci Rep. 2020 Feb 28. 10 (1):3733. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
3. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. Arthritis Rheum. 2008 Sep 15. 59(9):1241-8. [QxMD MEDLINE Link].
4. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful

pregnancy a TH2 phenomenon?. Immunol Today. 1993 Jul. 14(7):353-6. [QxMD MEDLINE Link].
5. Østensen M, Förger F, Nelson JL, Schuhmacher A, Hebisch G, Villiger PM. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. Ann Rheum Dis. 2005 Jun. 64(6):839-44. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
6. Zoli A, Lizzio MM, Ferlisi EM, Massafra V, Mirone L, Barini A, et al. ACTH, cortisol and prolactin in active rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2002 Aug. 21(4):289-93. [QxMD MEDLINE Link].
7. Brouwer J, Fleurbaaij R, Hazes JMW, Dolhain RJEM, Laven JSE. Subfertility in Women With Rheumatoid Arthritis and the Outcome of Fertility Assessments. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Aug. 69 (8):1142-1149. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
8. Guideline] Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Rheumatol. 2020 Apr. 72 (4):529-556. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
9. Littlejohn EA. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2020 Apr. 64:52-58. [QxMD MEDLINE Link].
10. Crocker IP, Baker PN, Fletcher J. Neutrophil function in pregnancy and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2000 Jul. 59(7):555-64. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
11. Crouch SP, Crocker IP, Fletcher J. The effect of pregnancy on polymorphonuclear leukocyte function. J Immunol. 1995 Dec 1. 155(11):5436-43. [QxMD MEDLINE Link].
12. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, Dolhain RJ. Brief Report: Miscarriages in Female Rheumatoid Arthritis Patients: Associations With Serologic Findings, Disease Activity, and Antirheumatic Drug Treatment. Arthritis Rheumatol. 2015 Jul. 67 (7):1738-43. [QxMD MEDLINE Link].
13. Gerardi MC, Crisafulli F, García-Fernandez A, Lini D, Bazzani C, Cavazzana I, et al. Stopping bDMARDs at the beginning of pregnancy is associated with disease flares and preterm delivery in women with rheumatoid arthritis. Front Pharmacol. 2022. 13:887462. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
14. [Guideline] Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016 May. 75 (5):795-810. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].
15. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. Semin Arthritis Rheum. 2005 Oct. 35(2):112-21. [QxMD MEDLINE Link].
16. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. Am J Obstet Gynecol. 1997 Aug. 177(2):256-9; discussion 259-61. [QxMD MEDLINE Link].
17. Quax RA, de Man YA, Koper JW, van Rossum EF, Willemsen SP, Lamberts SW, et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and disease activity during pregnancy and the postpartum period in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2012 Aug 13. 14(4):R183. [QxMD MEDLINE Link]. [Full Text].

УДК 616.72-002.2 DOI: 10.24353/QR.2024.36.20.006

Структура и частота мультиморбидности у пациентов с остеартритом

М.В. Горемыкина, А.С. Бейсенгазинова
НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

Аннотация: в настоящей статье рассматривается вопрос о сочетанной патологии в современной клинической практике. Продемонстрировано, что мультиморбидность представляет собой одну из главных проблем здравоохранения, и ведение таких больных требует интегрального подхода, ориентированного на сочетанный характер патологии.
Ключевые слова: остеоартрит, коморбидность, мультиморбидность.

Для цитирования: М.В. Горемыкина, А.С. Бейсенгазинова. Структура и частота мультиморбидности у пациентов с остеартритом. Ревматология Казахстана. 2024;1:27-31

Structure and frequency of multimorbidity in patients with osteoarthritis.

Annotation: This article discusses the issue of combined pathology in modern clinical practice. It has been demonstrated that multimorbidity is one of the main health problems, and the management of such patients requires an integral approach focused on the combined nature of pathology.
Keywords: osteoarthritis, comorbidity, multimorbidity.

Мультиморбидтіліктің құрылымы мен жиілігі остеоартритпен ауыратын науқастарда

Аннотациясы: Бұл мақалада заманауи клиникалық тәжірибеде біріктірілген патология мәселесі қарастырылады. Мультиморбидтілік денсаулық сақтаудың негізгі проблемаларының бірі болып табылатыны көрсетілді және мұндай науқастарды басқару патологияның аралас сипатына бағытталған интегралды тәсілді қажет етеді.
Түйінді сөздер: остеоартрит, ілеспе ауру, көп ауру.

Введение

Остеоартрит (ОА) представляет собой широко распространенную группу заболеваний опорно-двигательного аппарата, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [8]. 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 [7].

Согласно современным данным, в структуре хронических неинфекционных заболеваний у человека чаще наблюдается преобладание не одной нозологической формы заболевания, а нескольких («коморбидность», «полиморбидность», «мультиморбидность» и др.) [5]. При этом они могут иметь общие патогенетические механизмы, совпадать по времени возникновения вне зависимости от активности либо являться осложнениями основного заболевания или терапии [11]. Терминологические понятия «коморбидности» и «мультиморбидности» имеют принципиальную разницу между собой. Под мультиморбидностью подразумевается любая комбинация хронического заболевания как минимум с одной болезнью (острой или хронической) или биопсихосоциальным фактором (ассоциированным или неассоциированным) или соматическим фактором риска, т.е. все заболевания у одного пациента считаются равнозначными и взаимосвязанными вне зависимости от времени возникновения и этиопатогенетических факторов; в то время как под коморбидностью предполагают выделение основного («индексного») и связанных с ним сопутствующих заболеваний [4].

В рекомендациях Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) «Мультиморбидность: клиническая оценка и регулирование» 2016 г. мультиморбидность

Сведения об авторах: Горемыкина М.В., и.о. профессора кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан. 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103, e-mail: mayagmv@mail.ru, +7(777) 390 8234 https://orcid.org/0000-0002-5433-7771
Бейсенгазинова А.С., врач-ревматолог УГ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, ул. Сеченова, 1. Республика Казахстан, e-mail: beisengazinova@mail.ru, +7(702) 704 6096 https://orcid.org/0000-0002-3816-4305

рассматривается как два и более длительно существующих состояния: определенные физические и психические состояния здоровья. При этом предлагают учитывать у пациента не только болезнь, но и другие состояния или проблемы со здоровьем, это могут быть временные состояния или симптомокомплексы, сенсорные нарушения (нарушение зрения или потеря слуха), алкоголизм и злоупотребление психоактивными веществами [15, 6]

В ревматологической практике большую актуальность приобретают проблемы тактики ведения пациентов с мультиморбидностью. ОА относят к заболеваниям с высоким уровнем мультиморбидности, распространенность которой примерно в 2–3 раза выше, чем в общей популяции [3]. Также некоторые эксперты утверждают, что наличие сопутствующей патологии способно модифицировать течение ОА так, что ее наличие стало рассматриваться как самостоятельный классификационный критерий, отмеченный в рекомендациях Международного сообщества по изучению ОА (OARSI) [1, 12]. Специалисты обращают внимание на необходимость активного выявления сопутствующих заболеваний (СЗ) на приеме, указывать их наличие в соответствующей документации, также вести совместную работу с другими специалистами [4].

Высокая частота СЗ может встречаться у лиц как молодого, так и среднего возраста, хотя ее распространенность значительно повышается в пожилом возрасте. Некоторые авторы утверждают, что распространенность мультиморбидного состояния растет во всем мире и в настоящее время достигает 23–25% общего числа населения и до 98% – у людей в возрасте 65 лет и старше [10]. Так, в 2021 г. были опубликованы результаты исследования, проводившегося в Европе, которые продемонстрировали устойчивую тенденцию к росту частоты мультиморбидности за период с 2004 до 2017 г.: где распространенность мультиморбидности была выше в Португалии, Польше, Чехии и Эстонии и ниже в Швейцарии, Швеции и Нидерландах. В структуре мультиморбидности наиболее часто превалировали кардиоваскулярные и скелетно-мышечные заболевания [16]. В 2020 г. был проведен метаанализ, где был обзор 42 исследований, изучающих распространенность каких-либо СЗ у пациентов с ОА и без ОА. Результат показал, у лиц с ОА частота СЗ составила 67% (95% ДИ 57–74) по сравнению с контрольной группой без ОА – 56% (95% ДИ 44–68) [17].

Высокая частота СЗ может вызвать сложность ведения данных больных в плане эффективного лечения и его безопасности, а также оказывает значительное влияние на прогрессирование и персистенцию ОА [9].

В доступной отечественной литературе имеются лишь единичные исследования, посвященные данной проблеме.

Цель исследования: изучить структуру и частоту мультиморбидного фона у пациентов с ОА.

Материалы и методы исследования

Нами был проведен ретроспективный анализ 352 амбулаторных карт пациентов с ОА, проходивших обследование и лечение у ревматолога в поликлинике Университетского Госпиталя Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Семей» в период с марта 2019 года по май 2022 года. Данная выборка являлась репрезентативной на момент проведения исследования и была рассчитана при помощи программы EpiInfo. Критериями включения были все зафиксированные случаи ОА различной этиологии (включая посттравматический), в возрасте старше 18 лет; с подтвержденными лабораторно-инструментальными исследованиями. Критерии исключения: наличие других сопутствующих ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, подагра, асептический некроз, системные заболевания соединительной ткани).

Мультиморбидность изучалась на основании задокументированных заболеваний и состояний из комплексной медицинской информационной системы Damumed (КМИС) за указанный период.

Прием пациента с ОА ревматологом осуществлялся по стандартной схеме: сбор жалоб и данных анамнеза заболевания и жизни; физикальный осмотр и оценка функциональной недостаточности суставов. Диагноз ОА был выставлен на

основании классификационных критериев ОА (Altman и соавт., 1991) [12].

Также нами оценивались лабораторные (уровень мочевой кислоты, холестерина, глюкозы) и инструментальные методы исследования, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов, рентгенография пораженных суставов в двух проекциях. Кроме того, наличие ожирения определялось на основании индекса массы тела (ИМТ), которое рассчитывалось путем деления массы тела в килограммах на рост в квадратных метрах, и было интерпретировано в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). СЗ, такие как кардиоваскулярные заболевания, сахарный диабет 2-го типа, патология щитовидной железы, центральной и периферической нервной системы, желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем, онкопатология и др., учитывались на основании заключений узких специалистов из системы КМИС. Статистическую обработку данных выполняли по программе SPSS Statistics23.0 с использованием описательной статистики.

Результаты исследования

Гендерно-возрастное распределение пациентов было следующим: 290 женщин (82.39%) и 62 мужчины (17.61%); средний возраст женщин составил 65,8 лет [Q1 – 43; Q3 – 90]; средний возраст мужчин – 65,09 года [Q1 – 38; Q3 – 83]. Средняя длительность заболевания – 8.4 [95% ДИ 7,75; 9,05] лет, а дебют заболевания в среднем отмечался в возрасте 57,04 [95% ДИ 56,15; 57,93] лет.

Генерализованная форма ОА наблюдалась у 166 (47.16%) пациентов, а локальная форма – у 186 (52.84%), с преобладанием поражения коленных суставов у 145 (78%) пациентов. Реже вовлекались тазобедренные суставы – 18 (10%) пациентов, плечевые суставы – 12 (6%) пациентов; голеностопные суставы и суставы кистей встречались у 3% пациентов соответственно.

На момент обследования ОА I рентгенологической стадии (по Келлгрену-Лоренсу) отмечался у 6 (1,7%) пациентов, I-II стадии у 24 (6,82%) пациентов, II стадии у 202 (57,32%) пациентов, II-III стадии у 53 (15,06 %) пациентов, III стадии у 62 (17,61 %) пациентов, III-IV стадии у 5 (1,42 %) пациентов.

Клинические признаки синовита, подтвержденные данными УЗИ суставов, были обнаружены у большинства пациентов – 223 (63,35 %).

Анализ данных показал, что мультиморбидность на момент терапии ОА имела место у 99% пациентов. Кроме того, нами было обнаружено, что эти пациенты имели от 1 до 10 сопутствующих заболеваний одномоментно. Так, 1 СЗ было у 9 (2.56%) пациентов; 2 заболевания – у 31 (8.81%) пациента; 3 СЗ отмечалось у 37 (10,51%) пациентов; в среднем в 18,18% случаев пациентов в совокупности имели от 4 до 6 (14,77%, 23,01% и 16,76% соответственно) заболеваний. Встречались и пациенты с очень высоким уровнем мультиморбидности (от 7 до 10 заболеваний/состояний одновременно) – 9,09%, 9,09%, 2,56% и 2,27% соответственно.

Структура сопутствующей патологии, на основании медицинских записей, была представлена следующими заболеваниями: артериальная гипертония (АГ) (n=290, 82.39%), ожирение (n=180, 51.14%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (n=147, 41%), заболевания щитовидной железы (n=93, 26.42 %), в том числе гипотиреоз (n=52, 55,9%), гипертиреоз (n=3, 3,2%), эутиреоз (n=38, 40,8%), хроническая сердечная недостаточность (n=88, 25%), хронический гастрит (n=85, 24,15%), сахарный диабет (n=81, 23%), в том числе инсулинопотребная форма (n=15, 18.5%), остеохондроз (n=79, 22%), заболевания со стороны органа зрения (n=74, 21,02%), остеопороз (n=65, 18%), в том числе с патологическими переломами у 15 (23%) пациентов, хронический панкреатит (n=63, 17,9%), желчно-каменная болезнь (n=56, 15.9%), заболевание мочевыводящей системы (n=54, 15,34%), варикозная болезнь вен (n=53, 15,06%), дисциркуляторная энцефалопатия (n=52, 14,77%), хронический холецистит (n=42, 11,93%), заболевания бронхолегочной системы (n=30, 8,52%), язвенная болезнь (n=23, 6,53%), мочекаменная болезнь (n=24, 6,82%), заболевания печени (n=13, 3,69%), острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (n=11, 2,56%) (табл. 1).

Таблица 1. **Структура мультиморбидной патологии у больных ОА**

Показатель	Абс. число больных, n=352	(%)
Пациенты, имевшие сопутствующие заболевания, всего	350	99,43
Патология сердечно-сосудистой системы, в том числе:	295	83,8
АГ	290	82,39
ИБС	147	41
ХСН	88	25
Патология эндокринной системы, в том числе:	245	69,6
ожирение	180	51.4
заболевания щитовидной железы	93	26,42
сахарный диабет 2 типа	81	23.06
гипогонадизм	1	0,28
Патология пищеварительной системы, в том числе:	165	46,8
хронический гастрит	85	24,15
хронический панкреатит	63	17,9
желчнокаменная болезнь	56	15,9
хронический холецистит	42	11,9
язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	23	6,53
заболевания печени	13	3,69
язвенный колит	1	0,28
Патология нервной системы, в том числе	144	40,9
дисциркуляторная энцефалопатия	54	14,77
ОНМК	11	2,56
остеохондроз	79	22
Заболевания со стороны органа зрения (глаукома, тромбоз центральной вены сетчатки, отслойка сетчатки)	74	21,09
Остеопороз, в том числе:	65	18,4
с патологическими переломами	15	
Заболевания мочевыводящих путей, в том числе:	74	21,0
мочекаменная болезнь	24	
Варикозная болезнь вен	56	15,9
Патология бронхолегочной системы	30	8,5
Онкопатология в анамнезе	20	5,6
Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения)	17	4,8

Также на основании лабораторных данных учитывалось наличие гиперурекемии у 16 (5%) женщин (норма 150–350 мкмоль/л) и у 12 (19,3 %) мужчин (норма 210–420 мколь/л).

Мы обнаружили, что у пациентов среднего возраста (45–59 лет) мультиморбидность составила 71%, среди пожилого возраста (60–74 лет) – 95,3%, у пациентов старческого возраста (75–90 лет) – 100%, что согласуется с данными других зарубежных исследований. Так, результаты масштабного исследования мультиморбидности в Китае описали, что распространенность мультиморбидности составила 51,6% среди взрослых среднего возраста в возрасте 45–59 лет и 81,3% среди пожилых людей в возрасте ≥60 лет [18]. Кроме того, в двух европейских исследованиях также сообщалось, что распространенность мультиморбидности среди взрослых в возрасте ≥60 лет составила 85% в Германии [13] и 77% в Швейцарии [2].

В нашем исследовании было выявлено, что ведущее место в структуре мультиморбидности у пациентов с ОА занимают кардиоваскулярные заболевания и ожирение. Этот факт соответствует данным исследования, проведенного в Китае, где наиболее распространенной парой заболеваний была ОА в сочетании с АГ, а наиболее распространенной комбинацией триады были ИБС, АГ и ОА [18]. По отчетным данным первой волны исследования ВОЗ о глобальном старении и здоровье взрослых от 2017 года, проведенном в шести странах среди взрослых в возрасте ≥50 лет, сообщалось о более высокой общей распространенности шести хронических заболеваний, таких как ИБС, ОА, астма, хроническое заболевание легких, депрессия и АГ [14].

Таким образом, ОА является заболеванием с высоким уровнем мультиморбидности, распространенность которой примерно в 2–3 раза выше, чем в общей популяции. Наличие высокой частоты СЗ часто вызывает сложности в выборе эффективного лечения, ограничивая возможности подбора противовоспалительной и болезнь-модифицирующей терапии; а также может оказать влияние на прогрессирование ОА.

Конфликт интересов: нет.

Вклад авторов:

Горемыкина М.В. – научное руководство, концепция исследования; анализ и научное сопровождение статьи.

Бейсенгазинова А.С. – работа с архивными данными, подготовка резюме; работа с редакцией.

Финансирование: Источников финансирования нет.

Был ли опубликован данный материал в др. изданиях: нет.

Список литературы

1. Корочина К.В., Чернышева Т.В., Корочина И.Э., Тенчурина Л.Р., Кузнецов Г.Э. Клинические манифестации и коморбидный фон у пациентов с гонартрозом возрастного, посттравматического, метаболического и смешанного генезов // Медицинский вестник Башкортостана. 2021. №1 (91).
2. Костев К., Джейкоб Л. Мультиморбидность и полипрагмазия среди пожилых людей, наблюдаемые в общей практике в Германии. Eur. J. Стажер. Med. 2018;55:66-68. doi: 10.1016/j.ejim.2018.07.014
3. Лапшина С. А. Остеоартроз: современные проблемы терапии / С. А. Лапшина, Р. Г. Мухина, Л. И. Мясоутова // РМЖ. – 2016. – Т. 24. – № 2. – С. 95-101. – EDN WAIGXF.
4. Лила А.М., Гордеев А.В., Олюнин Ю.А., Галушко Е.А. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни – к оценке комплекса болезней // Современная ревматология. 2019. №3.
5. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность – современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом // Кардиология, 2018. № 58 (9S). С. 29-38.
6. Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Лила А.М., Насонов Е.Л. МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ // Научно-практическая ревматология. 2022. №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/multimorbidnost-pri-osteoartrite.
7. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Сардарян И.С., Богачева Т.Е., Гришина Т.Р., Гоголева И.В., Лиманова О.А., Громова О.А. Перспективы персонификации профилактики и терапии остеоартрита на основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021. №1.
8. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии 2013 г. с дополнениями от 2016 г
9. Филатова Ю.С., Соловьев И.Н. Тактика ведения пациентов с остеоартритом: взгляд ревматолога и травматолога-ортопеда // МС. 2020. №19.
10. Ширинский, В. С., and И. В. Ширинский. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление-вызов современной медицине. Медицинская иммунология 22.4 (2020).
11. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. и др. Остеоартрит и ассоциированная патология — клинико-патогенетические взаимосвязи. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(11(II)):44-47.
12. Altman R. et al. The American College of Rheumatology criteria for de classification and reporting of osteoarthritis of the hip // Arthritis Rheum.1991/ Vol. 34 P.505-514
13. Bahler C., Huber C.A., Brungger B., Reich O. Multimorbidity, health care utilization and costs in an elderly community-dwelling population: A claims data based observational study. BMC Health Serv. Res. 2015;15:23. doi: 10.1186 / s12913-015-0698-2 .
14. Chronic noncommunicable diseases in 6 low- and middle-income countries: Findings from wave 1 of the world health organization's study on global ageing and adult health (sage) Am. J. Epidemiol. 2017; 185 :414–428. doi: 10.1093/aje/kww125.
15. Kernick D, Chew-Graham CA, O'Flynn N. Clinical assessment and management of multimorbidity: NICE guideline. Br J Gen Pract. 2017;67(658):235-236. doi: 10.3399/bjgp17X690857.
16. Souza, D.L.B., Oliveras-Fabregas, A., Minobes-Molina, E. et al. Trends of multimorbidity in 15 European countries: a population-based study in community-dwelling adults aged 50 and over. BMCPublicHealth 21, 76 (2021). https://doi.org/10.1186/s12889-020-10084-x
17. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 Jul;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008. Epub 2020 Jun 7. PMID: 31207113.
18. Wang X, Yao S, Wang M, Cao G, Chen Z, Huang Z, Wu Y, Han L, Xu B, Hu Y. Multimorbidity among Two Million Adults in China. Int J Environ Res Public Health. 2020 May 13;17(10):3395. doi: 10.3390/ijerph17103395. PMID: 32414117; PMCID: PMC7277827.

УДК 616. 72-002.77; 616. 1/4 DOI: 10.24353/QR.2024.36.20.007

Морфофункциональная характеристика сердца при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

С.М. Шукурова, Ф.М. Зоидова, З.Д. Хамроева, Ф.У. Курбонова
ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», кафедра терапии и кардиоревматологии, Душанбе, Республика Таджикистан

Для цитирования: С.М. Шукурова, Ф.М. Зоидова, З.Д. Хамроева, Ф.У. Курбонова. Морфофункциональная характеристика сердца при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Ревматология Казахстана. 2024;1:32-36.

Аннотация: Иммуновоспалительные ревматические заболевания, включая системную красную волчанку (СКВ), ревматоидный артрит (РА) и системную склеродермию (ССД), во многих случаях могут вызывать сердечно-сосудистые осложнения. Эхокардиография является признанным и широкодоступным методом визуализации для выявления сердечно-сосудистых проявлений, которые имеют решающее значение для прогноза при ревматических заболеваниях. В этой статье мы представим гемодинамическую характеристику больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями с использованием трансторакальной эхокардиографии.

Ключевые слова: ревматические заболевания (РЗ), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), ревматоидный артрит (РА), эхокардиография (ЭхоКГ).

Morphofunctional characteristics of the heart in immunoinflammatory rheumatic diseases

Shukurova S.M., Zoidova F.M., Khamroeva Z.D., Kurbonova F.U.
State Educational Institution “Institute of Postgraduate Education in the Sphere of Health Care of the Republic of Tajikistan”, Department of Therapy and Cardio-Rheumatology

Annotation: Immuneinflammatory rheumatic diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), and systemic scleroderma (SSc), can cause cardiovascular complications in many cases. Echocardiography is an established and widely available imaging modality for detecting cardiovascular manifestations, which are critical for prognosis in rheumatic diseases. In this article we will present morphofunctional characteristics in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases using transthoracic echocardiography.

Key words: rheumatic diseases (RD), systemic lupus erythematosus (SLE), systemic scleroderma (SSc), rheumatoid arthritis (RA), echocardiography (EchoCG).

Сведения об авторах:
Шукурова Сурайе Максудовна – член-корр. НАНТ, зав. кафедрой терапии и кардио-ревматологии ГОУ «ИПО в СЗ РТ», д.м.н., профессор. тел.: +992934220303; e-mail: s_shukurova@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0009-0006-6058-0977

Зоидова Фирузаджон Мухторовна – аспирант кафедры терапии и кардиоревматологии ГОУ «ИПО в СЗ РТ». Тел.: +992933022524, e-mail: firuzajonzoidova@mail.ru

Хамроева Зумрад Давроновна – ассистент кафедры терапии и кардиоревматологии ГОУ «ИПО в СЗ РТ», к.м.н. Тел.: +992934640107, e-mail: khamroeva.zumrad@mail.ru

Курбонова Фарзона Убайдуллоевна – ассистент кафедры терапии и кардиоревматологии ГОУ «ИПО в СЗ РТ», к.м.н. Тел.: +992907500133, e-mail: zevar.imron@gmail.com

Актуальность

Аутоиммунные ревматические заболевания (РЗ) – иммуноопосредованные мультисистемные заболевания, характеризующиеся воспалением скелетно-мышечной системы, кожи и слизистых оболочек. Иммуновоспалительные РЗ имеют высокую коморбидность, среди которых сердечно-сосудистые заболевания вносят наибольший вклад в смертность [4, 8]. Висцеральные проявления широко освещены в литературе и результаты множества исследований рассматривают их как первые проявления заболевания [8]. При ревматических заболеваниях поражаются все компоненты сердечно-сосудистой системы: от перикарда, миокарда и сердечных клапанов до проводящей системы сердца и сосудистой сети [1, 3, 9]. В основном это связано с сочетанием традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как возраст, пол, ожирение, гипертония, сахарный диабет и курение, а также воспаление, вызванное ревматическими заболеваниями [8].

Современные возможности базисной и противовоспалительной терапии РЗ направлены на снижение воспаления и связанную с ними заболеваемость и смертность. Частота сердечно-сосудистых поражений у больных с аутоиммунными РЗ зависит от возраста, пола, характера терапии и др., что приводит к худшему прогнозу [4 , 5]. В Республике Таджикистан проведены исследования по коморбидности РЗ и результаты показали, что у больных РЗ определяется от двух и более сопутствующих заболеваний. Частота, характер и индекс коморбидности находятся в прямой зависимости от вида РЗ и пола. Наиболь-

шее количество сопутствующих заболеваний наблюдалось у больных ОА и РА [4, 5]. Среди сопутствующих состояний у больных РЗ лидирующие позиции занимали кардиоваскулярные заболевания (75%), при этом среди кардиоваскулярной патологии превалировали АГ (60,5%) и ИБС (34,3%) [4].

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) представляет собой неинвазивный, доступный и точный метод исследования структуры сердца и диагностики его дисфункций. Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ), наиболее распространенный представитель систолической функции левого желудочка (ЛЖ), в основном измеряется с помощью трансторакальной ЭхоКГ. Кроме того, другие параметры представляют другие функции сердца и могут использоваться в комбинации для выявления определенной патологии [2, 6, 7]. Исследования, посвященные сердечно-сосудистой коморбидности при РЗ, широко описаны в литературе, однако в немногих исследованиях оценивали функции предсердий и желудочков с использованием ЭхоКГ [7]. В нашем исследовании мы поставили цель сравнить функцию предсердий и желудочков сердца у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, используя трансторакальную ЭхоКГ.

Цель исследования

Представить морфофункциональную характеристику сердца у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями методом трансторакальной эхокардиографии.

Материал и методы исследования

В данном исследовании «случай-контроль» были отобраны 45 пациентов с подтвержденными известными иммуновоспалительными РЗ и 45 здоровых, сопоставимые по возрасту и полу. Больные находились на стационарном лечении в кардиоревматологическом отделении ГУ «Комплекс здоровья Истиклол» за 2023-2024 гг. Верификация диагнозов РЗ осуществлялась по существующим общепринятым критериям – системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит.

В перечень методов диагностики были включены – частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), индекс массы тела (ИМТ) у наблюдаемых больных и контрольной группы.

Трансторакальную ЭхоКГ выполняли по стандартным методикам пациентам и здоровым лицам с использованием ультразвуковой системы (TOSHIBA), оснащенной датчиками S5-1 и X5-1 в функциональном отделении ГУ «Комплекс здоровья Истиклол» (врач Курбонова Ф.У.).

Статистическая обработка клинического материала проведена методом общей и корреляционной статистики с помощью программного пакета SPSS 16.0 и Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Применялась описательная статистика с вычислением средних величин M, стандартной ошибки средней ± m, вычислены относительные величины p, была определена средняя ошибка относительной величины ±mp. Различия считались достоверными при p≤0,05.

Таблица 1. Общая характеристика больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

Показатель	Иммуновоспалительные РЗ				Контрольная группа (n=45)	P
	Все РЗ (n=45)	СКВ (n=14)	ССД (n=6)	РА (n=25)		
Мужчины	7	4	1	2	7	>0,05
Женщины	38	10	5	23	38	
Возраст	38,2±11,1	34,9±9,2	39,8±13,7	41,9±7,1	37,7±9,6	>0,05
САД (мм рт. ст.)	115,1±6,3	116,2±5,7	113,4±7,6	114,8±5,6	112,1±18,7	>0,05
ДАД (мм рт. ст.)	73,7±5,4	74,3±5,3	72,5±5,4	72,2±4,7	73,4±4,6	>0,05
ЧСС (уд/мин)	80,6±7,1	80,2±8,8	78,5±5,6	79,2±4,2	75,9±6,7	<0,05
ИМТ (кг/м^2)	27,2±5,7	26,9±4,9	26,5±5,6	27,4±6,1	26,9±5,4	>0,05

Примечание: Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение для непрерывных переменных.

Результаты исследования

Нами обследовано 45 пациентов с иммуновоспалительными РЗ, включая СКВ (n=14), ССД (n=6), РА (n=25), а также 45 здоровых соответствующего возраста и пола. Длительность ревматических заболеваний составила в среднем 36±14,8 месяцев. При сборе анамнеза выявлены четыре пациента с гипотиреозом, трое с анемией и двое с легкой жировой дистрофией печени. Курение наблюдалось только у двух пациентов. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Как видно из данных таблицы, каждая группа состояла из 9 (18,75%) мужчин и 39 (81,25%) женщин. Не было значимой разницы между пациентами и контрольной группой по показателям САД (115,1±6,3 против 112,1±18,7; Р >0,05), ДАД (73,7±5,4 против 73,4±4,6; Р>0,05) и ИМТ (27,2±5,7 против 26,9±5,4; Р>0,05). Значительная разница между исходной ЧСС наблюдалась между пациентами и контрольной группой (80,6±7,1 против 75,9±6,7; Р <0,05).

Таблица 2. Результаты эхокардиографии в сравниваемых группах

Показатель	Иммуновоспалительные РЗ (n=45)	Контрольная группа (n =45)	Р
ФВ ЛЖ (%)	53,9 ± 6,1	55,2±0,9	>0,05
КДР ЛЖ (мм)	47,3±3,8	40,1±3,4	< 0,001
КСР ЛЖ (мм)	30,9±4,9	23,4±4,8	< 0,001
КДР ПЖ (мм)	28,7±2,6	28,1±1,7	>0,05
ПП (мм)	41,5±2,8	36,9±2,2	< 0,001
СЭПТК (мм)	21,7±2,9	25,6±1,5	< 0,001
Систолическая скорость миокарда ПЖ (см/с)	12,7±2,3	15,7±1,5	< 0,001
Диаметр НПВ (мм)	15,1 ± 3,2	12,1± 2,1	< 0,001
СДЛА (мм рт.ст.)	30,6±8,5	19,2±1,9	< 0,001

Примечание: Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение для непрерывных переменных. ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, КДР ПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка, ПП – правое предсердие, СЭПТК – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, ПЖ – правый желудочек, НПВ – нижняя полая вена, СДЛА – систолическое давление.

Эхокардиография является признанным и широкодоступным методом визуализации для выявления поражений сердечно-сосудистой системы и мониторинга влияния лечения на структуру и функцию сердца и сосудов у пациентов с иммуновоспалительными РЗ. В связи с вышеизложенным нами проведена трансторакальная ЭхоКГ всем наблюдаемым больным, включая контрольную группу. Результаты трансторакальной ЭхоКГ представлены в таблице 2.

Существенных различий в ФВЛЖ и КДР ПЖ между пациентами и контрольной группой не было (53,9±6,1 против 55,2±0,9, *P >0,05* и 28,7±2,6 против 28,1±1,7, Р*>0,05* соответственно). Однако КДР ЛЖ, КСР ЛЖ и размер ПП были значительно выше у пациентов по сравнению с контрольной группой (*P* <0,001). При этом у пациентов наблюдались достоверно более высокие диаметр НПВ и СДЛА по сравнению с контрольной группой (15,1±3,2 против 12,1±2,1, *P* <0,001 и 30,6±8,5 против 19,2±1,9, *P* <0,001 соответственно). При этом систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (СЭПТК) и систолическая скорость миокарда ПЖ были значительно ниже у пациентов по сравнению с контрольной группой (*P* <0,001). В таблице 3 представлены результаты трансторакальной эхокардиографии иммуновоспалительных РЗ по нозологии в сравнении с контрольной группой

При анализе результатов эхокардиографического исследования по нозологии в сравнении с контрольной группой также выявлены некоторые особенности. У больных с системной красной волчанкой такие параметры, как КДР ЛЖ, КСР ЛЖ и размер ПП были выше по сравнению с контрольной группой (47,1±4,1 против 39,6±3,5, р <0,001; 30,4±5,2 против 23,1±4,6, р <0,001; 41,7± 2,4 против 36,5±2,2, р<0,05 соответственно), также наблюдались достоверно более высокие диаметр НПВ и СДЛА по сравнению с контрольной группой (15,1±2,9 против 11,7±2,1 и 30,4±9,8 против 19,2±1,6 Р<0,001). При этом СЭПТК и систолическая скорость миокарда ПЖ были значительно ниже у пациентов по сравнению с контрольной группой (21,8± 2,5 против 25,8±1,3 и 12,7±2,3 против 15,9±1,4;

Таблица 3. **Результаты эхокардиографии в сравниваемых группах в зависимости от вида иммуновоспалительного РЗ**

Показатель	СКВ (n=14)	КГ (n=14)	p	ССД (n =6)	КГ (n=6)	p	РА (n=25)	КГ (n=25)	p
ФВ ЛЖ (%)	54,3±2,5	55,2±0,9	>0,05	55,1±2,2	55,2±1,1	>0,05	54,5±1,6	55,1±1,1	>0,05
КДР ЛЖ (мм)	47,1±4,1	39,6±3,5	< 0,001	46,9±3,6	39,5±2,7	< 0,001	48,2±3,1	41,9±3,8	0,001
КСР ЛЖ (мм)	30,4±5,2	23,1±4,6	< 0,001	29,5±3,4	22,2±4,7	< 0,001	33,5±3,9	25,3±5,6	0,001
КДР ПЖ (мм)	28,4±3,1	27,9±1,7	>0,05	28,4±2,1	28,1±1,6	>0,05	29,1±1,8	28,3±2,1	>0,05
ПП (мм)	41,7±2,4	36,5±2,2	<0,05	37,1±2,4	36,9±2,2	>0,05	41,4±2,2	36,6±2,1	<0,05
СЭПТК (мм)	21,8±2,5	25,8±1,3	< 0,001	22,3±2,9	25,6±1,5	< 0,001	20,9±3,3	25,1±2,3	<0,05
Систолическая скорость миокарда ПЖ (см/с)	12,7±2,3	15,9±1,4	< 0,001	13,1±2,1	16,1±1,3	< 0,001	12,5±1,5	15,1±2,1	<0,05
Диаметр НПВ (мм)	15,1±2,9	11,7±2,1	< 0,001	15,5± 3,4	12,5± 2,5	<0,05	13,3±2,1	12,1±1,3	>0,05
СДЛА (мм рт.ст.)	30,4±9,8	19,2±1,6	< 0,001	31,8± 7,4	18,9± 2,1	< 0,001	27,8±5,1	20,2±2,6	0,001

Примечание: Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение для непрерывных переменных. КГ – контрольная группа, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, КДР ПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка, ПП – правое предсердие, СЭПТК – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, ПЖ – правый желудочек, НПВ – нижняя полая вена, СДЛА – систолическое давление.

Р <0,001). У пациентов с ССД не было значительной разницы в размере ПП (37,1±2,2 против 36,9±2,2, *P* >0,05). При этом между пациентами с ССД и контрольной группой также отмечались повышения таких параметров, как КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, диаметр НПВ и СДЛА и снижение СЭПТК и систолической скорости миокарда ПЖ. Однако СДЛА в группе пациентов был примерно в 1,7 раза выше, чем в контрольной группе (31,8±7,4 против 18,9±2,1; р <0,001), что указывает на наличие легочной гипертензии у значительной части пациентов с ССД. В случае РА статистически значимые отклонения наблюдались в следующих эхокардиографических параметрах: КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, размер ПП, СДЛА и снижение СЭПТК и систолической скорости миокарда ПЖ, но при этом диаметр НПВ потерял свою значимость по сравнению с контрольной группой (13,3± 2,1 против 12,1± 1,3; Р >0,05).

Заключение

В этом исследовании мы попытались оценить функцию предсердий и желудочков у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (СКВ, ССД и РА) и провели сравнительную оценку параметров структуры сердца с контрольной группой. Результаты показали, что большинство параметров гемодинамики у больных с иммуновоспалительными РЗ, кроме ФВЛЖ и КДР ПЖ, достоверно отличались от контрольной группы.

Таким образом, пациенты с иммуновоспалительными РЗ могут иметь повышенный сердечно-сосудистый риск и возможность необратимых сердечно-сосудистых осложнений. Это диктует практическим врачам иметь высокую настороженность, поскольку могут иметь место «тихие» изменения в сердце, влияющие на общий прогноз пациентов. Эхокардиография является безопасным и доступным инструментом для врачей, позволяющим на ранних этапах диагностировать структурное поражение и разработать адекватную тактику лечения.

Список литературы

1. Каратеев Р.А. Кардиоваскулярные проявления системной красной волчанки: значение сердечной недостаточности. Научно-практическая ревматология. 2023. – Т. 61, №3. – С. 298-306.
2. Николаева Е.В., Корсакова Ю.О., Курмуков И.А., и др. Возможности эхокардиографического определения давления в легочной артерии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани: данные ревматологического экспертного центра. Научно-практическая ревматология. 2015. – Т. 53, №1. – С. 51-57.
3. Шукурова С.М., Шодиев Б.Р., Абдуллоев М.Ф., Раджабов Р.М. Ревматоидный артрит в ассоциации с сопутствующими заболеваниями / С // Ж. «Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения». Душанбе. – 2020. – №1. – С.91-97.
4. Шукурова С.М., Шодиев Б.Р., Абдуллоев М.Ф., Курбонова Ф.У. Характеристика сопутствующей патологии при ревматических заболеваниях. Ж. «Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения». Душанбе. 2019. – №4. – С.97-103.
5. Фейсханова Л.И., Абдулганиева Д.И. Ранние признаки дисфункции миокарда у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом. Клиницист 2020. – Т.15б №3-4. – К632.
6. Luo R., Cui H., Huang D., Sun L., et al. Early assessment of right ventricular function in systemic lupus erythematosus patients using strain and strain rate imaging. Arq Bras Cardiol. 2018 – Vol.111, No1. – P. 75–81.
7. Makavos G, Varoudi M, Papangelopoulou K, Kapniari E, Plotas P, Ikonomidis I, et al. Echocardiography in autoimmune rheumatic diseases for diagnosis and prognosis of cardiovascular complications. Medicina (Kaunas) 2020. – Vol.56, No 9. – P. 445.
8. Mitchell C., Rahko P.S., Blauwet L.A., et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the american society of echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2019. – Vol.32, No 1. – P.1–64.
9. Prasad M., Hermann J., Gabriel S.E., et al. Cardiorheumatology: cardiac involvement in systemic rheumatic disease. Nat Rev Cardiol. 2015. – Vol.12, No 3. – P. 168–176.
10. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. Reumatologia. 2019. – Vol.57, No 1. – P. 27–36.

DOI: 10.24353/QR.2024.36.20.008

Обновленные рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита

А.Е. Туртаева[1], А.Д. Каркабаева[2]
[1]АО Южно-Казахстанская медицинская академия, г. Шымкент, Республика Казахстан
[2]НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан

Аннотация: Обновленные рекомендации EULAR обеспечивают консенсус в отношении лечения ревматоидного артрита (РА), включая безопасность, эффективность и стоимость.
Ключевые слова: ревматоидный артрит, биологические базисные противовоспалительные препараты, синтетические базисные противовоспалительные препараты, таргетные синтетические противовоспалительные препараты.

Аннотация: EULAR жаңартылған нұсқаулары қауіпсіздікті, тиімділікті және шығындарды қоса алғанда ревматоидты артритті (РА) емдеуге қатысты консенсус береді.
Түйінді сөздер: ревматоидты артрит, биологиялық қабынуға қарсы препараттар, синтетикалық қабынуға қарсы препараттар, таргетті синтетикалық қабынуға қарсы препараттар.

Annotation: The updated EULAR guidelines provide consensus on the treatment of rheumatoid arthritis (RA), including safety, effectiveness, and cost.
Keywords: rheumatoid arthritis, biological disease-modifying anti-inflammatory drugs, synthetic disease-modifying anti-inflammatory drugs, targeted synthetic anti-inflammatory drugs.

Для цитирования: А.Е. Туртаева, А.Д. Каркабаева. Обновленные рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита. Ревматология Казахстана. 2024;1:37-41.

Введение

В 2021 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) опубликовало документ, основанный на анализе рандомизированного исследования тофацитиниба по предупреждению рисков сердечно-сосудистых заболеваний и рака по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли (TNF) [1, 2]. В последнем обновлении рекомендаций Американского колледжа ревматологии (ACR) по ревматоидному артриту (РА) использование глюкокортиеостероидов не рекомендуется [3].

Обновленные рекомендации EULAR дают предложения по рациональному и эффективному лечению РА. Кроме того, стоимость должна учитываться не только в богатых странах, но и в странах, где лекарства доступны по цене. Все это является неотъемлемой частью EULAR по управлению РА [1].

Цель: предложение обновленных рекомендаций EULAR по лечению ревматоидного артрита с учетом последних открытий в этой области.

Материалы и методы

Рекомендации созданы международной рабочей группой.

Результаты

Общие принципы рекомендаций EULAR по лечению РА болезнь модифицирующими противоревматическими синтетическими и биологическими препаратами (csDMARD / bDMARD) [1]:

A. Лечение пациентов с РА должно быть сосредоточено на наилучшем уходе и основываться на совместном решении пациента и ревматолога. «Совместное решение» означает признание желаний пациента.

B. Решения о лечении основаны на активности заболевания, правилах безопасности и факторах прогрессирующего развития сопутствующих заболеваний и структурных повреждений.

C. Ревматологи – специалисты, которые в первую очередь оказывают помощь пациентам с РА.

D. Чтобы предотвратить гетерогенность РА, пациентам требуется доступ к нескольким препаратам с различными механизмами действия; им может потребоваться несколько последовательных терапий на протяжении всей жизни. Эффективность каждого нового лечения не может быть оценена заранее. Стратегия «целевого лечения», представленная в руководстве EULAR, направлена на снижение активности заболевания не менее чем на 50% в течение 3 месяцев и достижение ос-

Сведения об авторах: А.Е. Туртаева, к.м.н., и.о. профессора кафедры «Терапии и кардиологии» АО Южно-Казахстанской медицинской академии, Республика Казахстан, г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1, e-mail: curtcha@mail.ru, Моб. тел.: +7 701 889 65 55. ORCID 0009-0009-6392-5178
А.Д. Каркабаева, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Введение в клинику» НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан, ул. Бейбітшілік, 49а, e-mail: kad_2004_1953@mail.ru, Моб. тел.: +7705 455 45 31; +7 700 153 94 47. ORCID 0009-0004-1797-4378

новной цели лечения, а именно ремиссии или низкой степени активности заболевания через 6 месяцев.

E. При лечении РА ревматолог должен учитывать индивидуальные, медицинские и социальные факторы. Члены рабочей группы EULAR выдвинули ценовую точку зрения: если оба препарата одинаково подходят для конкретного пациента, следует использовать более дешевый препарат. Это включает пероральный и парентеральный метотрексат, биосимиляры bsDMARD против биологического оригинала bDMARD и таргетного синтетического препарата tsDMARD.

Если оба препарата одинаково эффективны и безопасны для отдельного пациента, следует использовать более дешевый [4].

11 индивидуальных рекомендаций [1]:

В результате обсуждения рабочей группой было принято 11 предложений, что на 1 предложение меньше, чем в 2019 г. Предложения 1-5, а также 7 и 9 остались без изменений, а предложения 11 и 12 2019 г. были объединены в предложения 11. Семь предложений остались прежними.

1. Терапию DMARD следует начинать сразу после постановки диагноза РА. Для этого рекомендуется использовать классификационные критерии американского колледжа ревматологии (ACR) для лечения РА и немедленно начинать терапию, если есть клинически подтвержденный синовит хотя бы в одном суставе [5-7].

2. Лечение должно быть направлено на достижение цели «стойкой ремиссии» или «низкой активности» заболевания. У некоторых пациентов с запущенным РА достаточно добиться низкой активности воспалительного процесса, так как в реальной клинической практике трудно вызвать развитие ремиссии у многих больных. Состояние низкой активности связано с улучшением функционального состояния и ингибированием структурных повреждений суставов. Если это состояние сохраняется не менее 6 месяцев, то считается стойкой ремиссией или низкой активностью заболевания. ACR и EULAR определили ремиссию от 1 до 2 см по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на 10 см, при этом припухлость суставов поддерживается максимальным 1, а С-реактивный белок (СРБ) – максимальным 1 мг/дл [8, 9].

3. При активном РА следует чаще проводить мониторинг эффективности лечения (каждые 1–3 месяца). Если после 3 месяцев лечения улучшения не наблюдается или цель лечения не достигнута через 6 месяцев, терапию следует скорректировать. При достижении цели мониторинг терапии проводится каждые 6–12 месяцев. Рабочая группа предложила оценить активность заболевания с учетом количества припухших и болезненных суставов. Во многих странах количество припухших и болезненных суставов оценивается различными хорошо обученными медицинскими работниками, а не ревматологами.

4. У пациентов с РА первой линией лечения должен быть метотрексат. Если метотрексат противопоказан, рекомендуется лефлуномид или сульфасалазин. При наличии противопоказаний к метотрексату, лефлуномиду, сульфасалазину, с ранним и низкоактивным РА рекомендуется гидроксихлорохин. Гидроксихлорохин является слабым csDMARD с точки зрения ингибирования повреждения суставов. Гидроксихлорохин используется в качестве «тройной терапии» с метотрексатом и сульфасалазином.

У пациентов с РА и при отсутствии побочных реакций (нарушение функции почек и печени, гематологические нарушения, пожилой возраст) лечение метотрексатом следует начинать с дозы 10–15 мг в неделю и увеличивать дозу до 25 мг в неделю. 2,0–2,5 мг каждые 2–4 недели в зависимости от эффективности и переносимости. При достаточном количестве фолиевой кислоты дозу метотрексата можно быстро увеличить до 25 мг в неделю (в соответствии с дозой 0,3 мг/кг массы тела для пациента весом около 80 кг). Сульфасалазин рекомендуется в дозе 3000 мг/сут, лефлуномид 20 мг без нагрузочной дозы.

5. Лефлуномид или сульфасалазин следует рассматривать как часть первой линии лечения у пациентов с противопоказаниями к метотрексату или если на ранней стадии развиваются нежелательные явления.

6. Различные режимы дозирования и пути введения глюкокортикостероидов (ГКС) следует рассматривать при назна-

чении или замене csDMARD; на короткие сроки (в течение 3-х месяцев) с постепенным снижением дозы и последующей отменой.

Если показана терапия bDMARD, следует прекратить прием ГКС, поскольку эта комбинированная терапия связана со многими побочными эффектами (инфекциями). Любая зависимость от ГКС в течение более 4 месяцев должна рассматриваться как «последняя неудача» соответствующего DMARD. С другой стороны, недавнее исследование GLORIA показывает, что терапия низкими дозами ГКС в течение 2 лет может быть не только эффективной, но и безопасной для пожилых пациентов, хотя долгосрочных данных все еще нет [10].

Кроме того, следует помнить, что серьезные проблемы с безопасностью ГКС (сердечно-сосудистые заболевания, инфекции, переломы костей) возникают через более чем 5 лет приема. «Кратковременное лечение ГКС» применимо к использованию препарата до 3 месяцев. «Долгосрочное лечение ГКС» применимо к использованию препарата в течение 4–6 месяцев. Любое использование ГКС более 6 месяцев следует рассматривать как «хроническое лечение кортикостероидами». Кортикостероиды рекомендуется использовать в качестве «моста» в терапии при инициации или замене csDMARD. При использовании bDMARD или tsDMARD не рекомендуется использовать ГКС. Применение csDMARD помогают избежать хронического использования ГКС. Другая проблема связана с противовоспалительной терапией. ГКС являются противовоспалительными препаратами, особенно при местном введении в сустав. При моноартикулярных или олигоартикулярных поражениях кортикостероиды можно использовать локально в сустав. При стойком полиартикулярном воспалении рекомендуется пересмотреть терапию DMARD. ГКС не следует использовать вместо эскалации для достижения таргетной терапии. Пациенты не должны полагаться на кортикостероиды для контроля активности заболевания при наличии различных DMARD.

7. Если цель лечения с помощью csDMARD первой линии не достигнута, следует рассмотреть другие csDMARD при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов.

8. Если цель лечения с помощью csDMARD первой линии не достигнута, при наличии неблагоприятных прогностических факторов, то следует добавить bDMARD или tsDMARD (ингибиторы JAK).

В 2019 г. ингибиторы JAK рассматривались на уровне bDMARD по эффективности и безопасности. Однако по данным исследования ORAL-Surveillance среди пациентов с РА старше 50 лет с сердечно-сосудистыми факторами риска наблюдалось больше серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и более высокие показатели злокачественности при приеме тофацитиниба по сравнению с ингибиторами TNF [11, 12]. Хотя аналогичные результаты не были получены в ходе долгосрочных расширенных исследований и регистров.

Пациент может принимать обоснованные решения только после того, как полностью осознает преимущества и риски ингибиторов JAK.

Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) определены факторы риска, ограничивающие прием ингибиторов JAK: возраст старше 65 лет, курение, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, тромбоэмболические события.

9. bDMARD и tsDMARD следует назначать в сочетании с csDMARD. Если пациенты не могут использовать csDMARD, предпочтительны ингибиторы интерлейкина-6 и tsDMARD. Рабочая группа EULAR рекомендует использовать метотрексат или другой csDMARD, когда планируется лечение bDMARD или ингибиторами JAK. Дозу метотрексата можно снизить до 10 мг в неделю [13,14].

10. Если bDMARD или tsDMARD дают неудачные результаты, следует рассмотреть возможность лечения с помощью другого bDMARD или tsDMARD. Если терапия одним ингибитором TNF или ингибитором IL-6 не удалась, пациенты могут принять препарат с другим механизмом действия, второй ингибитор TNF или ингибитор IL-6.

11. После прекращения использования кортикостероидов и достижения пациентом «стойкой ремиссии» в течение как минимум 6 месяцев можно рассмо-

треть возможность снижения дозы DMARD ((bDMARD / tsDMARD и/или csDMARD) [15].

Обсуждение

Таким образом, эти рекомендации могут быть применены к любому пациенту в любое время. Есть три небольших и одно большое изменение предложений. Первое небольшое изменение касается использования кортикостероидов в качестве промежуточной терапии при назначении csDMARD, таких как метотрексат. С этой целью пациентам следует объяснить, что глюкокортикостероиды являются только промежуточным лечением, и врачи, и пациенты должны обращаться к ним, чтобы соблюдать стратегию «предварительного прекращения».

Второе небольшое изменение связано с тем, что ингибиторы ИЛ-6 могут быть заменены другими ингибиторами ИЛ-6, если они недостаточно эффективны [17, 18]. Ингибитор JAK может быть эффективным после другого ингибитора JAK [19].

Третье небольшое изменение, снижение дозы DMARD у пациентов со стойкой ремиссией.

Наиболее масштабное изменение – в рекомендации №8 ингибиторы JAK размещены на один уровень с bDMARD, но только у пациентов без факторов риска (злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, тромбоэмболические события, курение, возраст старше 65 лет). Все эти оценки риска должны проводиться после консультации с пациентом.

Рабочая группа предлагает стратегию лечения «достижения цели» с циклическим переключением между bDMARD и/или tsDMARD.

Вывод: каждое обновленное руководство по РА приводит к цели лечения.

Конфликт интересов: «Нет».

Эта статья ранее не публиковалась и не рассматривается другими издателями.

Финансирование: «Нет».

Список литературы

1. Josef S Smolen, Robert B M Landewé, Sytske Anne Bergstra. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. – BMJ Journals. – Annals of the Rheumatic Diseases. – Volume 82, Issue1.
2. Food and Drug Administration USA. Initial safety trial results find increased risk of serious heart-related problems and cancer with arthritis and ulcerative colitis medicine Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib), 2021. Available: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/initial-safety-trial-results-find-increased-risk-serious-heart-related-problems-and-cancer-arthritis.
3. Fraenkel L, Bathon JM, England BR. American College of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 20212021;73:924–39.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573 pmid: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161836.
5. Molendijk M, Hazes JMW, Lubberts E From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis? RMD Open 2018;4:e000256. doi:10.1136/rmdopen-2016-000256
6. Meehan GR, Thomas R, Al Khabouri S, et al Preclinical models of arthritis for studying immunotherapy and immune tolerance. Ann Rheum Dis 2021; 80:1268–77. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220043 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed /34380700
7. Costenbader KH, DiIorio M, Chu SH, et al Circulating blood metabolite trajectories and risk of rheumatoid arthritis among military personnel in the Department of defense Biorepository. Ann Rheum Dis 2021; 80:989–96. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219682 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33753325
8. Studenic P, Aletaha D, De Wit M American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. Ann Rheum Dis 2023; 82:74–80.doi:10.1136/ard-2022-223413
9. Studenic P, Felson D, de Wit M, et al Testing different thresholds for patient global assessment in defining remission for rheumatoid arthritis: are the current ACR/EULAR Boolean criteria optimal? Ann Rheum Dis 2020;79:445–52.doi:10.1136/annrheumdis-2019-216529 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32024651
10. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, et al Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. Ann Rheum Dis 2022;81:925–36.doi:10.1136/annrheumdis-2021-221957pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35641125
11. Kremer JM, Bingham CO, Cappelli LC, et al Postapproval comparative safety study of tofacitinib and biological disease-modifying antirheumatic

drugs: 5-year results from a United States-Based rheumatoid arthritis registry. ACR Open Rheumatol 2021;3:173–84.doi:10.1002/acr2.11232pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33570260.
12. Wollenhaupt J, Lee E-B, Curtis JR, et al Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. Arthritis Res Ther 2019;21:89.doi:10.1186/s13075-019-1866-2.
13. Burmester G-R, Kivitz AJ, Kupper H, et al Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised concerto trial. Ann Rheum Dis 2015;74:1037–44. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204769 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24550168.
14. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose Weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998;41:1552–63.doi:10.1002/1529-0131(199809)41:9<1552::AID-ART5>3.0.CO;2-Wpmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751087.
15. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020; 79:685–99.doi:10.1136/annrheumdis-2019-216655 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31969328.
16. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010; 69:964–75. doi:10.1136/ard.2009. 126532 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20444750.
17. Emery P, van Hoogstraten H, Thangavelu K, et al Subcutaneous Sarilumab in patients with rheumatoid arthritis who previously received subcutaneous Sarilumab or intravenous tocilizumab: an open-label extension of a randomized clinical trial. ACR Open Rheumatol 2020;2:672–80. doi:10.1002/acr2.11188 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33164349.
18. Tony H-P, Feist E, Aries PM, et al Sarilumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to Janus kinase inhibitors or tocilizumab in regular care in Germany. Rheumatol Adv Pract 2022; 6:rkac002.doi:10.1093/rap/rkac002 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35146322.
19. Amstad A, Papagiannoulis E, Scherer A, et al Comparison of drug retention of TNF inhibitors, other biologics and JAK inhibitors in RA patients who discontinued JAK inhibitor therapy. Rheumatology 2022. doi:10.1093/rheumatology/keac285. [Epub ahead of print: 17 May 2022]. pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35579338.

УДК 615.036.8 ORCID 0000-0001-6335-7291 DOI: 10.24353/QR.2024.36.20.009

Целекоксиб при остеоартрите различной локализации

Е.П. Дёмин
ТОО «Медицинский центр «VIA MEDICAL», г. Алматы, Республика Казахстан

Для цитирования: Е.П. Демин. Целекоксиб при остеоартрите различной локализации. Ревматология Казахстана. 2024; 1: 42-49.

For citation: Dyomin E.P. Celecoxib for osteoarthritis of various localizations. Rheumatology of Kazakhstan. 2024; 1: 42-49.

Дәйексөз үшін: Демин Е.П. Әртүрлі локализацияның остеоартритіне арналған селекоксиб. Қазақстан ревматологиясы. 2024; 1: 42-49.

Аннотация: остеоартрит является самой частой формой наиболее распространенного воспалительного заболевания суставов малой интенсивности. Эффективность противовоспалительной и обезболивающей терапии пациентов с остеоартритом зависит от выбора необходимого нестероидного противовоспалительного препарата, его переносимости и безопасности, особенно у коморбидных пациентов, нередко зависит от продолжительности его применения. Целекоксиб является одним из самых безопасных в этой группе препаратов и представлен в Казахстане единственным продуктом – генерическим препаратом Целкокс (Getz Pharma), что послужило основанием для проведения исследования по оценке его эффективности у 80 пациентов с остеоартритом различной локализации (внутрь по 200 мг – 2 раза в день после еды в среднем в течение 10 дней и далее – по потребности, в зависимости от степени выраженности клинических симптомов, период наблюдения – 2 месяца). Достоверное уменьшение болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале, восстановление функциональной активности по индексу Лекена подтвердили эффективность терапии, отсутствие тяжелых нежелательных явлений показали хорошую переносимость. Полученные результаты тождественны данным других крупных исследований по целекоксибу и свидетельствуют о высокой эффективности и относительной безопасности препарата Целкокс у пациентов с остеоартритом различной локализации. Это позволяет рекомендовать Целкокс для более широкого применения у коморбидных пациентов с остеоартритом.
Ключевые слова: остеоартрит, целекоксиб, эффективность, безопасность.

Abstract: Osteoarthritis is the most common form of the most common low-intensity inflammatory joint disease. The effectiveness of anti-inflammatory and analgesic therapy in patients with osteoarthritis depends on the choice of the required non-steroidal anti-inflammatory drug, its tolerability and safety, especially in comorbid patients, and often depends on the duration of its use. Celecoxib is one of the safest drugs in this group and is represented in Kazakhstan by the only product, the generic drug Celcox (Getz Pharma), which served as the basis for conducting a study to evaluate its effectiveness in 80 patients with osteoarthritis of various localizations (200 mg orally – 2 times a day). day after meals for an average of 10 days and then – as needed, depending on the severity of clinical symptoms, observation period – 2 months). A significant reduction in pain according to the visual analog scale and restoration of functional activity according to the Lequesne index confirmed the effectiveness of therapy; the absence of severe adverse events showed good tolerability. The results obtained are identical to data from other large studies on celecoxib and indicate the high effectiveness and relative safety of the drug Celcox in patients with osteoarthritis of various locations. This allows us to recommend Celcox for wider use in comorbid patients with osteoarthritis.
Keywords: osteoarthritis, celecoxib, effectiveness, safety.

Аннотация: Остеоартрит – ең жиі кездесетін төмен қарқынды қабыну буын ауруларының ең таралған түрі. Остеоартритпен ауыратын науқастарда қабынуға қарсы және ауыруды басатын терапияның тиімділігі қажетті стероидты емес қабынуға қарсы препаратты таңдауға, оның төзімділігі мен қауіпсіздігіне, әсіресе, ауруға шалдыққан науқастарда, көбінесе оны қолдану ұзақтығына байланысты. Селекоксиб осы топтағы ең қауіпсіз препараттардың бірі болып табылады және Қазақстанда әртүрлі локализациядағы остеоартритпен ауыратын 80 пациентте оның тиімділігін бағалау үшін зерттеу жүргізуге негіз болған генериктік Celcox (Getz Pharma) препараты Қазақстанда жалғыз өніммен ұсынылған. (200 мг пероральді – тәулігіне 2 рет).тамақтан кейін күніне орта есеппен 10 күн, содан кейін – қажетіне қарай, клиникалық симптомдардың ауырлығына байланысты, бақылау мерзімі – 2 ай). Көрнекі аналогтық шкала бойынша ауырсынудың айтарлықтай төмендеуі және Лекесне индексі бойынша функционалдық белсенділікті қалпына келтіру терапияның тиімділігін растады; ауыр жағымсыз әсерлердің болмауы жақсы төзімділікті көрсетті. Алынған нәтижелер целе-

коксиб бойынша басқа ірі зерттеулердің деректерімен бірдей және әртүрлі локализацияның остеоартриті бар емделушілерде Celcox препаратының жоғары тиімділігі мен салыстырмалы қауіпсіздігін көрсетеді. Бұл бізге Celcox-ті остеоартриті бар қатар жүретін науқастарда кеңінен қолдану үшін ұсынуға мүмкіндік береді.
Түйінді сөздер: остеоартрит, селекоксиб, тиімділігі, қауіпсіздігі.

Актуальность

Остеоартрит (ОА) – самое распространенное заболевание суставов, которым страдает более 7% популяции. По данным Исследования глобального бремени болезней 2019 г. (Global Burden of Disease), в мире было зафиксировано 527 млн случаев ОА различной локализации (преимущественно коленного сустава – 60,6%) [1]. 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 – остеофитоз, (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 [2].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) были и остаются одним из центральных инструментов контроля боли, в том числе и при ОА. Центральный фармакологический эффект НПВП связан с блокадой циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) в очаге воспаления или повреждения ткани и снижением синтеза провоспалительных простагландинов (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 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 [3].

Учитывая риск осложнений, рационально в качестве препарата «первой линии» назначать целекоксиб, обладающий доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности. Способность целекоксиба 200 мг/сут быстро (в первые 7–14 дней) и значительно снижать боль, а затем в течение весьма продолжительного времени (до 24 месяцев на фоне регулярного приема) поддерживать приемлемый уровень симптомов при ОА была продемонстрирована в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) GAIT, MOVES, CONCEPT, в которых его сравнивали с «хондропротекторами» [4-6].

В 2015 г. было опубликовано принципиально важное исследование R.A. Moore и соавт. [7], представляющее собой метаанализ Кохрановского общества, оценивающий эффективность различных НПВП для купирования острой боли. Согласно полученным данным, основанным на результатах 9 исследований (n=1427), целекоксиб в дозе 400 мг обладал лучшим эффектом, чем в дозе 200 мг. Так, индекс NNT (number need to treat – число больных, которых необходимо пролечить для получения заданного отличия от плацебо) для целекоксиба 200 мг составил 4,2 (95% ДИ 3,4–5,6), для целекоксиба 400 мг – 2,4 (95% ДИ 1,9–3,2). При этом среднее время действия препарата (до необходимости повторного приема) для двух доз достигало 6,6 и 8,4 ч соответственно. Терапевтический потенциал целекоксиба подтверждают исследования, в которых он сопоставлялся с другими НПВП. Так, в недавнем метаанализе 12 РКИ (n=2350) сравнивалась эффективность целекоксиба и диклофенака при ОА [8]. Целекоксиб в большей степени снижал интенсивность боли (по визуально-аналоговой

шкале (ВАШ) – 1,44 (95% ДИ -2,27, -0,60; p <0,001). При этом, в отличие от диклофенака, целекоксиб вызывал значительно меньшее число нежелательных реакций: – 0,34 (95% ДИ 0,20–0,59; p<0,001).

При интенсивной боли следует начинать лечение с дозы 400 мг/сут. Если боль очень выраженная (≥7 по ВАШ 0–10 см), то суточную дозу 400 мг можно «подкрепить» дополнительным назначением 200 мг препарата в первый день терапии. В дальнейшем, по мере уменьшения интенсивности болевых ощущений, нужно рассмотреть возможность перехода на поддерживающую дозу целекоксиба (200 мг/сут) и использовать препарат столь долго, сколько необходимо для успешного контроля боли на фоне комплексной терапии. При использовании удвоенной дозы целекоксиба риск осложнений (в сравнении с применением дозы 200 мг/сут) не нарастает. В отношении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) это было показано в метаанализе 25 популяционных исследований, выполненном C. Varas-Lorenzo и соавт. [9]. Согласно полученным данным, риск развития инфаркта миокарда при приеме целекоксиба в низких и высоких дозах не различался: отношение шансов – 1,14 (95% ДИ 0,99–1,31) и отношение шансов – 1,24 (95% ДИ 0,99–1,57) соответственно, межгрупповое различие недостоверно (p=0,53). Оптимистичные данные получены и при использовании целекоксиба при неспецифической боли в спине (НБС) [10, 11].

Таблица 1. Эффективность и безопасность целекоксиба: уровень доказательности А (подтверждено результатами качественно выполненных двойных слепых контролируемых исследований) [13]

Патология	Примечание
Острая послеоперационная боль	В отличие от н-НПВП практически не повышает риск послеоперационного кровотечения
Острая НБС	Не уступает по эффективности н-НПВП
Острая ревматическая патология мягких тканей	Не уступает по эффективности н-НПВП
Дисменорея	Не уступает по эффективности н-НПВП
Острый подагрический артрит	Эффективен в высоких дозах (800 мг/сут)
Хроническая НБС	Превосходит по эффективности трамадол
ОА (остеоартрит)	При постоянном приеме отмечается снижение частоты обострений заболевания
РА (ревматоидный артрит)	При постоянном приеме отмечается снижение частоты обострений заболевания
АС (анкилозирующий спондилит)	Постоянный прием способен существенно замедлить прогрессирование заболевания
Безопасность по сравнению с н-НПВП	
Снижение риска образования язв и развития кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также диспепсии	Не уступает (а по данным ряда исследований, превосходит) по безопасности комбинацию н-НПВП+ингибитор протонной помпы
Снижение риска осложнений со стороны тонкой кишки (эрозии и язвы, железодефицитная анемия)	Единственный НПВП, для которого четко доказан данный эффект
Относительно низкий риск развития кардиоваскулярных осложнений	Данные серии популяционных исследований и соответствующего метаанализа

У 853 больных ОА из разных стран эффективность лечения оценивали по среднему числу обострений заболевания за 1 месяц наблюдения. Полученные данные определенно подтвердили преимущество постоянного приема целекоксиба. Если в группе больных, использовавших этот препарат «по требованию», обострения возникали практически каждый месяц (0,93 эпизода/месяц), то у принимавших его постоянно – почти в 2 раза реже (0,54; p<0,001) [12]. Основные области успешного применения целекоксиба и проявления его безопасности, по сравнению с н-НПВП, представлены в табл. 1.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения целекоксиба (Целкокс, Getz Pharma) у пациентов с ОА различной локализации, используя пероральный путь доставки при краткосрочной терапии.

Задачи исследования: определить влияние Целкокс на болевые проявления и функциональную активность суставов у пациентов с ОА за обязательный 10-дневный курс терапии (у некоторых лиц за более продолжительный срок (до 2 месяцев наблюдения), ее переносимость и безопасность. Дать рекомендации по применению Целкокс при ОА коленных (ОА КС),

тазобедренных суставов (ОА ТБС), генерализованного ОА (ГенОА), НБС по использованным схемам терапии.

Материал и методы

Наблюдательное исследование было проведено с помощью ретроспективного анализа и сравнения данных пациентов с воспалительно-дегенеративным ОА КС, ОА ТБС, ГенОА, НБС диагностированным клинически и рентгенологически. В исследование были включены 80 пациентов (мужчин 26, женщин 54). Диагноз ОА устанавливался на основе анамнеза, рентгенологических изменений и физикального обследования. Всем пациентам была проведена рентгенография соответствующих суставов во фронтальной, задней и боковой проекциях. В наблюдение были включены больные с ОА, диагностированным 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 IV по классификации Келлгрена-Лоуренса. Пациенты принимали Целкокс внутрь по 200 мг 2 раза в день после еды на протяжении как минимум 10 дней (обязательный курс), некоторые из них продолжили прием до 30 дней («по потребности») при общем периоде наблюдения до 2 месяцев. Проводили ежедневные занятия лечебной физкультуры по 30 минут, включая упражнения и растяжку для улучшения объема движений в пораженном суставе. Клиническая оценка состояния пациентов проводилась до лечения, через 10 дней – после основного курса терапии, и через 2 месяца, т. е. в трех контрольных точках (исходный статус, через 10 дней и финальный через 2 месяца). Выраженность боли определяли по 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 [14]. Основные параметры исходного клинического статуса пациентов представлены в табл. 2

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов, взятых в исследование (n = 80)

Показатель	Значение
Пол, n (%): женщины/мужчины	54/26 (67,5/32,5)
Возраст, годы, M±m	57,8±4,3
Индекс массы тела, кг/м^2, M±m	29,3±2,5
Диагноз, n (%): ОА КС ОА ТБС ГенОА НБС	 33 (41,3) 18 (22,5) 15 (18,7) 14 (17,5)
Длительность болезни, годы, M±m	5,8±1,9
Рентгенологическая стадия ОА КС и ТБС, %: I II III IV	 15,7 56,8 23,5 4,0
Боль по ВАШ (исходная), балл M±m	6,5±1,3
Индекс Лекена (исходный), балл M±m	8,3±1,2
Коморбидность, n (%): язвенный анамнез диспепсия ГЭРБ АГ ХБП СД	 7 (8,8) 11 (13,8) 6 (7,5) 45 (56,3) 8 (10,0) 23 (28,8)
После эндопротезирования КС или ТБ, n (%)	3 (3,8)

ОА КС – остеоартрит коленных суставов, ОА ТБС – остеоартрит тазобедренных суставов, ГенОА – генерализованный остеоартрит, НБС – неспецифическая боль в спине, ВАШ – визуально-аналоговая шкала, ГЭРБ – гастро-эзофагеально-рефлюксная болезнь, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет

Основные результаты и обсуждение

По сравнению с результатами до лечения отмечено значительное улучшение показателей ВАШ (снижение на 33,8%), индекса Лекена (боль, физическая активность, ощущение скованности, уменьшение в целом на 50,6%) как через 10 дней после обязательного курса лечения, так и через 2 месяца наблюдения ($p<0,001$).

Прироста числа пациентов с АГ и гипергликемией не выявлено, а нежелательные явления (НЯ) возникли всего у 11 (13,8%) пациентов, в том числе – диспепсия у 7 (8,8%), головная боль и головокружение – у 1 (1,3%), отеки ног –

у 2 (2,5%), кожная аллергическая реакция – у 1 (1,3%) (табл. 3).

Все НЯ были нивелированы при амбулаторном лечении: при диспепсии помогли ингибиторы протонной помпы, прокинетики и антациды; при повышении АД усиливали антигипертензивную терапию; при аллергических реакциях – антигистаминные препараты. Случаев, потребовавших госпитализации для проведения специального лечения, не было.

Целекоксиб обладает многоплановым действием на развитие воспалительной реакции и способен снижать пролиферативную активность многих клеток, участвующих в дегенеративных и остеодеструктивных процессах [15]. Целекоксиб влияет на экспрессию гена ЦОГ-2 и матричной ПГЕ2-синтетазы. Кроме того, он подавляет внутриклеточные сигнальные пути (в частности, связанные с NF-kB и белками-регуляторами STAT), препятствуя продукции интерлейкина 1α, 6 и фактора некроза опухоли α, а также индуцируемой формы NO-синтетазы, матриксных металлопротеиназ и фосфолипазы А2. Важным аспектом фармакологического действия целекоксиба может быть влияние на рецепторы ПГЕ2 – ЕР1-4. Целекоксиб способен подавлять активность факторов роста (в частности, сосудистого эндотелиального фактора роста), замедляя развитие неоангиогенеза. Вместе с тем целекоксиб блокирует эффекты костных морфогенетических белков (BMP), подавляя активацию остеобластов, препятствуя гетеротопической оссификации и останавливая формирование остеофитов [16-21].

Таблица 3. Динамика клинических показателей пациентов за 2 месяца терапии целекоксибом по сравнению с исходным уровнем (n= 80)

Показатель	Значение
Индекс Лекена (финальный), балл M±m	4,2±1,5
Уменьшение индекса Лекена, %, M±m	50,6±3,6
Боль по ВАШ (финальная), балл M±m	2,2±1,3
Уменьшение боли по ВАШ, %, M±m	33,8±3,2
Уменьшение боли по ВАШ, n (%): при движении в покое ночью	 68 (85) 46 (57,5) 14 (17,5)
Улучшение функции, n (%)	56 (70,0)
Курсовой прием / «по требованию», n (%): 10–14 дней 15–21 день 22–28 дней ≥30 дней	 49 (61,3) 13 (16,3) 8 (10,0) 10 (12,5)
Появившиеся НЯ, n (%): диспепсия головная боль и головокружение отеки кожная аллергическая реакция	 7 (8,8) 1 (1,3) 2 (2,5) 1 (1,3)

Показательны результаты 12-недельного международного исследования SUCCESS-I, в котором сопоставлялись эффективность и безопасность целекоксиба 200 и 400 мг/сут, напроксена 1000 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут у 13 274 больных ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей. Было показано, что в целом анальгетическое действие целекоксиба в дозе как 200 мг, так и 400 мг не отличалось от такового препаратов сравнения. Различия в эффективности колебались в широких пределах в зависимости от страны-участницы: от -2,65 до 4,15 мм для целекоксиба 200 мг и от -4,82 до 3,19 мм для целекоксиба 400 мг [22].

Целекоксиб зарекомендовал себя как представитель группы НПВП с минимальным риском развития НЯ со стороны ЖКТ и ССС. Низкий уровень опасных осложнений со стороны ЖКТ (язв, кровотечений, перфораций и анемии, связанной с НПВП-энтеропатией) при использовании целекоксиба подтверждается метаанализом 52 РКИ (n=51 048). Согласно полученным данным, суммарная частота осложнений со стороны ЖКТ составила при использовании целекоксиба 0,3, плацебо – 0,3, на фоне приема неселективных НПВП – 0,9 на 100 пациенто-лет (p=0,0004) [23]. Число серьезных НЯ у получавших целекоксиб и плацебо не различалось.

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 [24]. Целекоксиб характеризуется также относительно низким риском развития опасных кардиоваскулярных событий. Доказательством этого служит метаанализ 21 РКИ (n=61979), в которых оценивалась частота осложнений

со стороны ССС при использовании целекоксиба в дозе 200–400 мг в сравнении с другими НПВП. Было показано, что кардиоваскулярная летальность от этих НЯ при лечении целекоксибом была ниже на 25%, чем при назначении неселективных НПВП: отношение шансов – 0,75 (95% ДИ 0,57–0,99) [25].

Хорошая переносимость и низкий риск осложнений со стороны ЖКТ и ССС позволяют успешно применять целекоксиб в течение длительного времени (при необходимости), не опасаясь развития лекарственных осложнений [26]. Целекоксиб признан надежным и безопасным средством для длительного контроля умеренно выраженной боли и воспаления при ОА. При длительном применении препарат превосходит по эффективности максимальные дозы парацетамола; в отличие от медленно действующих противовоспалительных базисных средств (глюкозамин, хондроитин, их комбинация) действует гораздо быстрее и удобен в использовании. При этом он не уступает по эффективности средним дозам диклофенака и эторикоксиба и высоким (максимальным терапевтическим) дозам напроксена и ибупрофена. Целекоксиб 200 мг по праву является **препаратом выбора для длительного лечения ОА** у лиц пожилого возраста, имеющих множественные коморбидные заболевания [27].

Выводы

1. Целкокс – высокоселективный-НПВП – генерический целекоксиб можно применять как при острой боли, так и для продолжительного лечения хронических ревматических заболеваний, включая ОА различной локализации (коленные, тазобедренные суставы, генерализованная форма и неспецифическая боль в спине, ассоциированная с фасеточным ОА).
2. Целкокс в дозе 200 мг 2 раза в день после еды (400 мг/сут) достоверно уменьшает боль (по ВАШ на 33,8%), увеличивает подвижность суставов (по индексу Лекена – улучшение в среднем на 50,6%) при краткосрочном приеме (от 10 дней и далее «по потребности» до 30 дней) у пациентов с ОА.
3. Целкокс хорошо переносится, в том числе пациентами с ОА и высокой коморбидностью, нежелательные реакции отмечены лишь у 13,8% пациентов (диспепсия, головокружение, отеки и кожная аллергия) без тяжелых случаев, потребовавших госпитализации и проведения специального лечения и без вынужденной отмены препарата.

Заключение. При краткосрочном минимальном 10-дневном курсе и до 30 дней терапии («по требованию») препаратом Целкокс (Getz Pharma) у пациентов с ОА различной локализации в средней терапевтической дозе по 200 мг 2 раза в сутки доказаны высокая эффективность по степени уменьшения боли и улучшению функциональной активности (ВАШ, индекс Лекена), в том числе у лиц с высокой коморбидностью, хорошая переносимость без явлений, потребовавших либо отмену препарата, либо серьезную специфическую коррекцию. Целкокс может быть рекомендован для более широкого применения в клинической практике у пациентов с различными локализацией и фенотипами ОА как эффективный и безопасный противовоспалительный, обезболивающий препарат.

Заявление о конфликте интересов. Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Getz Pharma». Препарат Целкокс приобретался пациентами самостоятельно в аптечной розничной сети по назначению автора исследования. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор статьи непосредственно проводил исследование и несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Список литературы

1. Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2023 Aug 24:101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836.
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. doi: 10.1016/S0140-6736 (20)32340-0.
3. Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту. // Современная ревматология. 2020;14(2):123–130. [Taskina EA, Kashevarova NG, Alekseeva LI. The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in modern recommendations for osteoarthritis. // Modern rheumatology. 2020;14(2):123–130. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-123-130 (In Russ.)]
4. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006 Feb 23;354(8):795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
5. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann Rheum Dis. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis2014-206792.
6. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). Ann Rheum Dis. 2017 Sep;76(9):1537-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
7. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults – an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 28;2015(9):CD008659. doi: 10.1002/14651858.CD008659.pub3.
8. Huang H, Luo M, Liang H, et al. Metaanalysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. Pain Med. 2021 Feb 23;22(2): 352-362. doi: 10.1093/pm/pnaa230.
9. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013 Jun;22(6):559-70. doi: 10.1002/pds.3437.
10. Каратеев АЕ, Лила АМ. Дифференцированный подход к лечению скелетно-мышечной боли: более высокие дозы анальгетиков обеспечивают лучший эффект. Краткий описательный обзор. Современная ревматология. 2023;17(6):115–121. [Karateev AE, Lila AM. Differentiated approach to the treatment of musculoskeletal pain: higher doses of analgesics provide a better effect. A brief narrative review. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(6):115–121. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-115-121. (In Russ.)]
11. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Лила АМ, Ананьев АН, Ананьева ЛВ, Бондарев АВ, Бондарева АА, Буканбаева АР, Ворстер СВ, Гаджиева СА, Данилов ДГ, Елисеев РИ, Забелин ИС, Игнатенко МЮ, Иткина ИВ, Колесников АЕ, Коноплянская МЮ, Красноярова ЮГ, Кукушкин СИ, Лила ВА, Макарьева ОВ, Мягких ВС, Нельговская ИВ, Очередько НВ, Панов РА, Поляков ИА, Прозоров АС, Рубина СС, Рябочкина МЭ, Тахаев МА, Токарева ЕР, Толбина ТВ, Фоминых МИ, Царев ВВ, Шарипова ЕИ, Шевень МВ, Щербаков ГИ, Янченкова СА. Эффективность и безопасность комбинированного применения целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамина и хондроитина для контроля скелетно-мышечной боли, связанной с остеоартритом и неспецифической болью в спине. Современная ревматология. 2023;17(5):97–106. [Karateev AE, Polishchuk EYu, Lila AM, Ananyev AN, Ananyeva LV, Bondarev AV, Bondareva AA, Bukanbaeva AR, Vorster SV, Gadzhieva SA, Danilov DG, Eliseev RI, Zabelin IS, Ignatenko MYu, Itkina IV, Kolesnikov AE, Konoplyanskaya MYu, Krasnoyarova YuG, Kukushkin SI, Lila VA, Makareva OV, Myagkikh VS, Nelgovskaya IV, Ocheredko NV, Panov RA, Polyakov IA, Prozorov AS, Rubina SS, Ryabochkina ME, Takhaev MA, Tokareva ER, Tolbina TV, Fominykh MI, Tsarev VV, Sharipova EI, Sheven MV, Shcherbakov GI, Yanchenkova SA. Efficacy and safety of the combined use of celecoxib, diacerein and a combination of glucosamine and chondroitin for the control of musculoskeletal pain associated with osteoarthritis and nonspecific back pain. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(5):97–106. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-97-106. (In Russ.)]
12. Strand V, Simon L, Dougados M et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. J Rheumatol. 2011;38(12):2625–34. doi:http://dx.doi.org/10.3899%2Fjrheum.110636.
13. Каратеев АЕ. Целекоксиб: оценка эффективности и безопасности во втором десятилетии XXI века. Современная ревматология. 2013;(4):54–61. [Karateev AE. Celecoxib: evaluation of its efficacy and safety in the second decade of the XXI st century. Modern Rheumatology Journal. 2013;(4):54–61. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2439. (In Russ.)]
14. https://medsoftpro.ru/kalkulyatory/leken-index.htm
15. Zweers MC, de Boer TN, van Roon J, et al. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2011;13(5):239. doi: 10.1186/ar3437. Epub 2011 Sep 21.
16. Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, Moreno-Rubio J, et al. Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of patients

with osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2008 Dec;16(12):1484-93. doi: 10.1016/j.joca.2008.04.022.Epub 2008 Jun 10.
17. Wang G, Li J, Zhang L, et al. Celecoxib induced apoptosis against different breast cancer cell lines by down-regulated NF-κB pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2017 Aug 26;490(3):969-976. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.148. Epub 2017 Jun 27.
18. Zuo C, Hong Y, Qiu X, et al. Celecoxib suppresses proliferation and metastasis of pancreatic cancer cells by down-regulating STAT3 / NF-κB and L1CAM activities. Pancreatology. 2018 Apr;18(3):328-333. doi: 10.1016/j.pan.2018.02.006. Epub 2018 Feb 15.
19. Matsuyama A, Higashi S, Tanizaki S, et al. Celecoxib inhibits osteoblast differentiation independent of cyclooxygenase activity. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2018 Jan;45(1):75-83. doi: 10.1111/1440-1681.12846. Epub 2017 Sep 20.
20. Chan PC, Hsiao FC, Chang HM, et al. Importance of adipocyte cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2-prostaglandin E receptor 3 signaling in the development of obesityinduced adipose tissue inflammation and insulin resistance. FASEB J. 2016 Jun;30(6):2282-97. doi: 10.1096/fj.201500127. Epub 2016 Mar 1.
21. Ilhan N, Gungor H, Gul HF, Eroksuz H.Expression of Endoglin and Vascular Endothelial Growth Factor as Prognostic Markers in Experimental Colorectal Cancer. Anticancer Res. 2016 Aug;36(8):3953-9. PMID: 27466499
22. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. Am J Med. 2006 Mar;119(3):255-66. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.054.
23. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: metaanalysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. Arthritis Res Ther. 2013 Jan 8; 15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.
24. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):48–52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international recommendations. // Medical review. 2019;11(II):48–5. https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyh_meghdunarodnyh_rekomendaciy/ (In Russ.)]
25. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2021 Dec 21;16(12):e0261239. doi: 10.1371/journal.pone.0261239.
26. Каратеев АЕ. Целекоксиб: оценка эффективности и безопасности во втором десятилетии XXI века. Современная ревматология. 2013;(4):54–61. [Karateev AE. Celecoxib: evaluation of its efficacy and safety in the second decade of the XXI st century. Modern Rheumatology Journal. 2013;(4):54–61. doi: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2439. (In Russ.)]
27. Каратеев АЕ. Насколько эффективна «средняя терапевтическая доза» нестероидного противовоспалительного препарата при остеоартрите? Современная ревматология. 2019;13(1):108–113. Karateev AE. How effective is the average therapeutic dose of a nonsteroidal anti-inflammatory drug in osteoarthritis? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2019;13(1):108–113. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-108-113. (In Russ.)].

УДК 616.71-007.1

DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.010

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей (обзор литературы и анализ клинического случая)

Для цитирования: М.К. Асылбекова, М.К. Кадиржанова, К.С. Зияшева, А.Н. Ахмамбетова, Н.Б. Шайзат. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия у детей (обзор литературы и анализ клинического случая). Ревматология Казахстана. 2024;1: 50-57.

М.К. Асылбекова, М.К. Кадиржанова, К.С. Зияшева, А.Н. Ахмамбетова, Н.Б. Шайзат
Корпоративный фонд «University Medical Center» Национальный научный центр материнства и детства, клинико-академический департамент педиатрии, программа ревматологии, г. Астана, Республика Казахстан

Аннотация: Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ) – это редкое нарушение остеогенеза, которое обусловлено мутацией в гене, проявляющаяся кальцификацией и окостенением мышц, сухожилий, связок, фасций и подкожных тканей в результате агрессивной пролиферации фибробластов. ПОФ вызван мутацией гена (ACVR1) в пути костного морфогенетического белка (BMP), который важен при формировании скелета у эмбриона и восстановлении скелета после рождения. Пациенты с ПОФ имеют деформированные большие пальцы ног, присутствующие при рождении (врожденные). Могут возникнуть и другие скелетные пороки развития. В данной статье представлен клинический случай пациента с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией. Описано течение заболевания, клиническая картина, исходы хирургических вмешательств.

Ключевые слова: прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, пороки развития кистей и стоп, врожденная клинодактилия, орфанные заболевания.

Сведения об авторах:
М.К. Асылбекова, заведующая программой ревматологии КАД Педиатрии, Национальный научный центр материнства и детства, Корпоративный фонд «University Medical Center», врач высшей категории, г. Астана, Республика Казахстан, ул. Туран, 32, e-mail: maykesh@mail.ru Моб. тел.: 87019993762
М.К. Кадиржанова, резидент-ревматолог Корпоративный фонд «University Medical Center», г. Астана, Республика Казахстан, ул. Туран, 32, e-mail: mira.kadirzhanova@gmail.com Моб. тел.: 87014517346
К.С. Зияшева, резидент-ревматолог Корпоративный фонд «University Medical Center», г. Астана, Республика Казахстан, ул. Туран, 32, e-mail: kamilya.ziyasheva@mail.ru Моб. тел.: 87075598099
А.Н. Ахмамбетова, резидент-ревматолог Корпоративный фонд «University Medical Center», г. Астана, Республика Казахстан, ул. Туран, 32, e-mail: aizad.a@mail.ru Моб. тел.: 87014361409
Н.Б. Шайзат резидент-ревматолог Корпоративный фонд «University Medical Center», г. Астана, Республика Казахстан, ул. Туран, 32, e-mail: shaizat1997@mail.ru Моб.тел.: 87477296784

Progressive fibrodysplasia ossificans in children (literature review and analysis of 4 clinical cases)

M.K. Asylbekova, M.K. Kadirzhanova, K.S. Ziyasheva, A.N. Akhmambetova, N.B. Shaizat
KF «UMC» National Scientific Center for Maternity and Childhood, KAD Pediatrics, Rheumatology Program

Abstract: Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is a rare disorder of osteogenesis, which is caused by a mutation in the gene, manifested by calcification and ossification of muscles, tendons, ligaments, fascia, and subcutaneous tissues as a result of the aggressive proliferation of fibroblasts. POF is caused by a gene mutation (ACVR1) in the bone morphogenetic protein (BMP) pathway, which is important in skeletal formation in the embryo and skeletal repair after birth. Patients with POF have deformed big toes present at birth (congenital). Other skeletal malformations may also occur. This article presents a clinical case of a patient with progressive fibrodysplasia ossificans. The course of the disease, clinical picture, and outcomes of surgical interventions are described.

Keywords: Progressive fibrodysplasia ossificans, malformations of the hands and feet, congenital clinodactyly, orphan diseases.

Балалардағы үдемелі оссификациялаушы фибродисплазия (әдебиеттерге шолу және клиникалық жағдайды талдау)

Аннотация: Үдемелі оссификациялаушы фибродисплазия (FOP) остеогенездің сирек кездесетін ақауы, ол геннің мутациясынан туындайды, фибробласттардың агрессивті пролиферациясы салдарынан бұлшықеттердің, сіңірлердің, байламалардың, фасциялар және тері асты тканьдерінің кальцификациясы және сүйектенуі арқылы көрінеді. Үдемелі оссификациялаушы фибродисплазия сүйек морфогенетикалық ақуыз жолындағы гендік мутациядан (ACVR1) туындайды, бұл ген эмбрион қаңқасының қалыптасуында және туылғаннан кейін қаңқаның қалпына келуінде маңызыд рөл атқарады. Үдемелі оссификациялаушы дисплазиясы бар науқастарда I аяқ саусақтарында туа біткен ақау болады. Басқа да туа біткен қаңқалық даму ақаулары пайда болуы мүмкін. Бұл мақалада үдемелі оссификациялаушы фибродисплазиясы бар науқастың клиникалық жағдайы көрсетілген. Аурудың ағымы, клиникалық көріністері, хирургиялық араласулардың нәтижелері суреттелген.

Кілт сөздер: Үдемелі оссификациялаушы фибродисплазия, қолдар мен аяқтардың даму ақаулары, туа біткен клинодактилия, орфандық аурулар.

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (ПОФ) – тяжелое наследственное заболевание соединительной ткани, приводящее к инвалидности и характеризующееся врожденными пороками развития больших пальцев ног и прогрессирующей гетеротопической оссификацией, при которой формируется качественно нормальная кость в характерных внескелетных участках. Распространенность во всем мире составляет примерно 1/ 2 000 000. К ПОФ не существует этнической, расовой, половой или географической предрасположенности. Дети с ПОФ при рождении выглядят нормальными, за исключением врожденных пороков развития больших пальцев ног [1].

Первые случаи ПОФ были описаны G. Patin в 1692 г. и J. Freke в 1736 г. [2]. В Республике Казахстан зарегистрировано 4 случая ПОФ пациентов педиатрического возраста.

В качестве синонимов ПОФ используют такие наименования болезни, как «прогрессирующий оссифицирующий миозит», «болезнь каменного человека», «параоссальная гетеротопическая оссификация» и «болезнь Мюнхеймера». Основная цель перечисленных наименований – указать на прогрессирующее превращение мышечной ткани в костную [3].

Этиопатогенез

Было обнаружено, что у всех пациентов с ФОП, зарегистрированных на сегодняшний день, имеются гетерозиготные мутации усиления функции в гене ACVR1, расположенном на хромосоме 2 (2q23-24). ACVR1 кодирует рецептор костного морфогенетического белка (BMP) типа 1, также известный как рецептор активина А типа 1 [4]. Мутация индуцирует гиперактивность ALK2 в ответ на лиганды костного морфогенетического белка (BMP), а также конститутивную активность в отсутствие лигандов [5]. У большинства пациентов с классическим фенотипом ПОФ прогрессирующей гетеротопической оссификации (ГО) и пороком развития большого пальца стопы наблюдается одна и та же гетерозиготная мутация в гене *ACVR1/ALK2* (c.617G>A; R206H); эта мутация выявляется более чем у 97% больных. Совсем недавно были идентифицированы другие патогенные варианты гена *ACVR1/ALK2*, все они локализованы в богатом глицином-серином (GS) домене или в протеинкиназном домене [6]. ПОФ возникает также и в результате патогенного варианта в гене ACVR1/ALK2, по причине чего происходит замена гистидина на аргинин в кодоне 206 [7]. Нарушение регуляции сигнального пути BMP ответственно за модификацию остеохондрогенеза, который представляет собой ключевую точку скелетно-мышечного фенотипа ПОФ [8].

Хотя большинство случаев ФОП являются спорадическими (ненаследственные мутации), в небольшом количестве наследственных случаев ФОП наблюдается зародышевая передача по аутосомно-доминантному типу [9]. Ген может наследоваться как по материнской, так и по отцовской линии; отмечается материнский мозаицизм. Во всем мире описано менее 10 семей с отягощенной наследственностью по ПОФ, где от заболевания страдали не только дети, но и внуки [3].

Различают три стадии развития окостенения (Мюнхмайер и Николадони) [10]:

I стадия инфильтрации – разрастание молодой дегенеративной ткани и вторичные дегенеративные изменения в мышцах. Рентгенологически эти изменения не определяются, а гистологическое исследование выявляет воспалительные изменения в межмышечной соединительной ткани с ее отеком, круглоклеточной инфильтрацией и появлением кистоподобных образований.

II стадия фиброзной индурации соединительной ткани – ее рубцевание с вторичной атрофией мышечной ткани. Рентгенологически обнаруживаются «нежные» тени типа костной мозоли.

III стадия окостенения – образование костной ткани в местах поражения мягких тканей, что отчетливо проявляется на рентгенограммах интенсивными тенями. Следует заметить, что все стадии могут определяться одновременно в разных отделах скелета. Патоморфологическая картина свидетельствует, что по своему строению вновь образованная кость ничем не отличается от нормальной. Очаги костной ткани постепенно увеличиваются, слива-

ются между собой, принимая ветвистую форму с губчатым веществом в глубине и компактным в поверхностных отделах кости. В более старых костных образованиях среди балок появляется костный мозг [10].

По мере окостенения характерна плетеная кость с заметной выстилкой из остеобластических клеток. Гетеротопическая оссификация хорошо очерчена, окружена фиброзной псевдокапсулой, часто с толстостенными кровеносными сосудами. Более зрелые поражения напоминают нативные костные элементы, включая утолщенные трабекулы пластинчатой кости с центральным жировым мозгом и сосудистыми пространствами, напоминающими синусоиды костного мозга. На периферических участках зрелой ГО может наблюдаться компактная костная ткань, напоминающая нативную кортикальную кость, иногда включая гистологические особенности, напоминающие гаверсовы системы и каналы Фолькмана [11].

В некоторых аспектах (например, образование скелетогенного островка с последующим формированием органической матрицы костной ткани и кальцификацией межклеточного вещества) гетеротопическое образование кости при ПОФ похоже на образование кости во время эмбрионального остеогенеза или регенерации кости при переломах в постнатальном периоде жизни. Вместе с тем при эмбриональной индукции остеогенеза отсутствуют признаки воспаления, а в очагах остеогенеза при переломах – лимфоцитарные воспалительные клетки [12].

Клиническая картина ПОФ

ПОФ, как правило, сопровождается врожденными патологиями и скелетными аномалиями: клинодактилией первого пальца стопы и анкилозом первого межфалангового сустава (этот признак отмечается в 95% случаев заболевания), адактилией, дисплазией метафизов, короткими фалангами, синостозом шейных позвонков, синостозом реберно-позвоночных сочленений, остеохондромами в проксимальной области большеберцовых костей, короткими широкими шейками плечевой кости, редкими волосами и т.д. [10]. Начало эпизодических обострений, характеризуются болезненными отеками мягких тканей с местной воспалительной реакцией, обычно начинается в первое десятилетие жизни [13]. Эти обострения возникают спонтанно или могут быть спровоцированы травмой мягких тканей, внутримышечными инъекциями, вирусной инфекцией, мышечным растяжением, мышечной усталостью или падениями. [14].

ПОФ обычно прогрессирует краниально-каудально и аксиально-аппендикулярно, особенно у подростков и молодых людей. Серьезным осложнением ПОФ является торакальная недостаточность, возникающая из-за аномального роста костей, ограничивающего расширение грудной клетки и легких, тем самым ускоряя респираторные проблемы. Более того, хотя ухудшение функции легких затрагивает более трети пациентов в позднем подростковом возрасте, все люди с ПОФ неизменно сталкиваются с легочными осложнениями по мере приближения заболевания к терминальной стадии [13]. ПОФ часто проявляет свое влияние на шейный отдел позвоночника на ранней стадии. Это поражение начинается с локализованных обострений и ригидности шеи, которые могут прогрессировать до костного анкилоза, серьезно ограничивая движения шеи. ПОФ может поражать различные суставы тела непредсказуемым образом, часто в результате чего пациенты становятся прикованными к инвалидной коляске в подростковом или начале двадцатилетнего возраста [13]. Кроме того, примерно в 50% случаев ПОФ наблюдается кондуктивная потеря слуха, которая имеет тенденцию постепенно ухудшаться с течением времени [15].

Оссификаты могут образовываться почти во всех тканях и органах тела человека: в рубцово-измененной коже, скелетной мускулатуре, сухожилиях, жировой клетчатке, связках и суставной капсуле [11]. Диафрагма, язык, глазодвигательные мышцы, а также миокард и гладкая мускулатура не участвуют в гетеротопической оссификации при ПОФ [16].

Лабораторно-инструментальная диагностика ПОФ

Для клинического подозрения на ПОФ в раннем возрасте основанием должна являться деформация больших пальцев ног. Рутинные общеклинические и биохимические исследования не способствуют

постановке диагноза и показатели могут находиться в пределах нормы. Рентгенография и Компьютерная томография (КТ) сканирование может подтвердить более тонкие аномалии больших пальцев ног и наличие новых оссификатов. Биопсия мягких тканей может спровоцировать более выраженный рост оссификатов, поэтому ее следует избегать [3, 17].

На сегодняшний день золотым стандартом диагностики ФОП является использование секвенирования ДНК для выявления основных мутаций в гене ACVR1 [13].

Медикаментозная терапия ПОФ

В настоящее лечение ПОФ преимущественно направлено на профилактические мероприятия, в том числе предотвращение обострений, обучение и консультирование пациентов, улучшение качества жизни [18]. Основной подход к лечению – избегать мышечных повреждений или травм. Операция по удалению оссификаций часто приводит к рецидивам и росту. Фиксация неэффективна при пороках развития позвоночника, но ограничение активности может помочь уменьшить травму.[15].

До недавнего времени лечение было основано на известном механизме действия препарата в связи с предполагаемым патогенезом ПОФ. На основе экспериментального или неофициального опыта применения препараты были разделены на 3 категории [17].

Класс I: Лекарства, которые широко используются для контроля симптомов острых обострений ПОФ (отек и боль): кратковременное применение высоких доз кортикостероидов и применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВП) и ингибиторы ЦОГ-2.

Класс II: Лекарства, теоретически применимые к различным аспектам ПОФ, одобрены для лечения других расстройств и имеют ограниченные и хорошо описанные эффекты. Примеры: лейкотриен ингибиторы, стабилизаторы тучных клеток, бисфосфонаты (памидронат; золедронат) и специфические ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб).

Класс III: Исследуемые новые лекарства. Несколько препаратов проходят клинические испытания, чтобы определить, эффективны ли они в снижении гетеротопического костеобразования у пациентов с ПОФ: селективные ингибиторы сигнальной трансдукции ACVR1/ALK2, моноклональные антитела, нацеленные на активин А или ALK2, и агонисты гамма-рецепторов ретиноевой кислоты [17].

Также был показан явный положительный эффект анти-IL1-агентов препаратами анакинрой и канакинумабом, что приводило к значительному снижению частоты пароксизмов: заметное снижение частоты обострений, практически полное отсутствие появления новых образований и относительно меньших и более мягких уплотнений во время обострений [19].

Антагонист лейкотриеновых рецепторов – монтелукаст, ингибирует активацию тучных клеток и блокирует медиаторы воспаления и также использовался у некоторых наших пациентов. Он рекомендуется в качестве препарата класса II при лечении ФОП, обычно хорошо переносится, но может быть связан с изменениями поведения и настроения, включая риск суицидальных мыслей [20].

Благодаря дальнейшим исследованиям и более глубокому пониманию основного молекулярного патомеханизма ФОП разрабатываются таргетные препараты и продолжаются клинические испытания для поиска окончательного лечения [20]. В частности, пероральный селективный агонист γ-рецептора ретиноевой кислоты (RARγ), Паловаротен, является первым препаратом, одобренным для лечения ФОП в Канаде и в США [18]. В клинических исследованиях фазы 2 было продемонстрировано, что он способен уменьшать объем гетеротопических оссификаций при обострениях на 70% по сравнению с плацебо [20]. Препарат Рапамицин, бактериальный токсин ингибитор mTOR, также известный как сиролимус, на животных моделях ФОП показал замедление гетеротопической оссификации [2].

Еще одним многообещающим средством является моноклональное антитело Гаретосмаб к лиганду рецептора ACVR1/ALK2, которое, как было показано, уменьшает обострения на 50% по сравнению с плацебо [20].

Хирургическое лечение ФОП обычно не рекомендуется, поскольку это может привести к дополнительному распространению гетеротопических поражений [11].

Исследование новых терапевтических целей для ФОП обещает изменить болезнь, улучшить управление симптомами, адаптировать подходы к лечению, уменьшить побочные эффекты и расширить наши знания о биологии кости. Эти потенциальные преимущества дают надежду людям, живущим с тяжелым состоянием ФОП, предоставляя возможности для расширенного лечения симптомов, точного и персонализированного лечения, а также минимизации побочных эффектов [15].

Клинический пример

Под наблюдением ревматологов Национального научного центра материнства и детства КФ UMC находятся 4 пациента детского возраста – 3 мальчика и 1 девочка (17 лет, 15 лет, 4 месяца и 8 лет соответственно). На клинический разбор представляется случай пациентки И., девочка, 8 лет. Родители пациентки И. обратились к ревматологам в возрасте ребенка 1 год и 5 мес. после длительных обследований.

На момент поступления пациентка обследована клинически, лабораторно, рентгенологически, проведено хирургическое вмешательство «Открытая инциозная биопсия образования мягких тканей надлопаточной области слева».

К моменту обращения имелись нарушения в виде пальпируемых образований по задней поверхности шеи с распространением на надлопаточные области с обеих сторон, по задней поверхности спины, ограничение амплитуды движений в шейной области, нарушение осанки (рис. 1). При осмотре выявлена клинодактилия (рис. 2).

При сборе анамнеза появление оссификатов связывается с падением с высоты собственного роста в возрасте 1 год 3 мес., после чего появилось ограничение движений в шейной области. В обследовании осмотрена нейрохирургом, патология позвоночника исключена. В динамике мама пациентки отмечает опухолевидное образование в области шеи и спины с постепенным увеличением в размере. Проведена открытая инциозная биопсия образования мягких тканей надлопаточной области, что привело к ухудшению ортопедического статуса, увеличению в размере образований с переходом на переднюю брюшную стенку.

В анамнезе жизни, со слов мамы беременность протекала на фоне прерывания беременности, роды оперативные в сроке 39–40 недель. Наследственный анамнез не отягощен. До появления первых симптомов болезни росла и развивалась по возрасту.

При объективном осмотре у пациента амимичное выражение лица, неправильная форма черепа, визуально короткая шея, ограничение движений в шейном отделе позвоночника, множественные образования по задней поверхности шеи и спи-



Рисунок. 1**. Очаги ГО по задней поверхности шеи с распространением на надлопаточные области с обеих сторон, по задней поверхности спины у пациентки И.**



Рисунок. 2. **Пороки развития 1 пальцев стопы у пациентки И. Клинодактилия**



Рисунок. 3. **Очаги ГО в области локтевого сустава у пациентки И.**

Транскрипт: *NM_001105.4*

ДНК	Фамилия, И.О.	экзон 6 ген ACVR1
106.1	Игнатьева Арина	c.617G>A / N

Заключение:

методом прямого автоматического секвенирования проведено исследование кодирующей последовательности и прилегающих интронных областей в горячих участках гена ACVR1, где сосредоточено наибольшее количество мутаций, приводящих к развитию Прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии. В результате проведенного исследования зарегистрирована наиболее частая мутация c.617G>A (p.Arg206His) в экзоне 6 гена ACVR1 в гетерозиготном состоянии. Диагноз оссифицирующей фибродисплазии молекулярно-генетическими методами подтвержден.

Результат молекулярно-генетического анализа может быть верно интерпретирован только врачом.

Рисунок 4. **Результат молекулярно-генетического анализа**

ны с распространением на надлопаточные области с обеих сторон и переходом на переднюю брюшную стенку, твердой консистенции при пальпации, нарушение осанки, клинодактилия.

Общеклинические и биохимические анализы без отклонений. На компьютерной томографии шейного отдела позвоночника с захватом грудного сегмента – признаки образования мягких тканей шеи и спины.

На основании клинико-рентгенологической картины ревматологами был выставлен клинический диагноз – Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия(рис.3). В дальнейшем диагноз был подтвержден генетически (рис. 4). В лечении пациенту было назначено нестероидная противовоспалительная терапия, глюкокортикостероидная терапия Метипредом.

С 2022 г. пациенту инициирована терапия ингибитором янус-киназ – тофацитиниб. В октябре 2023 г. пациент был консультирован в динамике. Состояние в динамике стабильное, без ухудшений. Гетеротопическая оссификация (ГО) на спине, по задней поверхности шеи, контрактура суставов, ограничение движений по ходу позвоночного столба, шрамы и рубцы на лице от падений (рис. 5, 6). За 1,5 года непрерывного применения ингибитора янус-киназ не было необходимости в приеме глюкокортикостероидов, нестреоидных противовоспалительных препаратов. Родители пациентки хорошо обучены профилактике нежелательных обострений, в связи с чем новых очагов гетеротопической оссификации не было, прежние очаги в динамике сохраняются. Контрактура суставов сохраняется.



Рисунок. 5. **Шрамы и рубцы на лобной зоне от падений у пациентки И.**



Рисунок. 6. **Гетеротопическая оссификация на спине, по задней поверхности шеи у пациентки И.**

Заключение

Все пациенты, наблюдающиеся в Национальном научном центре материнства и детства, обратились на поздних стадиях со сформированной гетеротопической оссификацией различной локализации. Ни одному из трех пациентов, наблюдающие-

ся в данный период и имеющие к моменту обращения оссификаты, аномалии переднего отдела стоп ранее не получали адекватной интерпретации в качестве одного из проявлений системного процесса. Редкость заболевания и недостаточное информирование врачей различных специальностей ярко демонстрирует необходимость комплексного анализа пациентов с пороками развития стоп, которые могут являться признаками более существенных нарушений на генетическом уровне.

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия – это тяжелое генетически обусловленное заболевание, которое требует диагностической настороженности со стороны практикующих врачей. Врожденные пороки развития первых пальцев стоп (укорочение, клинодактилия или адактилия), сгибательно-приводящая контрактура первых пальцев кисти различной степени тяжести, амимичное лицо, ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника на фоне короткой шеи являются характерными признаками, позволяющими заподозрить данное состояние. Для подтверждения диагноза всем пациентам с подозрением на ПОФ должно быть назначено генетическое обследование для подтверждения диагноза. Хирургическое вмешательство, как иссечение очага у больного с ПОФ, зачастую приводит к быстрому развитию оссификата еще большего размера. Из анамнеза нашей пациентки можно увидеть, что оперативное вмешательство в результате привело к прогрессированию оссификации. У пациентов с подозрением на ПОФ должны быть исключены плановые оперативные вмешательства. Любые инвазивные вмешательства приводят к разрастанию оссификатов и ухудшению ортопедического и соматического статуса пациентов. Возраст пациента при этом значения не имеет. Показанием к хирургическому вмешательству может являться только состояние, угрожающее жизни ребенка, вне зависимости от его возраста.

В заключении предоставляется таблица (таб.1) с клиническими и общими рекомендациями, для пациентов с установленным диагнозом Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия.

Таблица 1. Клинические и общие рекомендации пациентам с диагнозом Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия.

Рекомендации для пациентов с установленным диагнозом Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия [17]

За исключением случаев, когда это необходимо для выживания пациента

1. Избегайте всех внутримышечных инъекций, биопсии, хирургических вмешательств.
2. Периферийные капельницы разрешены.
3. Избегайте центрального венозного доступа.
4. В случае серьезной травмы немедленно начните прием кортикостероидов.
5. Предотвратите образование пролежней и разрушение кожи.
6. Нет травмирующим движениям в шейном отделе.
7. Избегайте чрезмерного растяжения, напряжение и блокады нижней челюсти.
8. При анкилозе челюсти – к диетологу для поддержания адекватного статуса питания.
9. При любой травме головы обязательна КТ головы.
10. Избегайте в/м или подкожной иммунизации против столбняка.
11. Проводить иммунизацию против гриппа и пневмококковой пневмонии.
12. Периодически проводить аудиологические обследования.
13. Сохранение водного баланса – профилактика камней в почках.
14. Переломы – закрытая иммобилизация с шинированием и фиксацией.
15. В случае отека конечностей – Ультразвуковая допплерография (УЗДГ) вен.
16. Интубация – через назотрахеальный доступ по оптоволоконному кабелю только опытным анестезиологом.

Список литературы

1. Robert J Pignolo, Eileen M Shore & Frederick S Kaplan. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical and Genetic Aspects. Orphanet Journal of Rare Diseases volume 6, Article number: 80 (2011)
2. ttps://www.ifopa.org/history_of_fop. History of FOP. Unlocking the mystery
3. Кораблева Н.Н., Берестнев Е.В., Киселев С.М., Чипсанова Н.Ф. Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая: литературный обзор и описание клинического случая. Вопросы современной педиатрии.2022;21(6S):558–569. doi: https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2482
4. Arun-Kumar Kaliya-Perumal, Tom J. Carney, Philip W. Ingham., Fibrodysplasia ossificans progressiva: current concepts from bench to bedside. CLINICAL PUZZLE| 21 SEPTEMBER 2020. https://doi.org/10.1242/dmm.046441
5. Ruben D. de Ruiter, Bernard J. Smilde, Gerard Pals, Nathalie Bravenboer, Petra Knaus, Ton Schoenmaker, Esme Botman, Gonzalo Schez-Duffhues, Maurizio Pacifici, Robert J. Pignolo, Eileen M. Shore, Marjolein van Egmond, Hans Van Oosterwyck, Frederick S. Kaplan, Edward

C. Hsiao, Paul B. Yu, Renata Bocciardi, Carmen Laura De Cunto, Patricia Longo Ribeiro Delai, Teun J. de Vries, Susanne Hilderbrandt, Richard T. Jaspers, Richard Keen, Peter Koolwijk, Rolf Morhart, Jan C. Netelenbos, Thomas Rustemeyer, Christiaan Scott, Clemens Stockklausner, Peter ten Dijke, James Triffit, Francesc Ventura, Roberto Ravazzolo, Dimitra Micha, Elisabeth M. W. Eekhoff. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: What Have We Achieved and Where Are We Now? Follow-up to the 2015 Lorentz Workshop. Front. Endocrinol., 10 November 2021 https://doi.org/10.3389/fendo.2021.732728

6. Unique Variants in the ACVR1 Gene. [(accessed on 15 June 2021)]; Available online: https://databases.lovd.nl/shared/variants/ACVR1/unique
7. Chakkalakal S, Zhang D, Culbert A, et al. An Acvr1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Miner Res. 2012;27(8):1746–1756. doi: https://doi.org/10.1002/ jbmr.1637
8. Daniele De Brasi,1,* Francesca Orlando,1 Valeria Gaeta,1,2 Maria De Liso,3 Fabio Acquaviva,1 Luigi Martemucci,1 Augusto Mastrominico,1 and Maja Di Rocco4. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: A Challenging Diagnosis. 2021 Jul 30;12(8):1187. doi: 10.3390/genes12081187.
9. Hsiao EC, Di Rocco M, Cali A, Zasloff M, Al Mukaddam M, Pignolo RJ, Grunwald Z, Netelenbos C, Keen R, Baujat G, Brown MA, Cho TJ, De Cunto C, Delai P, Haga N, Morhart R, Scott C, Zhang K, Diecidue RJ, Friedman CS, Kaplan FS, Eekhoff EMW. Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Br J Clin Pharmacol. 2019 Jun;85(6):1199-1207. doi: 10.1111/bcp.13777. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30281842; PMCID: PMC6533500.
10. Kovalenko-Klychkova N.A., Klychkova I.Y., Kenis V.M., Melchenko E.V. Fibrodysplasia ossificans progressiva in children (review and clinical analysis of 5 case reports). Травматология и ортопедия России. 2014; : 102-109
11. Meyers C, Lisiecki J, Miller S, Levin A, Fayad L, Ding C, Sono T, McCarthy E, Levi B, James AW. Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. JBMR Plus. 2019 Feb 27;3(4):e10172. doi: 10.1002/jbm4.10172. PMID: 31044187; PMCID: PMC6478587.
12. Sevbitov AV, Danshina SD, Borisov VV, et al. Diagnosis of ossification using computedtomography methods in patients diagnosed with “fibrodysplasia ossifying progressive”. Journal of Volgograd State Medical University. 2021;(1):154–158. (In Russ). doi: https://doi.org/ 10.19163/1994-9480-2021-1(77)-154-158]
13. Saeed Anwar, Toshifumi Yokota. Navigating the Complex Landscape of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: From Current Paradigms to Therapeutic Frontiers. Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, AB T6G 2H7, Canada/ Published: 30 November 2023
14. Hsiao EC, Di Rocco M, Cali A, Zasloff M, Al Mukaddam M, Pignolo RJ, Grunwald Z, Netelenbos C, Keen R, Baujat G, Brown MA, Cho TJ, De Cunto C, Delai P, Haga N, Morhart R, Scott C, Zhang K, Diecidue RJ, Friedman CS, Kaplan FS, Eekhoff EMW. Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Br J Clin Pharmacol. 2019 Jun;85(6):1199-1207. doi: 10.1111/bcp.13777. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30281842; PMCID: PMC6533500.
15. Shaikh U, Khan A, Kumari P, Ishfaq A, Ekhator C, Yousuf P, Halappa Nagaraj R, Raza H, Ur Rehman U, Zaman MU, Lakshmipriya Vetrivendan G, Nguyen N, Kadel B, Sherpa TN, Ullah A, Bellegarde SB. Novel Therapeutic Targets for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Emerging Strategies and Future Directions. Cureus. 2023 Jul 28;15(7):e42614. doi: 10.7759/cureus.42614. PMID: 37521595; PMCID: PMC10378717.
16. Zvi Grunwald, Elaine Kilmartin, Anna Rabinowitz, Frederick S. Kaplan, Saskia Lehmann. Anaesthesia recommendations for Fibrodysplasia ossificans progressive. Date last modified: August 2022 http://www.orphananesthesia.eu/
17. Kaplan F, Al Mukaddam M, Brown M, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. Proc Intl Clin Council FOP. 2019;1:1-111. https://www.ifopa.org/for_medical_professionals. Accessed on December 04, 2022.
18. John E Tis, William A Phillips, Diane Blake, Fibrodysplasia ossificans progressiva. Feb21,2024. https://www-uptodate-com.ezproxy.nu.edu.kz/contents/fibrodysplasia-ossificans-progressiva?search=Fibrodysplasia+ossificans+progressiva&source=search_result&selectedTitle=1%7E8&usage_type=default&display_rank=1
19. Haviv R, Moshe V, De Benedetti F, Prencipe G, Rabinowicz N, Uziel Y. Is fibrodysplasia ossificans progressiva an interleukin-1 driven auto-inflammatory syndrome? Pediatr Rheumatol Online J. 2019 Dec 21;17(1):84. doi: 10.1186/s12969-019-0386-6. PMID: 31864380; PMCID: PMC6925442.
20. Chan JCK, Kuong EE, Chan JPK, Luk HM, Fung JLF, Tung JY, Chung BHY. Fibrodysplasia ossificans progressiva in Hong Kong-A case report series. Front Pediatr. 2023 Apr 25;11:1152731. doi: 10.3389/fped.2023.1152731. PMID: 37181433; PMCID: PMC10167838.

УДК 615.036.8

DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.011

Фибромиалгия как невоспалительная боль в ревматологии

Для цитирования: Е.П. Демин. Фибромиалгия как невоспалительная боль в ревматологии. Ревматология Казахстана. 2024; 1:58-70.

For citation: E.P. Dyomin. Fibromyalgia as a non-inflammatory pain in rheumatology. Rheumatology of Kazakhstan. 2024; 1: 58-70.

Дәйексөз үшін: Е.П. Демин. Фибромиалгия ревматологиядағы қабынудан тыс ауырсыну ретінде. Қазақстан ревматологиясы. 2024; 1:58-70.

Е.П. Дёмин
ТОО «Медицинский центр «VIA MEDICAL», г. Алматы, Республика Казахстан

Аннотация: изложены современные определение, распространенность, классификация, причины и механизм развития, симптомы, диагностика и лечение фибромиалгии, в том числе у пациентов с ревматологическими заболеваниями. С учетом консенсуса EULAR приводятся диагностические критерии ACR, оценки индекса распространенности боли (WPI), шкалы тяжести / выраженности симптомов (SSS), шкалы полисимптомного дистресса (PSD), опросника FIRST для скрининга, представлены особенности дифференциальной диагностики, возможности и принципы немедикаментозного лечения и фармакотерапии фибромиалгии, перспективные направления помощи пациентам и принципы медицинской реабилитации.
Ключевые слова: фибромиалгия, тендерные точки, зоны распространенности боли, полисимптомный дистресс, коморбидные ревматологические состояния, витамин D.

Abstract: The modern definition, prevalence, classification, causes and mechanism of development, symptoms, diagnosis, and treatment of fibromyalgia, including in patients with rheumatological diseases, are described. Considering the EULAR consensus, the diagnostic criteria of ACR, estimates of the pain prevalence index (WPI), the severity/severity of symptoms scale (SSS), the scale of polysymptomatic distress (PSD), the FIRST questionnaire for screening are presented, the features of differential diagnosis, the possibilities and principles of non-drug treatment and pharmacotherapy of fibromyalgia, promising areas of patient care and principles of medical rehabilitation are presented.
Keywords: fibromyalgia, tender points, pain prevalence zones, polysymptomatic distress, comorbid rheumatological conditions, vitamin D.

Аннотациясы: фибромиалгияның қазіргі анықтамасы, таралуы, жіктелуі, себептері мен даму механизмі, белгілері, диагностикасы және Рев, соның ішінде ревматологиялық аурулары бар науқастарда көрсетілген. EULAR консенсусын ескере отырып, ACR диагностикалық критерийлері, ауырсынудың таралу индексін (WPI) бағалау, симптомдардың ауырлығы / ауырлығы шкаласы (SSS), полисимптоматикалық күйзеліс шкаласы (PSD), скринингке арналған FIRST сауалнамасы, дифференциалды диагностиканың ерекшеліктері, дәрілік емес емдеу және фибромиалгия фармакотерапиясының мүмкіндіктері мен принциптері, пациенттерге көмек көрсетудің перспективалық бағыттары және медициналық оңалту принциптері берілген.
Түйінді сөздер: фибромиалгия, тендерлік нүктелер, ауырсыну аймақтары, полисимптоматикалық күйзеліс, ревматологиялық қатар жүретін жағдайлар, D дәрумені.

Боль – основное проявление ревматических заболеваний (РЗ), в наибольшей степени определяющее тяжесть страданий, снижение качества жизни и инвалидизацию пациентов. Поэтому лечение боли относится к числу первоочередных задач ревматологической практики [1, 2]. Боль при хронических РЗ имеет сложный, многофакторный патогенез. «Базис» (морфологическую основу) боли составляют воспалительные и дегенеративные изменения, связанные с аутоиммунными и иммуновоспалительными процессами, механическим или метаболическим стрессом, поражающими структуры скелетно-мышечной системы [3].

Появление **истинной хронической боли** (более 12 недель) как самостоятельной патологии определяет «надстройка» – нейропластические процессы (центральная сенситизация), психоэмоциональные нарушения и негативные поведенческие реакции [4, 5].

В ряде случаев ревматологическая наука преуспела, патогенетическая (базисная) терапия позволяет добиться ремиссии и остановить развитие болезни, а значит, во многом устранить периферический источник ноцицептивного процесса [6], как при аутоиммунных и иммуновоспалительных РЗ – ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите (ПсА), ан-

килозирующем спондилите (АС) и др. [7]. Проблематичнее является ситуация при остеоартрите (ОА) и хронической боли в спине («дорсопатиях» – ОА позвоночника), где патогенетическая терапия пока не позволяет эффективно контролировать прогрессирование заболевания. Когда формирующие «надстройку» изменения ноцицептивной системы и психоэмоциональной сферы превалируют в картине хронической боли (крайнее выражение этого – развитие **фибромиалгии (ФМ)** и родственных дисфункциональных расстройств), добиться контроля над проявлениями РЗ только с помощью патогенетической терапии будет невозможно. Проблему ФМ, «резидуальной» боли, утомляемости и общего плохого самочувствия при достижении ремиссии/низкой активности у больных РА, ПсА, АС и ОА можно решить лишь с помощью методов, известных для терапии хронической боли [8, 9, 10].

Даже после того, как будет подтвержден диагноз первичного (ревматического, неврологического или иного) заболевания, сопровождающегося ФМ, не следует забывать о возможности существования **ассоциированной ФМ**, что может потребовать дополнительного внимания, поскольку ожидаемый результат от назначенной этиотропной и (или) патогенетической терапии может оказаться неудовлетворительным [11].

Термин ФМ стал популярен с 1981 г. после публикации диагностических критериев, предложенных M. Yunus и A. Masi, после выявления областей крайней болезненности, известных как «болевые точки» – **области гипералгезии/аллодинии**, когда давление около 4 кг вызывает боль. В международной классификации болезней **МКБ-10** ФМ относится к разделу (**М79.7**) «Другие заболевания мягких тканей, неклассифицированные где-либо еще» (фибромиозит, фиброзит и миофиброзит) в блоке XII «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» [12].

Распространенность ФМ в среднем достигает 6,6% населения, варьирует от 5 до 12% и увеличивается с возрастом, достигая пика в 50–59 лет и снижаясь в самых старших возрастных группах (старше 80 лет), обычно заболевание дебютирует у больных в возрасте от 30 до 50 лет, чаще у женщин (до 80%) [13], на приеме врача ревматолога доля пациентов, страдающих ФМ, может составлять до 14% [14].

Основными факторами, сохраняющими **диагностические сложности в отношении ФМ**, считают: 1) зависимость диагноза от того, как сам пациент рассказывает о своих жалобах; 2) отсутствие общепринятого диагностического «золотого» стандарта; 3) отсутствие достоверных биомаркеров заболевания [15].

Определение и классификация ФМ

ФМ – заболевание, характеризующееся сочетанием хронической распространенной мышечной боли и широкого спектра ассоциированных психосоматических проявлений, таких как утомляемость, нарушения сна, общая скованность, депрессия, тревожность, когнитивные расстройства [16]. Хроническая диффузная скелетно-мышечная боль при ФМ – генерализованная, чаще всего симметричная. Риск развития ФМ у ближайших родственников в 8 раз выше, чем в общей популяции [17].

К основным причинам развития заболевания относят генетические, психогенные факторы, а также факторы окружающей среды. К возможным пусковым механизмам – инфекции, вирусы (ВИЧ, Коксаки), бактерии, физические травмы, прививки, химические вещества и др. Основным механизмом, способствующим формированию ФМ, считают **центральную сенситизацию** – резкое усиление чувствительности в ответ на обычные ноцицептивные стимулы. Ключевым нейротрансмиттером при ФМ считают **серотонин**, который играет существенную роль в модуляции боли, а также участвует в регуляции настроения и сна, что частично может объяснять развитие депрессии и нарушений сна. Большое значение придается дисфункции системы «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», а именно **повышение уровня кортизола**, сопряженное с нарушениями циркадного ритма адренокортикотропного гормона. При ФМ выявляют **персистирующую гиперактивность симпатической нервной системы**, что может объяснять ряд соматоформных расстройств [18].

Классификация ФМ [18]:

- **первичная ФМ** развивается в отсутствие травмы, ревматических или неревматических заболеваний;
- **вторичная ФМ** возникает при наличии патологии опорно-двигательного аппарата – РА (18–24% случаев), АС (14–16 % случаев), ПсА (18 % случаев) и др.

ФМ может возникать коморбидно другим заболеваниям, отрицательно влияя на общий результат лечения и качество жизни пациентов. Сочетание АС и ФМ, например, ассоциируют с большим количеством энтезитов, более высокой активностью АС и более грубыми функциональными нарушениями. Такие ситуации могут быть ошибочно интерпретированы как недостаточный контроль или низкая приверженность к лечению основного заболевания [19, 20].

Клиническая картина и диагностика ФМ

Основные проявления ФМ – боль, усталость (утомляемость), нарушения сна. Характеристика боли: диффузная, мультифокальная, мигрирующая, сверлящая или жгучая, локализуется в поясничнo-крестцовой области с иррадиацией в ягодицы и нижние конечности. Также это боль и ограничение движений в шее и мышцах верхнего плечевого пояса. Отмечаются колебания интенсивности боли – спонтанное усиление или ослабление, тенденция к миграции в различные мышечные зоны. Интенсивность боли существенно возрастает на фоне стресса, травмы, инфекции, физической нагрузки. Пациенты с ФМ чувствительны к тепловым, холодовым, химическим раздражителям, звукам, т. е. имеют **усиленный ответ в форме мучительной боли на стимулы, которые обычно не влияют на здоровых людей**.

Другие клинические симптомы ФМ:

- утренняя скованность длительностью от 45 мин до 4 час. (уменьшается в течение дня);
- чувство тяжелой усталости, которое может возникать сразу после пробуждения и усиливаться в середине дня;
- нарушения сна – поверхностный, неглубокий сон, с частыми пробуждениями в середине ночи и невозможностью заснуть в дальнейшем; сон, не приносящий отдыха, – даже если человек спит полноценно 8–10 часов, он чувствует себя разбитым;
- когнитивные нарушения с проблемами концентрации внимания, в подборе слов.

В 1990 г. The American College of Rheumatology (ACR) были предложены критерии ФМ, которые были приняты во многих странах. Наиболее характерна боль, сохраняющаяся на протяжении более 3 месяцев, возникающая в левой и правой половинах тела, выше и ниже уровня талии, в области осевого скелета (в шейном отделе позвоночника или передней части грудной клетки, или в грудном отделе позвоночника, или в пояснице). Характерный симптом – **двусторонняя боль (симметричная) в плечах и ягодицах**. Второй важнейший критерий ФМ – возникновение боли **по крайней мере в 11 из 18 «тендерных» точках** (tender point) при надавливании на них с силой 4 кг. При наличии этих двух критериев диагноз ФМ считали подтвержденным. Наличие другого доказанного заболевания не исключало диагноз ФМ [21].

В 2010 г. сотрудники ACR радикально переработали критерии диагностики ФМ. От пальпации «тендерных» точек было предложено отказаться (врачу, не занимающемуся специально данной патологией, довольно сложно запомнить и определить локализацию «тендерных» точек и отличить их от «триггерных» и «болевых»). Рассчитали 2 количественных показателя: **Widespread pain index (WPI) – «Индекс распространенной боли» и Symptom severity (SS) scale score – «Шкала выраженности симптомов»** (табл. 1).

- К симптомам, наличие которых (за минувшую неделю) необходимо оценить, отнесли: 1) усталость, 2) неудовлетворенность качеством сна, 3) нарушение когнитивных функций. Кроме того, представили **обширный перечень соматических симптомов**, которые (за прошедшую неделю) должен учитывать доктор при проведении оценки по шкале SS: миалгия, синдром раздраженного кишечника, усталость, нарушение мышления и

памяти, мышечная слабость, головная боль, боль (спазмы) в области живота, парестезии, онемение, головокружение, бессонница, депрессия, запоры, боль в эпигастрии, тошнота, повышенная возбудимость, боль в грудной клетке, нарушение зрения, лихорадка, диарея, сухость во рту, зуд, хрипы в легких, синдром Рейно, крапивница, шум в ушах, рвота, изжога, язвы полости рта, потеря или изменение вкуса, судороги, сухость глаз, ощущение нехватки воздуха, потеря аппетита, эритема, фотосенсибилизация, снижение слуха, склонность к образованию гематом, алопеция, поллакиурия, боль при мочеиспускании, боль (спазмы) в области мочевого пузыря. В настоящее время в соответствии с рекомендациями ACR **диагноз ФБ считают доказанным, если соблюдены 3 следующих условия**: 1) **WPI ≥ 7 и** результат при оценке по шкале **SS ≥5 или WPI = 3–6 и** результат при оценке по шкале **SS ≥ 9**; 2) симптомы сохраняются на определенном (указанном в п. 1) уровне **на протяжении по крайней мере 3 месяцев**; 3) **не выявлено другое заболевание**, наличие которого может объяснить возникновение боли [22].

ФМ выставляют в качестве диагноза только методом исключения, когда полностью исключены травматические причины или различные иные болезни.

«Красные флаги» при диагностике ФМ, требующие дифференциации:

- поздний возраст дебюта заболевания (пациенты старше 60 лет);
- преимущественно суставная локализация боли;
- измененная конфигурация суставов;

Таблица 1. Критерии диагностики фибромиалгии (ФМ) (ACR, 2010) [23]

Widespread pain index (WPI) – «Индекс распространенной боли» **Следует оценить число участков, в области которых пациент чувствовал боль в течение прошедшей недели (при наличии боли – 1 балл за каждую зону, результат – в диапазоне от 0 до 19)**			
Плечевой пояс левый	Бедро (ягодица, вертел) левое	Нижняя челюсть, левая часть	Спина, верхняя часть
Плечевой пояс правый	Бедро (ягодица, вертел) правое	Нижняя челюсть, правая часть	Спина, нижняя часть
Плечо левое	Бедро левое	Грудная клетка	Шея
Плечо правое	Бедро правое	Живот	
Предплечье левое	Голень левая		
Предплечье правое	Голень правая		
Symptom severity (SS) scale score – «Шкала выраженности симптомов»: • усталость; • неудовлетворенность качеством сна; • нарушение когнитивных функций. Оценивают выраженность каждого из 3 симптомов в течение прошлой недели: 0 = нет нарушений; 1 = незначительные или умеренные, в целом незначимые или возникающие периодически; 2 = средней выраженности, значимые, частые и (или) сохраняющиеся на среднем уровне; 3 = тяжелые: распространенные, постоянно сохраняющиеся, нарушающие качество жизни. Соматические симптомы рассматривают в общем (перечень – в тексте), необходимо указать: 0 = нет симптомов; 1 = незначительное количество симптомов; 2 = умеренное количество симптомов; 3 = большое количество симптомов. Шкала SS составляет сумму выраженности 3 симптомов (усталость, неудовлетворенность качеством сна, нарушение когнитивных функций) и степени выраженности (тяжести) общих соматических симптомов. **Результат – в диапазоне от 0 до 12**.			

- ограничение подвижности в суставах;
- профузное (в том числе ночное) потоотделение;
- увеличение или снижение массы тела;
- отеки;
- изменение тембра голоса;
- акромегалия;
- обстипация или диарея;
- нарушение мочеиспускания;
- повышение температуры тела;
- очаговая неврологическая симптоматика;
- усиление болей в покое.

Обязательные лабораторные и инструментальные исследования:

- общий (клинический) анализ крови (уровень гемоглобина, тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- биохимическое исследование крови (уровень креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, общего билирубина, С-реактивного белка);
- общий анализ мочи;
- ЭКГ.

Для выявления ФМ используется **опросник FIRST** (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) (чувствительность 90,5 % и специфичность 85,7 %) (табл. 2) [24]. **Пациенты, набравшие 5 и более баллов, должны быть обследованы для постановки достоверного диагноза ФМ**.

В 2015 г. была предложена **шкала Polysymptomatic distress** (PSD) – «Полисимптомный дистресс» (ПСД), разработанная на основе оценки переменных, предложенных ранее в качестве критериев диагностики ФМ специалистами ACR (WPI и оценка по шкале SS). **ФМ может быть диагностирована, если оценка по шкале PSD превышает 12 баллов**. По мнению авторов, шкала PSD полезна для определения влияния полисимптомного дистресса на весь спектр связанной с болью клинической патологии, а не только для диагностики ФМ. Определены категории тяжести полисимптомного дистресса: отсутствует (0–3), легкий (4–7), умеренный (8–11), **тяжелый** (12–19) **и очень тяжелый** (20–31). Категории PSD оказались клинически значимы и позволяют классифицировать симптомы ФМ при различных заболеваниях, а также более эффективно проводить дифференциальную диагностику [23].

В основу **модификации критериев ACR** 2016 была положена концепция тендерных зон: значение индекса распростра-

Таблица 2. Опросник FIRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) для скрининга – выявления фибромиалгии [25]

Вас беспокоят боли в суставах, мышцах или сухожилиях как минимум последние 3 месяца. Для того чтобы помочь Вашему врачу оценить Вашу боль и симптомы более эффективно, пожалуйста, ответьте на следующие вопросы. Пожалуйста, заполните этот опросник, отвечая «да» или «нет» (только один ответ – «да» или «нет») на каждое последующее утверждение. Поставьте галочку (отметку) в поле, соответствующем Вашему ответу.

Вопросы	Да	Нет
У меня боли по всему телу		
Мои боли сопровождаются постоянным и очень неприятным ощущением общей слабости (изнеможения)		
Мои боли могут быть жгучими; или похожими на удар током; или как ощущение спазма или судороги		
Мои боли могут сопровождаться другими неприятными ощущениями в различных частях моего тела – покалыванием, как иголками; ползанием мурашек или онемением		
Мои боли сопровождаются другими проблемами со здоровьем – нарушением пищеварения, мочеиспускания, головными болями или неприятными ощущениями в ногах		
Мои боли существенно влияют на мою жизнь, особенно на мой сон и способность к концентрации, заставляя меня чувствовать, что я, в общем, становлюсь медлительным		

Таблица 3. Диагностические критерии фибромиалгии Американской коллегии ревматологов (ACR) 2016 года [27]

Обновленные критерии фибромиалгии 2016 года		
Пациент удовлетворяет обновленным критериям **при сочетании 3-х следующих условий**: (1) Индекс распространенности боли (ИРБ)≥ 7 и Шкала тяжести симптомов Шкала тяжести симптомов (ШТС) ≥ 5 или ИРБ 4-6 и ШТС ≥ 9. (2) Должна присутствовать генерализованная боль, определяемая как боль по крайней мере в 4 из 5 областей. Боль в челюсти, груди и животе не включена в определение генерализованной боли. (3) Симптомы обычно присутствуют в течение не менее 3 месяцев. (4) Диагноз фибромиалгии верен независимо от наличия других диагнозов. Диагноз фибромиалгии не исключает наличия других клинически значимых заболеваний.		
Описание:		
(1) **Индекс распространенной боли (ИРБ = WPI)**: посчитайте количество областей, в которых пациент испытывал боль за последнюю неделю. В скольких областях пациент испытывал боль? Количество областей будет от 0 до 19.		
Левая верхняя область (Область 1) Челюсть слева Левое надплечье Левое плечо Левое предплечье	**Правая верхняя область (Область 2)** Челюсть справа Правое надплечье Правое плечо Правое предплечье	**Центральная область (Область 5)** Шейный отдел Верхняя часть спины Нижняя часть спины Грудная клетка спереди Живот
Левая нижняя область (Область 3) Область левого тазобедренного сустава (левая ягодица, большой вертел) Левое бедро Левая голень	**Правая нижняя область (Область 4)** Область правого тазобедренного сустава (правая ягодица, большой вертел) Правое бедро Правая голень	
(2) Шкала тяжести симптомов (ШТС = SS) 1. Усталость 2. Не восстановительный сон 3. Когнитивные симптомы Для каждого из 3 вышеперечисленных симптомов укажите степень тяжести за последнюю неделю, используя следующую шкалу: 0 = Не было проблем 1 = Незначительные или легкие проблемы, как правило, слабые или непостоянные 2 = Умеренные, значительные проблемы, часто присутствующие и/или на умеренном уровне 3 = Серьезные: распространенные, постоянные, снижающие качество жизни проблемы		
Оценка по шкале тяжести симптомов (ШТС): представляет собой сумму баллов степеней тяжести 3 симптомов (усталость, не восстановительный сон и когнитивные симптомы) (0-9) плюс сумма (0-3) количества следующих симптомов, возникших в течение предыдущих 6 месяцев, которые беспокоили пациента: (1) Головные боли (0–1) (2) Боль или спазмы в нижней части живота (0–1) (3) И депрессия (0–1)		
Итоговая оценка по шкале тяжести симптомов составляет от 0 до 12 **Шкала тяжести фибромиалгии (ТФ)** представляет собой сумму показателей ИРБ и ШТС		

ненной боли должно соответствовать 4–6 тендерным зонам, а тяжесть соматических симптомов должна быть равна 9 баллам и более. Однако эта разработка не облегчила практическим врачам задачу постановки диагноза ФМ [26].

WPI и оценка по шкале SS валидны как при врачебном осмотре, так и при самооценке пациентами и позволяют определить диагноз ФМ независимо от существования любого коморбидного состояния. Однако их разработчики предо-

стерегают от «механического» применения указанных критериев ФМ, наличие которых само по себе еще не является достаточным для диагностики ФМ, и для полной оценки состояния пациента. Для окончательного диагноза необходимо исключить болезни, существование которых может объяснить боль иными причинами [28], поставить альтернативный диагноз и, соответственно, потребовать пересмотра назначенного лечения [12].

Диагнозы, которые наиболее часто скрываются под маской ФМ, могут быть сгруппированы следующим образом: 1) системные воспалительные (ревматические) заболевания (СВЗ), 2) «неревматические» скелетно-мышечные болезни, 3) другие «неревматические» соматические заболевания (эндокринологические, гастроэнтерологические, инфекционные, онкологические заболевания), 4) неврологические расстройства, 5) нарушения психического здоровья, 6) ятрогенная боль (вызванная применением лекарственных средств (статинов, бисфосфонатов, ингибиторов ароматазы опиоидов). При оценке анамнеза и данных общего врачебного осмотра могут быть полезны «желтые флаги», указывающие на ФМ (табл. 4) [15].

Дифференциальный диагноз при ФМ

Синдром хронической усталости (болезнь системной непереносимости нагрузки) может сопровождаться сходными генерализованными миалгиями и утомляемостью при нормальных результатах лабораторных тестов. *Ревматическая полимиалгия* часто сопровождается выраженными миалгиями, особенно у людей старшего возраста, основным отличием которой является селективное поражение проксимальных мышц, более выраженная утренняя симптоматика, повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка [29].

Клинические проявления ранних стадий РА, системной красной волчанки (СКВ), синдрома Шегрена, смешанного заболевания соединительной ткани, склеродермии и АС могут быть похожи на ФМ. В ряде случаях ФМ сопутствует СВЗ, ухудшая качество жизни больного. Иногда у пациента, ранее заболевшего ФМ, впоследствии нельзя исключить развитие СВЗ независимо от ФМ [30, 31]. Клиническая схожесть между ФМ и ранними проявлениями АС может оказаться столь значительной, что только МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных суставов позволит отличить эти состояния (табл. 5). В некоторых случаях определить, имеется ли у пациента сочетание СВЗ и ФМ или все клинические проявления обусловлены исключительно СВЗ, не представляется возможным вовсе [32].

Могут потребоваться дополнительные лабораторные исследования для исключения патологий и состояний, характеризующихся болями, напоминающими ФМ, – гипотиреоз, дефицит витамина D, повышенная функция паращитовидных желез, гиперкальциемия, заболевания мышц, сопровождающиеся болью в мышцах, повышением мышечно-специфических ферментов (миозиты различной этиологии), костные заболевания с болью в костях, инфекционные болезни (вирусный гепатит, вирус Эпштейна – Барр, СПИД, Лайм-боррелиоз, COVID-19), онкопатология.

Таблица 4. «Желтые флаги», указывающие на ФМ

Критерий	Описание
Особенности боли	- вариабельность локализации и интенсивности; - характеристики напоминают невропатический характер боли («жгучая» боль); - ухудшение возникает при перемене погоды, перенапряжении, недостаточном сне и стрессах
Объективное обследование (особенности физикальных данных)	- состояние скелетно-мышечной системы соответствует возрастной норме; - болезненность мягких тканей и всего тела; - дизестезия

Лечение ФМ

При корректно установленном диагнозе ФМ наиболее эффективны антидепрессанты, антиконвульсанты и анальгетики центрального действия. Существенную помощь могут оказать **немедикаментозные способы** терапевтического воздействия, которые должны превалировать в мультимодальной программе реабилитации [34, 35].

Нефармакологические методы

Школы для пациентов с ФМ с обучением по следующим направлениям:

- изменение образа жизни, отказ от курения (способствует уменьше-

Таблица 5. Дифференциальный диагноз при ФМ [33]

Проявления	Нозологические формы	Признаки, исключающие ФМ
Боли в суставах, ощущение утренней скованности, припухлость в суставах	Ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии	Клинические признаки артрита, ускорение СОЭ, обнаружение ревматоидного фактора
Боли в мышцах	Воспалительные миопатии	Повышенный уровень мышечных энзимов (креатинфосфокиназа, миоглобин, трансаминазы)
Боли в мышцах, чувствительность к холоду	Гипотиреоз, тиреоидит	Снижение функции щитовидной железы, обнаружение аутоантител к ткани щитовидной железы
Боли в спине, скованность	Анкилозирующий спондилит	Рентгенологические признаки сакроилеита, спондилопатии, наличие HLA-B 27
Боли в пояснице и конечностях	Остеохондроз позвоночника	Рентгенологические признаки и клиника корешкового синдрома
Мышечно-суставной синдром, сухой синдром, синдром Рейно	Системные воспалительные заболевания	Объективные типичные клинико-лабораторные данные
Боли в мышцах, суставах утомляемость, снижение работоспособности	Вирусная инфекция, паранеопластический синдром	Характерные объективные клинико-лабораторные и инструментальные данные

нию болевого синдрома и улучшению качества жизни);

- правильное питание (низкокалорийная, безглютеновая и сырая вегетарианская диета) приводит к улучшению качества сна, уменьшению интенсивности боли и выраженности тревожно-депрессивной симптоматики;
- регулярное выполнение комплекса физических упражнений под контролем инструктора ЛФК и самостоятельно в адекватном объеме;
- аутогенная тренировка, методы групповой и индивидуальной психотерапии для нормализации сна, повышения стрессоустойчивости, улучшения качества жизни.

Важными представляются: иглоукалывание (добавление к стандартной терапии уменьшает боль на 30%); электроакупунктура (уменьшение боли на 22% и усталости на 11%), когнитивно-поведенческая терапия и релаксация (эффективна в снижении боли и инвалидности); аэробные упражнения – наземные и водные (уменьшают боль и улучшают физическую функцию); гидротерапия/бальнеотерапия/санаторно-курортное лечение (значительно снижают боль в конце лечения, эффект сохраняется в течение более длительного времени); ароматерапия; биологическая обратная связь; массаж с сеансами по 25–90 минут оказывал положительный эффект при лечении более 5 недель; чрескожная электростимуляция нервов [36].

Фармакологические методы

Использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС – ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ 1 и 2) при ФМ не рекомендуется экспертами EULAR (European League Against Rheumatism) и AWMF (Arbeitsge-meinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) из-за известного профиля побочных эффектов и низкого уровня эффективности (относительно безопасно применение ибупрофена по 600 мг четыре раза в день и теноксикама 20 мг/сутки в течение 6–8 недель). Аналогичные данные имеются в Кокрановском обзоре по терапии ФМ [37]. Однако рекомендации CFGC (The Canadian Fibromyalgia Guideline Committee) предусматривают использование НПВС в минимально допустимой дозе и короткими курсами при наличии СВЗ (например, при остеоартрите). Также доказано, что ацетаминофен оказывает модулирующее действие на эндогенную каннабиноидную систему, уменьшая боль [38] и является агонистом серотониновых рецепторов [39].

Глюкокортикостероиды внутрь, внутримышечно, внутривенно или в виде лечебных блокад не рекомендуются при ФМ,

потому что могут вызвать серьезные нежелательные явления, без оказания значимого эффекта [40].

В обзорах Cochrane Library, на низком уровне доказательности находятся нейролептики (кветиапин), каннабиноиды (набилон) [41].

Амитриптилин рекомендован экспертами AWMF в дозе 10–50 мг/сут, в то время как в рекомендациях EULAR рекомендуется использовать только низкие дозировки. По данным B. Nishishinya et al., амитриптилин в дозе 25 мг/сут уменьшает боль, усталость и нормализует сон у пациентов через 6–8 недель [42].

Эксперты AWMF рекомендуют дулоксетин в дозе 60 мг/сут для пациентов с сопутствующим депрессивным расстройством независимо от наличия тревожных расстройств. Эта рекомендация также одобрена EULAR. Доза препарата и продолжительность терапии зависят от «ответа» пациента и профиля побочных эффектов. Однако применение дулоксетина в дозе 20–30 мг/сут было неэффективным. Не выявлено существенной разницы при применении дулоксетина в дозе 120 мг/сут по сравнению с таковой 60 мг/сут [43].

Милнаципран оказывает в 3 раза более сильное воздействие на норадреналин, нежели на серотонин. Он рекомендован для терапии экспертами EULAR, хотя установлено, что дулоксетин превосходит милнаципран в своем влиянии на купирование боли и нормализацию качества сна [44, 45]. Эксперты AWMF не рекомендуют назначать милнаципран из-за высокого риска побочных эффектов.

Эксперты EULAR не всегда рекомендуют использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) больным ФМ, тогда как в рекомендациях AWMF флуоксетин в дозе 20–40 мг/сут или пароксетин в дозе 20–40 мг/сут рассматривают при ФМ как терапию сопутствующих депрессивных и(или) тревожных расстройств [46, 47].

Анальгетический эффект антиконвульсантов (прегабалин и габапентин) связан с их способностью связываться с каналами кальциевого типа в центральной нервной системе [48]. В результате 8-недельного исследования у 529 пациентов с ФМ доказана эффективность прегабалина в терапии боли при использовании его в дозе 450 мг/сут, отмечено улучшение других показателей, включая качество сна, уменьшение усталости [49]. В Кокрановском обзоре ежедневная доза 600 мг не показала преимуществ по сравнению с таковой 450 мг для терапии боли [50]. Рекомендации в отношении использования этих препаратов различны: эксперты AWMF рекомендуют использовать прегабалин (150–450 мг/сут), если невозможно использовать антидепрессанты, в то время как эксперты EULAR не рекомендуют использовать антиконвульсанты для терапии пациентов с ФМ. Использование антиконвульсантов может быть ограничено их профилем побочных эффектов: головокружение, сонливость, увеличение массы тела, периферические отеки и когнитивные нарушения [51].

Бензодиазепины, включая алпразолам (0,5–3 мг перед сном), не показали преимуществ перед плацебо для лечения боли при ФМ. Клоназепам достаточно эффективно купировал болевой синдром височно-нижнечелюстного сустава и синдром беспокойных ног, который является частой причиной прерывистого сна у пациентов с ФМ [52].

Трамадол – это слабый опиоид, комбинированный агонист μ-рецепторов, ингибирующий активность серотонина и норэпинефрина [53], что объясняет его эффективность при ФМ в отличие от других опиоидов. Эффективность трамадола при ФМ изучалась в ряде исследований [54, 55, 56, 57], хотя долгосрочная его эффективность и оптимальная доза не уточняются. Трамадол рекомендован экспертами EULAR и CFGC, тогда как AWMF воздерживается от каких-либо рекомендаций.

Миорелаксант циклобензаприн в дозах от 10 до 40 мг/сут может снижать интенсивность симптомов ФМ [58]. Кофеин используется в качестве неселективного антагониста аденозиновых рецепторов, которые уменьшают обработку боли [59]. Большинство вышеупомянутых препаратов используются для стимуляции сна, уменьшения симптомов депрессии и тревоги и/или минимизации усталости. Однако **препараты, одобренные FDA (Food and Drug Administration) США специально для лечения фибромиалгии, включают милнаципран, дулоксетин и прегабалин (2007 – 2009)** [60].

Таблица 6. **Фармакологические средства, применяемые для лечения фибромиалгии (ФМ), адаптированная версия [12, 61]**

Препарат	Механизм действия	EULAR 2017	Показания при ФМ
	Стандартное лечение		
НПВП	Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (ибупрофен, теноксикам)	**низкая эффективность**	не утверждены
Опиоиды	Связывание с kappa-, delta-opioid рецепторами	не рекомендуются	не утверждены
Трамадол	Агонист μ-рецепторов	**высокая эффективность**	не утвержден
Амитриптилин	Блокатор NMDA рецепторов	**низкая эффективность**	не утвержден
Флуоксетин / Пароксетин / Циталопрам	СИОЗС, антидепрессанты	**эффективность от умеренной до высокой**	не утвержден
Габапентин	Антиконвульсант	не рекомендуется	не утвержден
Циклобензаприн	Мышечный релаксант	**умеренная эффективность**	не утвержден
Соматотропин	Гормон роста	не рекомендуется	не утвержден
	«Новое» лечение		
Прегабалин	Антиконвульсант	**высокая эффективность**	**рекомендован FDA**
Дулоксетин	СИОЗСН, антидепрессант	**умеренная эффективность**	**рекомендован FDA**
Милнаципран	СИОЗС, антидепрессант	**высокая эффективность**	**рекомендован FDA**
	Вспомогательное лечение		
Прамипексол	Агонист дофаминовых рецепторов	не рекомендуется	не утвержден
Пирлиндол / Моклобемид	Обратимый ингибитор моноаминоксидазы (МАО-А)	**низкая эффективность**	не утвержден
Налтрексон	Опиоидный антагонист	не рекомендуется	не утвержден
Дельта-9-THC	Психоактивный каннабиоид	не рекомендуется	не утвержден

Мультимодальная программа лечения и реабилитации пациентов с ФМ развивается, пополняется результатами различных исследований [62], требует новой экспертной оценки для улучшения диагностики и терапии этого тяжелого недуга.

Заключение

ФМ может оказаться проявлением целого ряда заболеваний, что не только требует проведения дифференциальной диагностики, но и затрудняет своевременную диагностику и адекватное лечение. Женщины более склонны к развитию ФМ, чем мужчины. Специфических биомаркеров ФМ пока не существует. Оценка клинического статуса пациентов в соответствии критериям ACR при условии нормальных результатов объективного осмотра и рутинных лабораторных тестов, исключающих другие заболевания, оптимизирует диагностику и определяет терапевтическую тактику как при хронической невоспалительной боли. Лечение пациентов с ФМ должно быть комплексным, особое внимание необходимо уделять немедикаментозным методам лечения. Подбор медикаментозной терапии необходимо осуществлять индивидуально для каждого пациента с учетом особенностей клинических проявлений, противопоказаний и «ответа» на терапию. Терапию антидепрессантами и антиконвульсантами в качестве препаратов первой линии для купирования боли при ФМ необходимо назначать на 6 месяцев, после чего, если эффекта не наблюдается, терапию следует прекратить. ФМ может возникать коморбидно другим заболеваниям, отрицательно влияя на общий результат лечения и качество жизни пациентов, что требует уже междисциплинарного подхода к тактике, включая методы, нацеленные

на периферические, центральные, когнитивно-эмоциональные и межличностные причины хронической боли.

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 литературный поиск и составил представленную концепцию рукописи. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Sunzini F, Schrepf A, Clauw DJ, Basu N. The biology of pain: Through the rheumatology lens. Arthritis Rheumatol. 2023;75(5):650-660. doi: 10.1002/art.42429
2. Das D, Choy E. Non-inflammatory pain in inflammatory arthritis. Rheumatology (Oxford). 2023;62(7):2360-2365. doi: 10.1093/rheumatology/keac671.
3. Каратеев АЕ. Не говорите и не пишите: «болевой синдром»! Говорите – «боль»! Научно-практическая ревматология. 2023;61(6):667–671. [Karateev AE. Do not say or write: “pain syndrome”! You say “pain”! Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2023;61(6):667–671 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2023-667-671.
4. Alciati A, Di Carlo M, Siragusano C, Palumbo A, Masala IF, Atzeni F. Effect of biological DMARDs and JAK inhibitors in pain of chronic inflammatory arthritis. Expert Opin Biol Ther. 2022;22(10):1311-1322. doi: 10.1080/14712598.2022.2130243.
5. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Дубинина ТВ, Никитинская ОА по поручению редакционной коллегии журнала «Научно-практическая ревматология». Достижения ревматологии в начале XXI века. Научно-практическая ревматология. 2022;60(1):5-20. [Nasonov EL, Lila AM, Dubinina TV, Nikininskaya OA, on behalf of the editorial board of the journal Rheumatology Science and Practice. Advances in rheumatology at the beginning of the 21st century. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2022;60(1):5-20 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-5-20.
6. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, Giorgi V, Choy EA. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? Autoimmun Rev.2023;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423.
7. Minhas D, Murphy A, Clauw DJ. Fibromyalgia and centralized pain in the rheumatoid arthritis patient. Curr Opin Rheumatol. 2023;35(3):170-174. doi: 10.1097/BOR.0000000000000929.
8. Beckers E, Hermans K, Van Tubergen A, Boonen A. Fatiguein patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: A scoping review on definitions, measurement instruments, determinants, consequences and interventions. RMD Open. 2023;9(3):e003056. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003056.
9. Veronese N, Cooper C, Bruyère O, Al-Daghri NM, Branco J, Cavalier E, et al. Multimodal multidisciplinary management of patients with moderate to severe pain in knee osteoarthritis: A need to meet patient expectations. Drugs. 2022;82(13):1347-1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5.
10. Mueller B, Figueroa A, Robinson-Papp J. Structural and functional connections between the autonomic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the immune system: A contextand time dependent stress response network. Neurol Sci.2022;43(2):951-960. doi: 10.1007/s10072-021-05810-1.
11. Колоколов ОВ, Колоколова АМ, Ситкали ИВ. Фибромиалгия: новое о международных критериях диагностики и тактики ведения пациентов. Терапия, 2017, №5. [Kolokolov OV, Kolokolova AM, Sitkali IV. Fibromyalgia: new information about international diagnostic criteria and patient management tactics. Therapy, 2017, No.5. (In Russ.)] https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/35271
12. Macfarlane G.J., Kronisch C., Dean L.E. et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia // Ann Rheum Dis. 2017; 76: 318-328. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.
13. Marques A.P., Santo A.S., Berssaneti A.A. et al. Prevalence of fibromyalgia: literature review update // Rev Bras Reumatol. 2016; pii: S0482-5004(16)30174-7. doi: 10.1016/j.rbre.2017.01.005.
14. Branco J.C., Bannwarth B., Failde I. et al. Prevalence of Fibromyalgia: A Survey in Five European Countries. Semin Arthritis Rheum. 2010;39(6):448–453. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.12.003.
15. Hauser W., Perrot S., Sommer C. et al. Diagnostic confounders of chronic widespread pain: not always fibromyalgia // PAIN Reports. 2017; 2(3): e598. doi: 10.1097/ PR9.0000000000000598.
16. Mease P.J. Further strategies for treating fibromyalgia: the role of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. Am J Med. 2009;122(12 Suppl):S44–55. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.09.010.
17. Теплякова О.В., Морозова А.А. Фибромиалгия: гендерные и возрастные особенности. РМЖ. 2023;7:32-36. [Teplyakova O.V., Morozova A.A. Fibromyalgia: gender and age characteristics. RMZH. 2023;7:32-36. (In Russ.)] https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Fibromialgiya_gendernye_i_vozrastnye_osobennosti/
18. Савченко А.В. Современные аспекты диа-

гностики и лечения фибромиалгии. Медицинский вестник. 19.07.2022. [Savchenko A.V. Modern aspects of the diagnosis and treatment of fibromyalgia. Medical Bulletin. 19.07.2022. (In Russ.)] https://medvestnik.by/konspektvracha/sovremennye-aspekty-diagnostiki-i-lecheniya-fibromialgii
19. Bello N., Etcheto A., Beal C. et al. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis // Arthritis Res Ther. 2016; 18: 42. doi: 10.1186/s13075-016-0943-z.
20. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia // J Rheumatol. 2011; 38: 1113-1122. doi: 10.3899/jrheum.100594.
21. Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee // Arthritis Rheum. 1990; 33(2): 160-172. doi: 10.1002/art.1780330203.
22. Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity // Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62(5): 600-610. doi: 10.1002/acr.20140.
23. Wolfe F. Editorial: the status of fibromyalgia criteria // Arthritis Rheumatol. 2015; 67(2): 330-333. doi: 10.1002/статья38908.
24. Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). Pain. 2010;150(2):250-256. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.03.034
25. Насонова Т.И., Бахтадзе М.А., Мухаметзянова А.Х., Исайкин А.И. Опросник для выявления фибромиалгии: лингвистическая адаптация русскоязычной версии. Российский журнал боли. 2022;20(3):16–20. [Nasonova TI, Bakhtadze MA, Mukhametzyanova AKh, Isaikin AI. Fibromyalgia rapid screening tool: linguistic adaptation of the Russian version. Russian Journal of Pain. 2022;20(3):16–20. (In Russ.)] https://doi.org/10.17116/pain20222003116
26. Давыдов ОС., Глебов МВ. Фибромиалгия. Российский журнал боли. 2020;18(3):66-74. [Davydov OS, Glebov MV. Fibromyalgia. Russian Journal of Pain.2020;18(3):66-74. (In Russ.)] https://doi.org/10.17116/pain20201803166.
27. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria / F. Wolfe, D.J. Clauw, M.A. Fitzcharles [et al.] // Seminars in arthritis and rheumatism. – 2016. – Vol. 46. – № 3. – P. 319-329. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
28. Wolfe F., Fitzcharles M.A., Goldenberg D.L. et al. Comparison of Physician-Based and Patient-Based Criteria for the Diagnosis of Fibromyalgia // Arthritis Care Res (Hoboken). 2016; 68(5): 652-659. doi: 10.1002/acr.22742.
29. Yilmaz U., Bird T.T., Carter G.T. et al. Pain in hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: an association with fibromyalgia syndrome? // Muscle Nerve. 2015; 51: 385-390. doi: 10.1002/mus.24331.
30. Fitzcharles M.A., Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals // Rheumatology (Oxford). 2003; 42: 263-267. doi: 10.1093/rheumatology/keg075.
31. Perrot S., Dieude P., Perocheau D., Allanore Y. Comparison of pain, pain burden, coping strategies, and attitudes between patients with systemic sclerosis and patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study // Pain Med. 2013; 14: 1776-1785. doi: 10.1111/pme.12213.
32. Sepriano A., Landewe R., van der Heijde D. et al. Predictive validity of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis after follow-up in the ASAS cohort: a final analysis // Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1034-1042. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208730.
33. Чичасова Н.В. Синдром фибромиалгии: клиника, диагностика, лечение. РМЖ. 1998;18:5. [Chichasova N.V. Fibromyalgia syndrome: clinic, diagnosis, treatment. Breast cancer. 1998;18:5. (In Russ.)]https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/SINDROM_FIBROMIALGII_KLINIKA_DIAGNOSTIKA_LEChENIE/
34. Колоколов ОВ., Ситкали ИВ., Шахпазов СЖ., Колоколова АМ. Синдром хронической распространенной боли – новая междисциплинарная проблема или компетенция врача общей практики? Фарматека. 2018; 5. [Kolokolov OV., Sitkali IV., Shakhpazov SZh., Kolokolova AM. Chronic widespread pain syndrome – a new interdisciplinary problem or the competence of a general practitioner? Pharmateca. 2018; 5. (In Russ.)] doi: https://dx. doi.org/10.18565/pharmateca.2018.5.71-80.
35. Macfarlane G., Kronisch C., Dean L., et al. Eular revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann. Rheum. Dis. 2016 July 4. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.
36. Меликова НА, Филатова ЕГ, Лила АМ. Фибромиалгия при ревматоидном артрите: особенности болевого синдрома, влияние на активность заболевания и качество жизни пациентов. Современная ревматология. 2022;16(1):32–37. [Melikova NA, Filatova EG, Lila AM. Fibromyalgia in rheumatoid arthritis: features of pain syndrome, effect on disease activity and quality of life of patients. Modern rheumatology. 2022;16(1):32–37. (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-32-37.
37. Derry S., Wiffen P.J., Häuser W., et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. Cochrane Lib. 2016. doi: 10.1002/14651858.CD012332.
38. Hogestatt E.D., Jonsson B.A., Ermund A., et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine am404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. J. Biol. Chem. 2005;280:31405–12. doi: 10.1074/jbc.M501489200.
39. Gould G.G., Seillier A., Weiss G., et al.

Acetaminophen differentially enhances social behavior and cortical cannabinoid levels in inbred mice. Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2012;38:260–69. doi: 10.1016/j.pnpbbp.2012.04.011.
40. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia / G.J. Macfarlane, C. Kronisch, L.E. Dean [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2017. – Vol. 76. – № 2. – P. 318-328. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.
41. Antipsychotics for fibromyalgia in adults / B. Walitt, P. Klose, N. Üçeyler [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2016. – Vol. 2016. – № 6. – P. 1-47. doi: 10.1002/14651858.CD011804.
42. Nishishinya B., Urrútia G., Walitt B., et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: A systematic review of its efficacy. Rheumatology. 2008;47:1741–46. doi: 10.1093/ревматология/ken317.
43. Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst. Rev. 2014;(1):CD007115. doi: 10.1002/14651858.CD007115.
44. Häuser W., Petzke F., Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. J. Pain. 2010;11:505–21. doi: 10.1016/j.jpain.2010.01.002.
45. Derry S., Gill D., Phillips T., Moore R.A. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2012;(3):CD008244. doi: 10.1002/14651858.CD008244.
46. Goldenberg D., Mayskiy M., Mossey C., et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthr. Rheum. 1996;39:1852–59. doi: 10.1002/арт.1780391111.
47. Wolfe F., Cathey M., Hawley D. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. Scand. J. Rheum. 1994;23:255–59. doi: 10.3109/03009749409103725.
48. Taylor C.P. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – Calcium channel α2-Δ [Cavalpha2-delta] ligands. doi: 10.1016/j.pain.2008.11.019.
49. Crofford L.J., Rowbotham M.C., Mease P.J., et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthr. Rheum. 2005;52:1264–73. doi: 10.1002/art 20983.
50. Moore R.A., Straube S., Wiffen P.J. et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2009;(3):CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.
51. Häuser W., Bernardy K., Üçeyler N., Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin – A meta-analysis of randomized controlled trials. Pain. 2009;145:69–81. doi: 10.1016/j.pain.2009.05.014.
52. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, et al. Clonazepam open clinical treatment trial for myofascial syndrome associated chronic pain. Pain Med 2000; 1 (4): 332-9. doi: 10.1046/j.1526-4637.2000.00044.x.
53. Ngian G.S., Guymer E.K., Littlejohn G.O. The use of opioids in fibromyalgia. Int. J. Rheum. Dis. 2011;14:6–11. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01567.x.
54. Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a doubleblind, randomized, placebocontrolled study. Am J Med 2003; 114 (7): 537-45. doi: 10.1016 /s0002-9343(03)00116-5.
55. Bennett R.M., Schein J., Kosinski M.R., et al. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. Arthr. Care Res. 2005;53:519–27. doi: 10.1002/art 21319.
56. Biasi G., Manca S., Manganelli S., Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: A controlled clinical trial versus placebo. Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 1998;18:13–9. PMID: 9604730. 57. Russell I.J., Kamin M., Bennett R.M., et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. J. Clin. Rheumatol. 2000;6:250–57. doi: 10.1097/00124743-200010000-00004.
58. Tofferi J.K. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis / J.K. Tofferi, J.L. Jackson, P.G. O'Malley // Arthritis and rheumatism. – 2004. – Vol. 51. – № 1. – P. 9-13. doi: 10.1002/art 20076.
59. Scott, J. R., Hassett, A. L., Brummett, C. M., Harris, R. E., Clauw, D. J., and Harte, S. E. Caffeine as an opioid analgesic adjuvant in fibromyalgia. J. Pain Res. 2017.10, 1801–1809. doi:10.2147/JPR.S134421.
60. Alorfi NM (2022), Pharmacological treatments of fibromyalgia in adults; overview of phase IV clinical trials. Front. Pharmacol. 13:1017129. doi: 10.3389/fphar.2022.1017129.
61. Табеева Г.Р. Современные принципы лечения фибромиалгии. РМЖ. 2011;15:914. [Tabeeva G.R. Modern principles of fibromyalgia treatment. RMJ. 2011;15:914. (In Russ.)] https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremennye_principy_lecheniya_fibromialgii/
62. Foerster Z, Kleinmann B, Schlueter N, Vach K, Wolter T. Medium-term effects of a multimodal therapy on patients with fibromyalgia. Schmerz. 02.2011; 25(1):55-61. doi: 10.1007/s00482-010-1003-2.

УДК: 616.24-001-002.7

DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.012

Особенности течения АНЦА-негативного варианта Гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) с деструктивными изменениями и дефектами мягких тканей

О.В. Машкунова[1,2], М.Т. Абдуллаева[1,2], Н.Е. Жандар[2], А.А. Қожа[2], А.С. Сайлау[2]

[1] Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

[2] Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

Для цитирования: О.В. Машкунова, М.Т. Абдуллаева, Н.Е. Жандар, А.А. Қожа, А.С. Сайлау. Особенности течения АНЦА-негативного варианта Гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) с деструктивными изменениями и дефектами мягких тканей. Ревматология Казахстана. 2024;1:71-80.

Аннотация: В статье представлены собственные наблюдения; описание деструктивных процессов в легких, дефекта мягких ткани с быстропрогрессирующим течением заболевания. Представлены патогномоничные симптомы, дифференциально-диагностические критерии и алгоритмы диагностики, позволяющие своевременно и правильно оценить клиническую ситуацию, а следовательно, выбрать адекватный вариант лечебной тактики.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом (Гранулематоз Вегенера), деструктивные изменения в легких и дефект мягких тканей.

Аннотациясы: Біздің мақаламыз өз бақылауларымызды ұсынады; өкпедегі деструктивті өзгерістерді, аурудың жылдам үдемелі ағымымен жұмсақ тіндердің ақауларын сипаттау. Клиникалық жағдайды уақтылы және дұрыс бағалауға, демек, адекватты емдеу стратегиясын таңдауға мүмкіндік беретін патогномониялық симптомдар, дифференциалды диагностикалық критерийлер мен диагностикалық алгоритмдер ұсынылған.

Түйінді сөздер: полиангиитті гранулематоз (Вегенер гранулематозы), деструктивті өзгерістер және жұмсақ тіндердің дефекті.

Annotation: Our article presents our observations; lung destructive processes description, and soft tissue defects with a rapidly progressive course of the disease. Pathognomonic symptoms, differential and diagnostic criteria, as well as diagnostic algorithms are presented, allowing for a timely and correct assessment of the clinical situation, and therefore, choosing a proper treatment strategy.

Keywords: Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis), destructive changes, and Prolapses of Soft Tissues.

Введение (Актуальность)

Гранулематоз с полиангиитом (Гранулематоз Вегенера) (ГВ) – редкое заболевание неустановленной этиологии с полиорганными поражениями, характеризующееся развитием некротизирующего гранулематозного воспаления и признаками васкулита аутоиммунного генеза, поражающего преимущественно сосуды малого калибра. Чаще всего ГПА характеризуется гранулематозным воспалением с некрозом, которое обычно затрагивает преимущественно верхние дыхательные пути, а также развитием некротического васкулита мелких сосудов. Именно наличие некротических гранулем в дыхательных путях и продукция ПР-3-АНЦА являются отличительными чертами ГПА. На сегодняшний день выделяют две формы ГПА – генерализованную и локализованную. Генерализованная форма, описанная еще Ф. Вегенером, микроскопически характеризуется триадой, состоящей из деструктивного васкулита, пауцииммунного фокального некротического гломерулонефрита и некротического гранулематозного воспаления дыхательных путей. Локализованная (ограниченная) форма была выделена не так давно и характеризуется наличием поражений преимущественно в параорбитальной клетчатке и пазухах носа, а также в легких. При этом АНЦА могут отсутствовать.

Васкулит при ГПА обычно начинается с неспецифического воспалительного инфильтрата, который может прогрессировать до гранулематозного и некротического васкулита. Он чаще всего проявляется фибриноидным некрозом стенок мелких сосудов. Также васкулит нередко сопровождается гранулематозным воспалением внутри эндотелий. При ГПА первыми по-

Сведения об авторах:

Машкунова Ольга Васильевна, к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №4 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, консультант Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, +7 705 209 32 22, ovmashkun@gmail.com

Абдуллаева Маржан Тулендиевна, врач ревматолог Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, кафедра внутренних болезней №4 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, +7 778 044 60 78, abdullaeva_marjan@mail.ru, https://orcid.org/0009-0006-6466-4940

Жандар Назерке Ергебекқызы, резидент терапевт КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, +7 702 214 58 97, Zhusipovanazipa@mail.ru

Қожа Айбол Абзалұлы, резидент терапевт КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, +7 702 136 48 67, aibol_97-12@mail.ru

Сайлау Аяулым Сайлауқызы, резидент терапевт КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, +7 775 464 18 97, aiauka_97_17@mail.ru

вреждаются эндотелиальные клетки, что приводит к отеку, некрозу и их отслоению. Золотым стандартом в диагностике данного заболевания является проведение гистологического исследования. Типичные находки при биопсии ГПА включают ишемический некроз со специфической «географической» картиной, с образованием немикробного нейтрофильного абсцесса (микроабсцессов) и полиморфной гранулемы, содержащей полиморфно-ядерные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, дендритные клетки, эозинофилы и гигантские многоядерные клетки. ГВ может возникать в любом возрасте, но наиболее часто манифестирует в возрасте 25–55 лет. Распространенность ГВ в последние годы увеличивается, в связи с этим были внесены дополнения в критерии классификации гранулематоза с полиангиитом (ACR/EULAR, 2022).

Цель исследования

Основная цель статьи описать интересный, редко встречающийся клинический случай АНЦА-негативного варианта гранулематоза с полиангиитом (Вегенера), который прогрессировал очень быстро и в течение 2-х месяцев привел к полиорганным поражениям, с доминированием деструктивных изменений и дефектом мягких тканей. В представленном наблюдении клиническая картина заболевания характеризуется прежде всего системными проявлениями с поражением кожи и соединительной ткани, верхних дыхательных путей, легких, суставов, органов зрения. Такие интересные случаи позволяют изучать новые методы исследования и лечения. Своевременно поставленный диагноз, адекватно подобронная патогенетическая терапия предотвращают нежелательные изменения, развитие необратимого поражения жизненно важных органов.

Материал и методы

За период с 2015 по 2024 г. в НИИ кардиологии и внутренних болезней г. Алматы, №2 терапевтическом отделении 32 пациента получали стационарное лечение с клиническим диагнозом Гранулематоз с полиангиитом (Гранулематоз Вегенера). Из 32 пациентов у одного пациента верифицирован АНЦА-негативный гранулематоз с полиангиитом. Представляем клинический случай Гранулематоз с полиангиитом (Гранулематоз Вегенера), АНЦА-негативное с деструкциями в легких и дефектами мягких тканей.

Клинический случай

Пациент М, 1980 г.р., поступил в профильное отделение Научно-иследовательского института кардиологии и внутренних болезней г. Алматы с жалобами на отечность правой половины лица, верхней губы, изъязвление верхней губы и правой половины щеки, гнойные выделения на лице, быструю утомляемость, похудание, болезненность в левой ягодичной области, общую слабость.

Из анамнеза заболевания: болеет с сентября 2023 г., когда впервые стали беспокоить боли в поясничной области. Амбулаторно получал лечение в одной из частных клиник, какие препараты принимал не помнит, медицинских записей на руках нет. Эффекта от лечения не отмечает, в связи с прогрессированием болевого синдрома 26.09.2023 г. обратился в сопровождении родственников в ОЭМП МОМБ. В условиях приемного покоя осмотрен нейрохирургом, неврологом, госпитализирован в НИЦ в НХ по месту жительства с диагнозом: дегенеративно-дистрофическая дорсопатия поясничнo-крестцового отдела позвоночника. Секвестрированная грыжа диска L45. Осложнение: Люмбалгический синдром. Корешковый болевой синдром L5 корешка слева. Во время нахождения в отделении нейрохирургии отмечалась нарастающая отечность с зоной инфильтрации правой верхней губы с последующим переходом процесса на правую щеку с формированием зон некроза. Пациент консультирован в ЧЛХ, проведен консилиум, решением которого 06.10.2023 г. пациент переведен в ЦХ с диагнозом: Некроз верхней губы с образованием дефекта верхней губы носогубного треугольника справа. На фоне проводимой терапии в условиях хирургического профиля отмечается уменьшение отечности правой половины лица, однако увеличение зоны некроза. 09.10.2023 г. консультирован ревматологом, рекомендовано дообследование на предмет системного васкулита: болезни Вегенера. По результатам обследования по данным

КТ высока вероятность наличия у пациента гранулематоза легких с полиангиитом. Мягкотканной плотности образование левой боковой стенки грудной клетки. Лимфоаденопатия солитарного паратрахеального ЛУ. Умеренно выраженный правосторонний гидроторакс. С учетом вышеперечисленного с целью дообследования пациент 12.10.2023 г. переведен в Центр Общей Терапии, профиль ревматология с диагнозом: Системный васкулит. Болезнь Вегенера? Гистологическое исследование биопсийного материала 3-й категории сложности 27.10.2023 г.: 1 мелкий кусочек размером 0,6*0,2 см, плотный, белесоватого цвета. В гистопрепаратах – мелкий фрагмент кожи с картиной хронического некротизирующего гранулематозного воспаления, полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация с единичными многоядерными крупными клетками. Стенки капилляров частью некротизированные. Вокруг сосудов периваскулярные воспалительные инфильтраты. Гистологическое исследование биопсийного материала 2-й категории сложности 27.10.2023 г.: В присланном материале некротизированная ткань с очаговой воспалительной инфильтрацией, кровоизлияниями и очаговым гиперкератозом по поверхности. Неоднократно проводилась телемедицинская консультация с НИИК и ВБ г. Алматы, итоговый диагноз: Гранулематоз с полиангиитом (болезнь Вегенера), АНЦА-негативное, острое течение, активность 3 степени, с поражением кожи (быстро прогрессирующее язвенно-некротическое деструктивное поражение правой лицевой области с костной деструкцией верхней челюсти), органов дыхания (гранулематоз легких с полиангиитом, деструктивный пневмонит), суставов (полиартрит, ФК1). Морфологическая верификация гранулематозного воспаления (октябрь 2023 г., МОМБ). Сахарный диабет 2 типа, тяжелое течение, ИПФ, декомпенсация. Диабетический кетоз. Дегенеративно-дистрофическая дорсопатия поясничнo-крестцового отдела позвоночника. Секвестрированная грыжа диска L45. Проведена пульс-терапия солу-медролом и циклофосфаном. Выписался с умеренным улучшением, при выписке было рекомендовано применять метипред 48 мг в сутки, циклофосфан в/в капельно, который пациент дома не получал. Госпитализирован в профильное отделение НИИК и ВБ для дообследования, верификации диагноза и подбора базисной терапии.

Анамнез жизни: Гепатиты отрицает, туберкулез, кожно-венерические заболевания, гемотрансфузии, травмы отрицает. Наследственность не отягощена. Без вредных привычек. Состоит на Д учете у эндокринолога. Аллергоанамнез не отягощен.

Физикальная диагностика на момент осмотра: Общее состояние средней степени тяжести, за счет поражения верхних дыхательных путей, суставного, деструктивных изменений костной ткани. Пансинусита. Дефект мягких тканей. Самочувствие не нарушено. Положение активное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Рост –162 см; вес – 55 кг; ИМТ –20,89. ОТ – 78 см. При осмотре кожные покровы обычной окраски. Влажность кожных покровов нормальная. Тургор сохранен. Отеки не имеются. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Слизистая зева с гнойными выделениями. Дыхание через нос затрудненное, отделяемое есть. Местно асимметрия лица справа за счет кожного дефекта в проекции верхнечелюстной стенки размером 4,0х3,0 см с пристеночным поверхностным некрозом. Суставы внешне не изменены, движения в них в полном объеме и безболезненные. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос затруднено. Границы легких в пределах нормы. Аускультативно: дыхание везикулярное. Единичные хрипы в нижних отделах. ЧДД – 17-19 /мин, сатурация О2 – 96–98%. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. ЧСС – 78 в мин. PS 78 уд. в мин. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. Шумы не прослушиваются. АД 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличена. Стул регулярный, оформленной консистенции, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, болезненности нет. Дизурические явления не имеются. Мышечный тонус нормальный. Сухожильные рефлексы живые. Признаков поражения ЦНС нет.

Status Localis: Местно асимметрия лица справа за счет кожного дефекта в проекции верхнечелюстной стенки размером 4,0х3,0 см с гнойными выделениями и с

пристеночным поверхностным некрозом (рис. 1). Имеется пристеночный гайморит, синусит, воспаление слизистой полости носа и клеток решетчатого лабиринта справа, регионарные лимфоузлы не увеличены.

Лабораторные исследования, проведенные амбулаторно:

Общий анализ крови 27.11.2023 г.: Гемоглобин – 90 г/л, эритроциты – 3,27 х1012/л, тромбоциты – 381х109/л, лейкоциты – 8,47х109/л, нейтрофилы – 63%, моноциты – 7,7%, лимфоциты – 28,3 %, СОЭ – 36 мм/час.

Общий анализ мочи при поступлении 06.12.2023 г.: количество – 60 мл, цвет – соломенно-желтый, прозрачность – прозрачная, уд. вес – 1030, лейкоциты – 1-2 в п/зр, эпителий плоский – 2-3 в п/з, реакция – кислая.

Биохимический анализ крови 27.11.2023 г.: АЛТ – 26 ед/л, АСТ – 14 ед/л, общий билирубин – 6,8 мкмоль/л, холестерин – 3,7 ммоль/л, глюкоза – 7,95 ммоль/л, мочевина – 5,12 ммоль/л, креатинин – 95,3 мкмоль/л, СРБ – 3,3 мг/л, РФ – 19,5 ЕД/л, АСЛО – 457 ед/мл.

Биохимический анализ крови при поступлении 06.12.2023 г.: общий белок – 60,1 г/л.

Коагулограмма 27.11.2023 г.: АЧТВ – 34,33 сек, МНО – 1,12, ПВ – 13,5 сек, ПТИ – 93%.

Микрореакция № не указан, 27.11.2023 г.: отрицательно.

Кал на яйца глист №1321, 06.12.2023 г.: не обнаружено.

ИФА на антитела вирусных гепатитов В и С № не указан, 03.10.2023 г.: отрицательно.



Рисунок 1. **Пациент М., дефект в проекции верхнечелюстной стенки**

ИФА на ВИЧ № не указан, 02.10.2023 г.: отрицательно.

ИХЛ на прокальцитонин 27.11.2023 г.: прокальцитонин – 0,10 нг/мл.

Гликолизированный гемоглобин 27.11.2023 г.: 7,79 %.

Гистологическое исследование биопсийного материала 3-й категории сложности 27.10.2023 г.: 1 мелкий кусочек размером 0,6*0,2 см, плотный, белесоватого цвета. В гистопрепаратах – мелкий фрагмент кожи с картиной хронического некротизирующего гранулематозного воспаления, полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация с единичными многоядерными крупными клетками. Стенки капилляров частью некротизированные. Вокруг сосудов периваскулярные воспалительные инфильтраты.

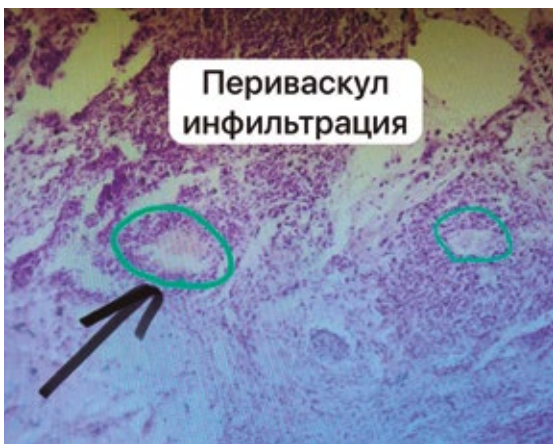


Рисунок 2. **Биопсийный материал. Периваскулярная инфильтрация**

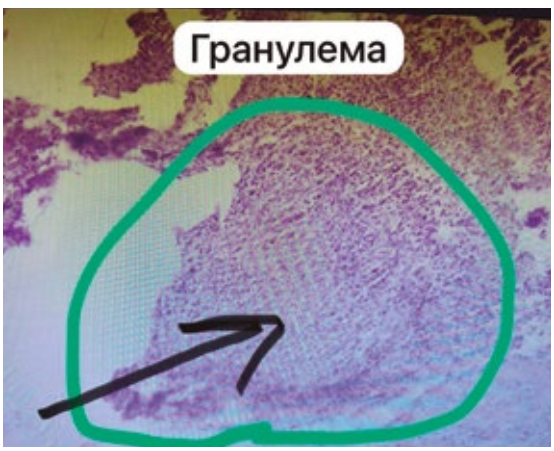


Рисунок 3. **Биопсийный материал. Гранулема**

Гистологическое исследование биопсийного материала 2-й категории сложности 27.10.2023 г.: В присланном материале некротизированная ткань с очаговой воспалительной инфильтрацией, кровоизлияниями и очаговым гиперкератозом по поверхности.

Гистологическое исследование биопсийного материала: Периваскулярная инфильтрация (рис. 2), гранулема (рис. 3).

Гистологическое исследование биопсийного материала 2-й категории сложности: В присланном материале некротизированная ткань с очаговой воспалительной инфильтрацией, кровоизлияниями и очаговым гиперкератозом по поверхности

Лабораторные исследования проведенные в стационаре:

БАК контроль после лечении 15.12.2023 г.: С-реактивный белок высокочувствительный 5.10 mg/L

ОАК (3 диф.) контроль после лечения 15.12.2023 г. 14:38: Эритроциты – 4.09 10*12/L; Тромбоциты – 451 10*9/L; Гемоглобин – 10.4 g/dL; Лейкоциты – 9.7 10*9/L; Цветовой показатель – 0.76; **СОЭ – 28 мм/час;** Палочкоядерные – 2 %; Сегментоядерные – 59 %; Эозинофилы – 1 %; Базофилы – – %; Моноциты – 4 %; Лимфоциты – 34 %;

ОАК (3 диф.) 13.12.2023 г. 16:01 Эритроциты – 3.70 10*12/L; Гематокрит – 28.1 %; Тромбоциты – 429 10*9/L; Тромбокрит – 0.35 %; Показатель гетерогенности тромбоцитов – 10.2 fL; Лейкоциты – 8.6 10*9/L; Цветовой показатель – 0.86; СОЭ – 52 мм/час; Палочкоядерные – 1 %; Сегментоядерные – 62 %; Эозинофилы – 2 % ; Базофилы – – %; Моноциты – 4 %; Лимфоциты – 31 %;

БАК 13.12.2023 г. 10:38 С-реактивный белок высокочувствительный – 14.61 mg/L; Ферритин – 200.29 ug/L;

БАК 11.12.2023 г. 10:29 С-реактивный белок высокочувствительный – 24.14 mg/L; Ферритин – 220.74 ug/L;

БАК 09.12.2023 г. 13:08 С-реактивный белок высокочувствительный – 25.51 mg/L; Ферритин – 215.86 ug/L;

ОАК (3 диф.) 11.12.2023 г. 10:26 Эритроциты – 3.73 10*12/L; Гематокрит – 28.1 %; **Тромбоциты – 450 10*9/L; Гемоглобин – 9.5 g/dL; Лейкоциты – 6.9 10*9/L**; цветной показатель – 0.76; **СОЭ – 56 мм/час;** Палочкоядерные – 1 %; Сегментоядерные – 48 %; Эозинофилы – 1 %; Моноциты – 7 %; Лимфоциты – 43 %;

ОАК (3 диф.) 09.12.2023 г. 14:11 Эритроциты – 3.83 10*12/L; Гематокрит – 30.0 %; Тромбоциты – 438 10*9/L; Гемоглобин – 9.8 g/dL; Лейкоциты – 7.9 10*9/L; Цветовой показатель – 0.77; **СОЭ – 60 мм/час**; Палочкоядерные – 2 %; Сегментоядерные – 55 %; Эозинофилы – 3 %; Моноциты – 5 %; Лимфоциты – 35 %;

HbA1 на анализаторе 07.12.2023 г. 10:41 Гликозилированный гемоглобин – 8.26 %;

Д-димер 07.12.2023 г. 12:01 Д-Димер – 1.07 ug/mL;

Суточная протеинурия в моче 08.12.2023 г. 09:41 Суточная протеинурия в моче – 0,018 г/сут;

Коагулограмма 07.12.2023 12:36 Тромбиновое время – 16.60 sec; АЧТВ – 48.00 sec; Протромбиновое время – 12.20 sec; Протромбиновый индекс – 80.20 %; МНО – 1.12 ; Фибриноген – 9.70 sec; Фибриноген С – 5.50 g/L;

Гормоны щитовидной железы 07.12.2023 09:40 Свободный Т3 – 3.70 pmol/l; Свободный тироксин (Т4) – 11.03 pmol/l; Тиреотропный гормон (ТТГ) – 4.64 uIU/ml; Антитела к тиреопероксидазе (а-ТПО) – 8.31 IU/ml;

ИФА АЦПП Анти-ЦЦП – < 7.00 U/ml;

ИФА на аутоиммунные антитела 07.12.2023 14:55 ИФА ANA – 15.23 (норма до 55,0); отрицательно;

ИФА Ig G (ANCA combi) Ig G (ANCA) – 0,53 (норма до 1,0); отрицательно;

БАК 07.12.2023 14:05 СРБ – 36.23 mg/L; Глюкоза – 5.29 mmol/L; Железо – 3.79 umol/L; Креатинин – 73.86 umol/L; Общий белок – 85.42 g/L; АЛТ – 17.12 U/L; Общий билирубин – 6.49 umol/L; АСТ – 16.48 U/L; Ферритин – 269.18 ug/L; Мочевина – 6.16 mmol/L; РФ – 8.55 IU/ml; АСЛО – 273.09 IU/ml; Альбумин – 35.87 g/L; КФК – 27.55 U/L; ЛДГ – 155.74 U/L; Калий – 4.6 mmol/L; Натрий – 141 mmol/L; Холестерин – 3.45 mmol/L; С3 Compliment – 1.58 g/L; С4 Compliment – 0.44 g/L;

ОАМ на анализаторе 07.12.2023 09:19 Относительная плотность мочи – 1025; Кислотность в моче – кислая; Лейкоциты в моче – 0–1; Нитриты в моче – отр.; Белок в моче – отр.; Глюкоза в моче

– отр.; Кетоны в моче – отр.; Уробилиноген – отр.; Билирубин в моче – отр.; Эритроциты в моче – отр; Плоский эпителий – 0–1; Переходный – отр.; Слизь – отр.; Соли – отр; Бактерии – отр.; Цветность мочи – светло-желтая; Прозрачность мочи – прозрачная;

ОАК (3 диф.) на анализаторе 07.12.2023 12:29 Эритроциты – 4.10 10*12/L; Гематокрит – 31.6 %; Тромбоциты – 464 10*9/L; Гемоглобин – 10.4 g/dL; Лейкоциты – 7.4 10*9/L; Цветовой показатель – 0.76**; СОЭ – 60 мм/час;** Палочкоядерные – 2 %; Сегментоядерные – 44 % ; Эозинофилы – 2 %; Базофилы – – %; Моноциты – 5 %; – – 47%;

Гликемический профиль: 07.12.2023 г. 08:00 – 7,2 ммоль/л; 11:00 –5,6 ммоль/л; 13:00 – 5,7 ммоль/л ; 18:00 – 7,2 ммоль/л; 22:00 – 8,7 ммоль/л.

Бак посев из раны 12.12.2023 г.: Escherichia coli – 10*6 КОЕ/мл. ESBL в-лактамазы расширенного спектра.

Аминогликозиды: Амикацин – S(МПК:=< =16); Гентамицин – S(МІК:=< =4); Гобрамицин – 1(МІК:-8).

Карбапенемы: Эртапенем – S(МПК:=< -1); Имипенем – S(МПК:=< = 1); Меропенем – S(МПК:=< = 1).

Комоинированные препараты: Ампициллин-сульбактам – S(МПІК:=< =8/4); Пиперациллин+ Тазабактам (Pip/Tazo) -S(МІІК:=< =16); Цефокситин – S(МІІК:=< =8); Цефазолин – R(МІК:->16); Цефепим – R(МІІК: > 16); Цефуроксим – R(МІІК:=>16).

Иммуноблот 07.12.2023 г.:

Антитела к кардиолипину – не обнаружено, антитела к фосфатидным кислотам – не обнаружено, антитела к фосфатидилхолину – не обнаружено, антитела к фосфатидилглицерину – не обнаружено, антитела к фосфатидилинозитолу – не обнаружено, антитела к фосфатидилсерину – не обнаружено, антитела к анексину В – не обнаружено, антитела к в-2гликопротеину-1 – не обнаружено, антитела к протромбину– не обнаружено.

Иммуноблот 07.12.2023 г.:

SSA/Ro-52 отрицательно, Jo-1 отрицательно, Sm отрицательно, RNP/Sm отрицательно, SS-A (60 kДа) отрицательно, SS-B отрицательно, PM-Scl отрицательно, PCNA отрицательно, CENT-B отрицательно, dsDNA отрицательно, Histones отрицательно, Nucleosomes отрицательно, Rib.P-protein отрицательно, AMA-M2 отрицательно, Scl-70 отрицательно.

Инструментальные исследования, проведенные амбулаторно:

Компьютерная томография органов грудной клетки и средостения (09.10.2023 13:31). Заключение: Высока вероятность наличия у пациента гранулематоза легких с полиангиитом. Мягкотканной плотности образование левой боковой стенки грудной клетки. Лимфоаденопатия солитарного паратрахеального ЛУ. Умеренно выраженный правосторонний гидроторакс. Дифференцировать с другими множественными полостными образованиями легких (деструктивные пневмонии и септическая эмболия).

Компьютерная томография ОГК и средостения 23.10.2023 г. Заключение: Образование подмышечной области и боковой стенки торакса слева (с высокой вероятностью абсцесс). Вторичного характера септическое поражение обоих легких. Лимфоаденопатия подмышечных и паратрахеального ЛУ. Эмпиема парамедиастенальной плевры справа с краевой деструкцией заднего отрезка 9 ребра и Th9. Невыраженный правосторонний гидроторакс.

ЭКГ 06.12.2023 г. Заключение: Синусовый ритм с ЧСС 69 ударов в мин. ЭОС отклонено влево.

Компьютерная томография головного мозга 01.10.2023 г. Заключение: КТ признаки дисциркуляторной энцефалопатии.

УЗИ брюшной полости, малого таза (наличие жидкости) 02.10.2023 г. Заключение: Структурных изменений не выявлено.

Рентгенография костей таза и тазобедренных суставов 12.10.2023 г. Заключение: Костно-суставных изменений тазобедренных суставов и костей таза не выявлено.

Инструментальные исследования проведенные стационарно

Компьютерная томография при поступлении ОГК 06.12.2023 г. Заключение: Полость деструкции в S6 справа, единичные узлы в легких слева, могут соответствовать признакам системных заболеваний.

ЭКГ при поступлении 06.12.2023 г. Заключение: Синусовый ритм с ЧСС 69 ударов в минуту. ЭОС отклонено влево.

Эхокардиография (07.12.2023 14:00). Заключение: Аорта не расширена в диаметре. Клапанный аппарат интактный. Полости сердца не увеличены. Зон локальных нарушений сократимости не выявлено. Систолическая функция миокарда левого желудочка удовлетворительная. ДЭхо КГ: потоки ламинарные, регургитация на МК 0-1 ст., на ТК 0-1 ст. Диастолическая дисфункция левого желудочка по первому типу. Перикард – без особ.

УЗИ гепатобилиопанкреатической области (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка) (07.12.2023 09:30). Заключение: Диффузные изменения паренхимы печени. Гемангиома печени. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы. Полипы желчного пузыря.

УЗИ почек (07.12.2023 09:30) Заключение: Уплотнение ЧЛС с обеих сторон.

УЗИ плевральной полости 07.12.2023 г. Заключение: Незначительный выпот слева.

Компьютерная томография придаточных пазух носа 07.12.2023 г. Заключение: МСКТ признаки деструктивных изменений костной ткани. Пансинусита. Дефект мягких тканей.

Деструктивные изменения и дефект мягких тканей изображены на рисунке 4.

Консультации специалистов (в стационаре)

Консилиум в составе ревматолога, пульмонолога, онколога, эндокринолога, офтальмолога, нефролога.

Выставлен основной диагноз: Системный васкулит с поражением сосудов мелкого калибра. Гранулематоз с полиангиитом (Гранулематоз Вегенера), АНЦА-негативное, острое течение, активность 3 степени, BVAS 20 б., с поражением кожи и соединительной ткани (быстро прогрессирующее язвенно-некротическое деструктивное поражение правой лицевой области с костной деструкцией верхней челюсти), верхних дыхательных путей (пансинусит, дефект мягких тканей), легких (деструктивный пневмонит. ДН 1), суставов (полиартралгии, ФК0), органа зрения (OD – Смешанный конъюнктивит, эрозия роговицы), конституциональный синдром (похудание).

Сопутствующий: Сахарный диабет 2 типа, инсулинпотребная фаза, состояние субкомпенсации. Целевой НвА1с < 7%. Субклинический гипотиреоз. OD – Смешанный конъюнктивит. Эрозия роговицы.

Дегенеративно-дистрофическая дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника. Секвестрированная грыжа диска L45.

Была подобрана дальнейшая тактика лечения, пациенту даны рекомендации:

1. Наблюдение ревматолога, ангиохирурга, пульмонолога, эндокринолога, окулиста по месту жительства.

2. **Патогенетическая терапия амбулаторно:** Циклофосфан 400 мг+ 0,9% Натрий хлор 200 мл в/в капельно, каждые 2 недели, в течение 3-х месяцев, под наблюдением ревматолога по месту жительства.

3. **Для профилактики пневмоцистной пневмонии:** Бисептол 960 мг по 1 таблетке, 3 раза в неделю, в течение 3-х месяцев.

4. **ГКС-терапия:** Метипред 16 мг по 2 таблетки (32 мг/сутки) утром, 2 недели, с дальнейшим снижением доз по 1/4 таблет-

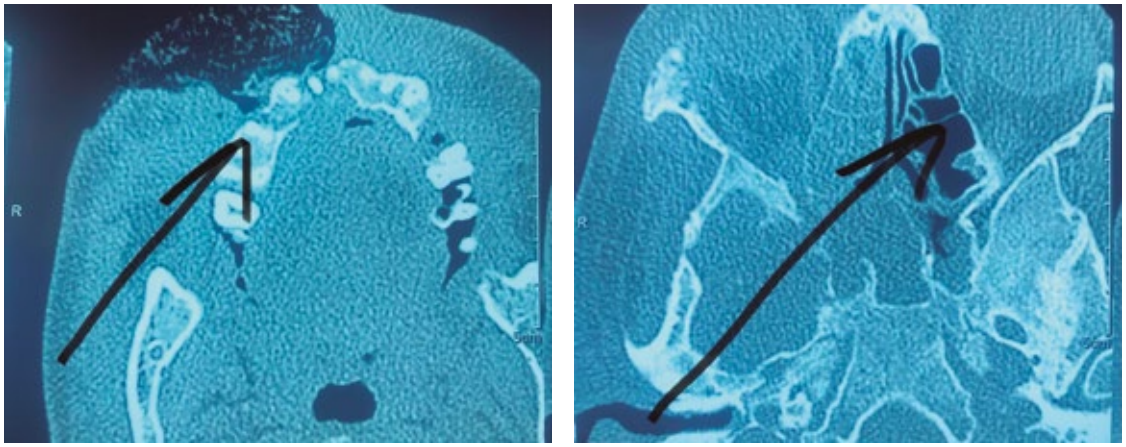


Рисунок 4. **Пациент М. Деструктивные изменения и дефект мягких тканей**

ке каждые 2 недели, до 12 мг/сутки, строго после еды, запивая молоком, длительно.

5. **Базисная терапия:** Метотрексат (Методжект) 10 мг подкожно 1 раз в неделю, длительно, под контролем общего анализа крови, биохимического анализа крови (Аланинаминотрасфераза, аспартатаминотрасфераза, общий билирубин).

6. Фолацин 5 мг по 1 таблетке на следующий день после Методжекта, длительно.

7. **Препараты кальция, ингибитор протонной помпы, антиагреганты**.

8. Консультация онколога, челюстно-лицевого хирурга, онко-торакального хирурга по месту жительства.

Медицинские вмешательства:

В отделении была назначена следующая медикаментозная терапия для индукции:

Глюкофаж 850 мг внутрь в 18:00, Новорапид 3 Ед в 08:00, 4 Ед в 13:00, 4 Ед 18:00, Левемир 4 Ед п/к в 08:00 и 22:00, Обработка с йодом Повидоном, Пантап 40 мг внутрь 08:00, Цефазолин 1,0 гр + NaCl 0,9% 10 в/в струйно в 08:00 и 20:00, Бисептол 480 мг внутрь в 08:00 и 18:00, Метипред 8 мг внутрь в 08:00, Метипред 32 мг внутрь в 08:00, Методжект 10 мг п/к в 19:00, Фолацин 5 мг внутрь в 09:00, Солу Медрол 1000 мг +0,9% NaCl – 100 мл в/в 60 кап в мин 10:00№3, 3-часовая термометрия, Клексан 0,4 п/к в 13:00, Ферровит 320 мг внутрь в 08:00, 18:00, Амикацин 500 мг +0,9% NaCl – 100 мл в/в 60 кап в мин в 08:00 и 20:00, Циклофосфан 500 мг+ 0,9% NaCl – 100 мл в/в 60 кап в мин в 10:00 №2.

Результаты: Каждый день оценивалась динамика состояния пациента. Осуществлялся контроль ОАК, БАК и т.д. Проводилось дифференциальная диагностика другими системными заболеваниями. Был положительный эффект от проводимого лечения в виде регрессирования деструктивного поражения правой лицевой области с костной деструкцией верхней челюсти, отсутствием гнойных выделений из мягких тканей и отсутствием рецидивов, а также купированием болевого синдрома в левой части ягодичной области.

На рисунке 5 изображено молниеносное прогрессирование дефекта мягких тканей.

На рисунке 6 изображена динамика через 1 месяц после начатого лечения.

Выводы

Пациент поступил для верификации диагноза и подбора базисной терапии. По результатам лабораторных и инструментальных исследований был подтвержден диагноз: Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера).

Данный клинический случай интересен быстро прогрессирующим течением заболевания, по поводу которого у врачей первичного контакта – эндокринологов, онкологов, инфекционистов должны быть настороженность в отношении болезни Гранулематоз с полиангиитом, проводить диагностический и тактический поиск совместно с ревматологами и гистологическую биопсию кожно-мышечного лоскута и КТ пораженных органов, которые явились решающими исследованиями в постановке диагноза и подбора терапии.



1-й день заболевания *3-й день заболевания* *6-й день заболевания* *10-й день заболевания*

Рисунок 5. **Пациент М. Молниеносное развитие деструкции мягких тканей**

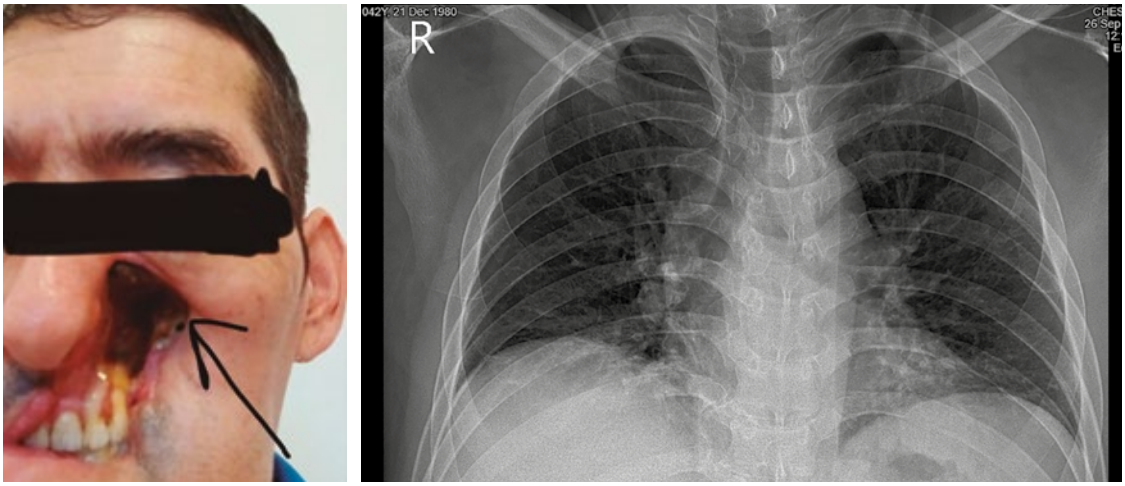


Рисунок 6. **Пациент М. Динамика через 1 месяц после начатого лечения**

Обсуждение

Путь к постановке диагноза у данного пациента начался с суставного синдрома и некротических изменений, которые проявились в виде дефекта мягких тканей. Данному пациенту был выставлен диагноз **M31.3** Системный васкулит с поражением сосудов мелкого калибра. Гранулематоз с полиангиитом (Гранулематоз Вегенера), АНЦА-негативное, острое течение, активность 3 степени, BVAS-20б., с поражением кожи и соединительной ткани (быстро прогрессирующее язвенно-некротическое деструктивное поражение правой лицевой области с костной деструкцией верхней челюсти), верхних дыхательных путей (пансинусит, дефект мягких тканей), легких (деструктивный пневмонит ДН 0), суставов (полиартралгии, ФК0), органа зрения (OD – Смешанный конъюнктивит, эрозия роговицы), конституциональный синдром (похудание).

Сопутствующий: Сахарный диабет 2 типа, инсулинпотребная фаза, состояние субкомпенсации. Целевой НвА1с < 7%. Субклинический гипотиреоз.

OD – Смешанный конъюнктивит. Эрозия роговицы.

Дегенеративно-дистрофическая дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника. Секвестрированная грыжа диска L45.

Гранулематоз с полиангиитом, АНЦА-негативный васкулит является одним из редких случаев, который в данном клиническом случае представил трудность при первичной постановке диагноза, сопровождался быстро прогрессирующим течением заболевания, деструктивными изменениями, что требовало мгновенной дифференциальной диагностики.

Дифференцировали между другими системными васкулитами, онкопатологиями, остеомиелитом и свищами мягких тканей, другими уточненными инфекционными заболеваниями (стафилококковая инфекция), подобрали тактику лечения с положительным эффектом.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Список литературы

1. Anderson, G. Wegener's Granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985 / G.Anderson, E.T. Coles, M. Crane [et al.] // Q. J. Med. — 1992. — Vol. 83 — P. 427-438.
2. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/ European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. Arthritis Rheumatol. 2022;74(3):393-399. doi: 10.1002/art.41986
3. Masiak A, Zdrojewski Z, Pęksa R, Smoleńska Ż, Czuszyńska Z, Siemińska A, Kowalska B, Stankiewicz C, Rutkowski B, Bułło-Piontecka B.

The usefulness of histopathological examinations of non-renal biopsies in the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis. Reumatologia. 2017;55(5):230-236.
4. Ревматология. Оксфордский справочник Гэвин Клуни, Ник Уилкинсон, Елена Никифору, Дипак Джейдон (пер. с англ. под ред. проф. А.М. Лилы). – М., Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2022. – С. 694-706. [Rheumatology Oxford Handbook Gavin Clooney, Nick Wilkinson, Elena Nikiforou, Deepak Jadon (translation from English, edited by Professor A.M. Leela.). Moscow publishing group "GEOTAR-Media", 2022. pp. 694-706.(in Russian)] https://cyberleninka.ru/article/n/granulematoz-s-poliangiitom-granulematoz-vegenera-mnogoobrazie-kliniko-rentgenologicheskih-proyavleniy
5. Бекетова Т.В. Современная классификация системных васкулитов. Клиницист. 2015; 2: 8–11. [Beketova T.V. Sovremennaia klassifikatsiia sistemnykh vaskulitov. Klinitsist. 2015; 2: 8–11 (in Russian)]
6. Нуднов Н.В., Шейх Г.Г., Кармазановский Г.Г. и др. Компьютерная томография в диагностике легочных поражений при гранулематозе с полиангиитом. Учебное пособие. М.: Крафт+, 2017. [Nudnov N.V., Sheikh G.G., Karmazanovskii G.G. et al. Computed tomography in the diagnosis of pul- monary lesions in granulomatosis with polyangiitis. Tutorial. Moscow: Kraft, 2017 (in Russian).]
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revisied international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65: 1–11.
8. Brimo F, Lachapelle J, Epstein JI. Testicular Vasculitis: A Series of 19 Cases. Urology 2011; 77: 1043–8.
9. Гранулематоз Вегенера: трудности диагностики и лечения https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-4-95-100 [Wegener's granulomatosis: difficulties in diagnosis and treatmenthttps://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-4-95-100 (in Russian)]
10. Wegener F. Uber eine eigenartige rhinogene granulomatose mit besonderer beteiligung des arteriensystems und der nieveu. Beitr. Pathol. 1939;102:36-68.
11. Анаев Э.Х., Баранова И.А., Белевский А.С. Легочные васкулиты: диагностика и лечение. Тер. Арх. 2018;(3):99-106. https://doi.org/10.26442/terarkh201890399-106. [Anaev E.Kh., Baranova I.A., Belevsky A.S. Pulmonary vasculitis: diagnosis and treatment. Ter. Arch. 2018;(3):99-106. https://doi.org/10.26442/terarkh201890399-106. (in Russian)]
12. Zhou P, Ma J, Wang G. Impact of interstitial lung disease on mortality in ANCA-associated vasculitis: A systematic literature review and meta-analysis. Chron Respir Dis. 20 21;18:1479973121994562. https://doi.org/10.1177/1479973121994562
13. Клименко С., Кривошеев О. Гранулематоз Вегенера на современном этапе: варианты течения, прогноз. Врач. 2005;12:39-41. eLIBRARY ID: 14306935; EDN: MBCBBH [Klimenko S., Krivosheev O. Wegener's granulomatosis at the present stage: variants of the course, prognosis. Doctor. 2005;12:39-41. eLIBRARY ID: 14306935; EDN: MBCBBH (in Russian)]
14. Синенко А.А., Кулаков Ю.В., Абрамочкина Е.Б., Лупач Н.М., Сюсина О.И., Файзенгер Е.М., и др. Опыт ведения больного с гранулематозом Вегенера: трудности диагностики и лечения. Вестник современной клинической медицины. 2011;4(2):46a-51. eLIBRARY ID: 16404054; EDN: NUZFNN [Sinenko A.A., Kulakov Yu.V., Abramochkina E.B., Lupach N.M., Syusina O.I., Faizenger E.M., et al. Experience in managing a patient with Wegener's granulomatosis: diagnostic difficulties and treatment. Bulletin of modern clinical medicine. 2011;4(2):46a-51. eLIBRARY ID: 16404054; EDN: NUZFNN (in Russian)]
15. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1101-7. https://doi.org/10.1002/art.1780330807
16. Бекетова ТВ. Международные рекомендации по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Современная ревматология. 2019;13(1):19-25. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-19-25. [Beketova TV. International recommendations for the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis. Modern rheumatology. 2019;13(1):19-25. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-19-25(in russian)].
17. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. N Engl J Med. 1996;335(1):16-20. https://doi.org/10.1056/NEJM199607043350103

УДК 616.24:616.61-002 DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.012

Синдром Гудпасчера в клинической практике

Б.А.Аубакирова[1], А.Х.Альмухамедова[2], К.К.Карина[2], А.Т.Айтказина[2], М.Т. Абишев[1]
[1] Многопрофильная городская больница № 2. г. Астана, Республика Казахстан
[2] НАО «Медицинский университет Астана» г. Астана, Республика Казахстан

Аннотация: В статье приведены современные сведения об этиологии, патогенезе, принципах диагностики и лечения синдрома Гудпасчера – тяжелого прогрессирующего заболевания, ассоциированного с образованием антител к гломерулярной базальной мембране (анти-ГБМ), при котором развивается одновременное диффузное геморрагическое поражение легких в сочетании с острым или быстро прогрессирующим гломерулонефритом, а также описан клинический случай ведения пациентки с этим редким заболеванием.
Ключевые слова: синдром Гудпасчера; дыхательная недостаточность, почечная недостаточность; лечение, клинический случай.

Для цитирования:
Б.А. Аубакирова, А.Х. Альмухамедова, К.К. Карина, А.Т. Айтказина, М.Т. Абишев. Синдром Гудпасчера в клинической практике. Ревматология Казахстана. 2024;1:81-89.

Сведения об авторах:
Б.А. Аубакирова, врач ревматолог высшей категории, многопрофильная городская больница №2, главный внештатный ревматолог, г. Астана, Республика Казахстан, ул. Рыскулова 6; E-mail: bakyt50@mail.ru. Моб.тел.: + 7 701 480 78 70.
А.Х. Альмухамедова, к.м.н., ассоциированный профессор, кафедра внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», врач терапевт высшей категории, г. Астана, Республика Казахстан, ул. Бейбитшілік, 51; E-mail: 6262alma@mail.ru. Моб.тел.:+ 7 701 317 14 49.
К.К. Карина, к.м.н., ассоциированный профессор, кафедра внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», врач ревматолог высшей категории, г. Астана, Республика Казахстан, ул. Бейбитшілік, 51; E-mail: karinakarlygash@mail.ru +7 701 474 92 06
А.А. Айтказина, магистрант второго года «Медицинский университет Астана», врач пульмонолог отделения пульмонологии многопрофильная городская больница №2, г. Астана, Республика Казахстан, ул. Рыскулова, 6.
М.Т. Абишев, зав. отделением пульмонологии, многопрофильная городская больница №2, г. Астана, Республика Казахстан, ул. Рыскулова, 6.

Клиникалық тәжірибедегі Гудпасчер синдромы

Аннотациясы: Мақалада Гудпасчер синдромындагы – ауыр үдемелі, шумақтық базальды мембранаға (анти-ГБМ) антиденелердің түзілуімен байланысты,бір мезгілде жедел немесе тез үдемелі гломерулонефритпен біріктірілген диффузды геморрагиялық өкпе зақымдануы дамитын ауруынын этиологиясы, патогенезі, диагностикасы мен емдеу принциптері туралы заманауи ақпарат берілген,сондай-ақ осы сирек кездесетін аурудын емінің клиникалық жағдайын сипаттайды.
Түйінді сөздер: Гудпасчер синдромы; тыныс алу жеткіліксіздігі, бүйрек жеткіліксіздігі; емдеу, клиникалық жағдай.

Goodpasture's syndrome in clinical practice

Annotation: The article provides modern data on the etiology, pathogenesis, principles of the disease and treatment of Goodpasture syndrome – a severe progression of the disease associated with the formation of antibodies to the glomerular basement membrane (anti-GBM), in which permanent diffuse hemorrhagic lung damage develops in some cases with rapid or rapid progressive disease. glomerulonephritis, and describes a case of behavior of patients with this rare disease.
Keywords: Goodpasture syndrome; respiratory failure, renal failure; treatment, clinical case.

Введение

Среди тяжелых заболеваний с прогностически неблагоприятным исходом описывают редкий синдром Гудпасчера. В современной классификации системных васкулитов (Chapel Hill Consensus Conference, 2012 г.) [1] этот синдром включен в группу «Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра» и обозначен как «заболевания, ассоциированные с антителами к БМК» (БМК базальная мембрана клубочков). Синдром Гудпасчера (СГ) – это редкое органоспецифическое аутоиммунное заболевание, характеризующееся клиникой быстро прогрессирующего гломерулонефрита и поражением легких (геморрагическим пульмонитом) с рецидивами легочного кровотечения (кровохарканья). Заболевание впервые было описано патологом Э. Гудпасчером в 1919 г., наблюдавшим случай летального исхода у юноши 18 лет через 6 недель после гриппа и проявлявшегося двусторонними легочными инфильтратами, рецидивами кровохарканья, анемией, диффузным некрозом альвеол и пролиферативным нефритом [1, 2, 3]. В основе патогенеза СГ лежит образование специфических антител к базальной мембране капилляров клубочков (аБМК) и/или альвеол и клинически проявляющееся легочно-почечным синдромом с развитием легочных кровотечений и быстро прогрессирующего гломерулонефрита [2, 3]. Опыт диагностики и лечения синдрома Гудпасчера основан на описании отдельных наблюдений, а редкость этого заболевания затрудняет проведение контролируемых клинических исследова-

ний. Поэтому описание каждого случая имеет важное теоретическое и практическое значение.

Цель исследования: описать редкий случай развития синдрома Гудпасчера у женщины.

Материал и методы исследования

Пациентка Т. 44 лет., гражданка Российской Федерации. Поступила 11.11.2023 г. в экстренном порядке в отделение пульмонологии многопрофильной городской больницы №2 с жалобами на малопродуктивный кашель, кровохарканье, одышку в покое, приступы удушья, недомогание, выраженную общую слабость.

Anamnesis morbi: заболела остро в течение 7 дней, дебют заболевания с повышения температуры тела до + 38^{0}С, першения в горле, сухого приступообразного кашля, одышки в покое, чувства нехватки воздуха, общей слабости, самостоятельно лечилась дома – полоскала горло солевыми растворами, фурацилином; также принимала таблетки «Кестин», проводила небулайзерные ингаляции с раствором беродуала; ингаляции «Серетид» х 2 раза в день. На фоне проводимого лечения отмечала кратковременный лечебный эффект. В последующем – нарастание общей слабости, присоединение кровохарканья на 6-е сутки заболевания. Ухудшение состояния с 11 ноября 2023 г. в виде нарастания одышки, присоединения приступообразного кашля, болей в грудной клетке при кашле, в связи с чем родственники пациентки вызвали бригаду скорой медицинской помощи (СМП); при осмотре врача СМП зафиксировано снижение SpO2 до 75% без кислорода; оказана первая помощь: преднизолон 90 мгв/в, аллергопресс 2 мл в/м – без эффекта. В связи с нарастающим ухудшением состояния пациентка в экстренном порядке была доставлена в приемное отделение многопрофильной городской больницы №2 г. Астаны с предварительным диагнозом: «Внебольничная пневмония (?) Бронхиальная астма, обострение(?) Острый аллергоз?». Ввиду прогрессирования дыхательной недостаточности пациентка была госпитализирована в палату интенсивной терапии отделения пульмонологии городской многопрофильной больницы № 2.

Anamnesis vitae: с детства страдает бронхиальной астмой, ситуационно пользуется ДАИ «Беродуал», базисная терапия – ДАИ «Серетид Мультидиск» по 1 ингаляции х 2 раза в сутки. Туберкулез легких, вирусные гепатиты, кожно-венерические заболевания отрицает. Наследственны анамнез не отягощен. Операции, травмы, переломы: отрицает. Гемотрансфузий не было. Вредных привычек нет. Социально-бытовые условия удовлетворительные. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные. **Эпиданамнез:** Контакт с лицами, инфицированными COVID-19, отрицает. Ранее коронавирусную инфекцию не переносила. Не вакцинирована. **Аллергологический анамнез:** приступы сухого кашля, экспираторного удушья на прием аспирина, вдыхание пыльцы полыни, бытовую пыль, шерсть, на резкие запахи. **Status praesens objectivus**: при поступлении общее состояние пациентки тяжелой степени за счет бронхообструктивного синдрома и явлений дыхательной недостаточности. Сознание ясное. Телосложение правильное, избыточного питания. Кожные покровы бледной окраски, на нижних конечностях, в области н/3 голени, в области промежности отмечаются ограниченные пятнистые высыпания багрового цвета с шелушением. Видимые слизистые оболочки бледной окраски, чистые, влажные. Периферических отеков нет. Костно-суставная система без видимой патологии. Грудная клетка: правильной формы, обе половины симметричные. При аускультации: дыхание жесткое, сухие рассеянные хрипы по всем легочным полям, ЧД – 28–30 в 1 мин, АД 150/100 мм рт. ст. ЧСС – 130 уд/мин. Пульс 130 уд. в мин. Язык влажный, чистый. Живот несколько увеличен за счет избыточного развития подкожно-жировой клетчатки на передней брюшной стенке, мягкий, безболезненный при пальпации. Стул регулярный, оформленный, коричневого цвета, без патологических примесей. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание: свободное, безболезненное. Пациентка обследована в экстренном порядке, начата интенсивная терапия: инициирована неинвазивная вентиляция легких – CPAP, Дексаметазон 16 мг в/в, эуфиллин 5 мл+ 5 мл физ. р-ра 5 мл в/в, медленно. В процессе CPAP-терапии достигнуто повышение SpO2 до 99%. Учитывая тяжесть

состояния, наличие бронхообструктивного синдрома и явления дыхательной недостаточности, сохраняющейся на фоне терапии глюкокортикостероидами, по решению и.о. зам. директора Абишева М.Т. и зам. директора по лечебной части пациентка госпитализирована в ОАРИТ за отделением пульмонологии.

При поступлении в многопрофильную городскую больницу №2 г. Астаны у пациентки Т. наблюдались следующие изменения в лабораторных анализах: в клиническом анализе крови: гемоглобин – 79-61г/л, эритроциты – 2,71-2,51*10^12/л, цветовой показатель 0,87-0,72; гематокрит 22,4%, средняя концентрация Hb в эритроците – 261 г/л, средний объем эритроцита – 70,6фл, среднее содержание Hb в эритроците – 23,0 пг; лейкоциты – 19,84*10^9/л, в лейкоформуле – палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные нейтрофилы 71%, лимфоциты 10%, базофилы 0,30%, эозинофилы 2,5%, моноциты 2%, тромбоциты 520*10^9/л, тромбоцитоз до 512*10^9/л, СОЭ – 79 мм/час.

В биохимических анализах крови исходно зарегистрированы повышение СРБ максимально до 133,8-150,1 мг/л, прокальцитонин 0,330 нг/мл, нарастание уровня мочевины до 27–29,6 ммоль/л, креатинина в крови до 384–427 мкмоль/л, гипопротеинемия до 48,8 г/л, гипоальбуминемия до 27,8 г/л. В коагулограмме исходно обращали внимание гиперкоагуляционные сдвиги, тромбинемия с повышением уровня Д-Димеров более 10000 нг/мл, гиперфибриногенемией до 6,04 г/л. В общем анализе мочи: белок – 0,3 г/л–1,0 г/л; эритроциты – 20–30 в поле зрения (п/з), лейкоциты – 6–7 в п/з. Цитологическое исследование мокроты: в препарате эритроциты 80–100 в.п.з., лейкоциты – 2–8 в п/з, лимфоциты – 0–1 в п/з., макрофаги – до 12–15 в п/з. Анемическая панель лабораторных исследований: фолиевая кислота – 1,4 ng/mL (3,1–20,5 ng/mL), витамин B12 – 290 pg/mL (187,0–883,0 pg/mL), ферритин 580–730 ng/mL (28,0–365,0 ng/mL), сывороточное железо – 13,2 мкмоль/л. Прямая и непрямая пробы Кумбса – отрицательные.

В связи с нарастанием азотистых шлаков начата заместительная почечная терапия – интермиттирующие гемодиализы на аппарате АК 95.

В ходе уточнения этиологии легочно-почечного синдрома (ЛПС) были определены различные аутоантитела. При иммунологическом исследовании образцов крови пациентки (табл. 1) выявлены антитела к базальной мембране клубочков класса IgG (1:40), антитела к цитоплазме нейтрофилов(c-ANCA) в диагностическом титре, антитела к протеиназе-3 (1:80).

Волчаночный антикоагулянт (подтверждающий) – 1.63 (норма 0.18–1.2). Антитела к кардиолипину, IgA, IgM, IgG суммарно – 3.099 RU|ml (норма <12 RU|ml), антитела к B-2гликопротеину, IgA, IgM, IgG – 7.59 RU|m (норма <20 RU|ml).

С целью уточнения генеза ЛПС пациентке также проведено комплексное инструментальное обследование. По данным компьютерной томографии грудного сегмента (11.11.2023 г.) выявлено двустороннее снижение пневматизации легочной ткани, интерстициальные изменения по типу «матового стекла» и альвеолярных фокусов кровоизлияний, больше справа (рис. 1).

Таблица 1. Показатели иммунологических исследований пациентки Т.

Показатель	Норма	13.11.23 г.	19.11.23 г.	28.11.23 г.	28.12.23 г.
Антинуклеарный фактор, IU/ml	< 1: 80	< 1: 80	-	-	< 1: 80
Антитела к двуспиральной ДНК, IU/мл	< 1	-	-	-	< 1
Антитела к базальной мембране клубочков (a-GBM) класса IgG	<1:20	1: 40	1: 30	1: 20	1: 30
Антитела к цитоплазме нейтрофилов (c-ANCA)	<1:20	1:20	1: 80	1:40	1: 80
Антитела к миелопероксидазе (MPO)	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20	<1:20
Антитела к протеиназе-3(PR-3)	<1:20	1:20	1:80	1:40	1:80
Антитела к бета-2-гликопротеину, RU/ml	< 20	7,59	-	-	-

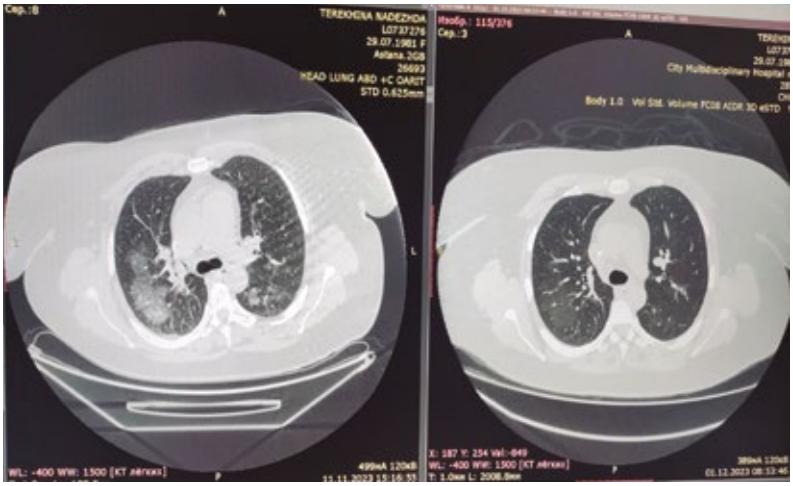


Рисунок 1. **Данные КТ грудного сегмента пациентки Т. (11.11.2023) до начала иммуносупрессивной терапии: на аксиальных КТ-срезах обоих легких определяется значительное снижение пневматизации легочной паренхимы в проекции среднего и нижних легочных полей, больше справа, по типу «матового стекла» и альвеолярного компонента (фокусы альвеолярного кровоизлияния). Проходимость трахеобронхиальноо дерева не нарушена**

В динамике наблюдения у женщины прогрессировали дыхательная недостаточность и острое почечное повреждение, анемия (гемоглобин – 61 г/л), нарастали показатели креатинина (до 427 мкмоль/л) и мочевины (27,9 ммоль/л). Биопсия почки не выполнялась по причине тяжелого состояния пациентки.

В процессе диагностического поиска были исключены туберкулез легких, ВИЧ, вирусные гепатиты В и С, взяты иммунологические анализы на антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к базальным гломерулярным мембранам. Учитывая наличие у пациентки рецидивирующего бронхообструктивного синдрома, прогрессирующей дыхательной недостаточности, в ходе диагностического поиска нами проводился также дифференциальный диагноз с эозинофильным гранулематозным полиангиитом(ЭГПА) – синдромом Черджа-Стросса. Характерной особенностью ЭГПА являются приступы удушья с обратимой бронхообструкцией, выраженная эозинофилия в крови и тканях, ассоциированная с активностью заболевания, облаковидные инфильтраты в легких. У данной пациентки несмотря на наличие персистирующей бронхиальной астмы с детского возраста признаков гиперэозинофильного синдрома не было обнаружено.

На основании клинико-анамнестических данных – изолированного нетоксического и неинфекционного поражения легких и почек по типу геморрагического альвеолита и быстропрогрессирующего гематурического гломерулонефрита, наличия диагностических титров антител к гломерулярной базальной мембране, отсутствия повышения титров других антител, специфичных для системной красной волчанки, отсутствия других системных проявлений, а также с учетом заключений гл. внештатного ревматолога г. Астаны Б.А. Аубакировой и клинических консилиумов, пациентке был выставлен рабочий клинический диагноз «Легочно-почечный синдром (синдром Гудпасчера), острое течение, анти-GBM-позитивный, с поражением легких (геморрагический альвеолит, дыхательная недостаточность 3-й ст., корригированная CPAP-терапией), почек (быстро прогрессирующий гломерулонефрит с развитием неолигурической ОПП, 2 стадии (СКФ 29 мл/мин по CKD-EPI, корригированная интермиттирующими сеансами гемодиализа). Гипохромная анемия тяжелой степени. Реактивный тромбоцитоз. Иммунопозитивность по анти-с-ANCA, анти-PR-3».

Ввиду прогрессирующего ухудшения состояния пациентки, высокой активности иммуновоспалительного процесса в легких и почках, больной по жизненным показаниям была начата интенсивная синхронная комбинированная иммуносупрессивная пульс-терапия, включавшая последовательные сеансы дискретного плазмафереза на аппарате Spectra Optia с использованием каскадных плазмофильтров Evaflux 2A20 (через день №3 с последующим введением метилпреднизолона по 1000 мг в течение 3 дней подряд внутривенно, циклофосфана – 1000 мг в/в на 2-й день пульс-терапии); далее была продолжена терапия метипредом перорально по 48 мг/сут. и циклофосфаном по 200 мг на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида в/в, капельно ежедневно (суммарная доза циклофосфана 5000 мг). За весь период стационарного лечения в общей сложности было проведено 11 сеансов лечебного плазмафереза и 12 сеансов интермиттирующего гемодиализа. С целью коррекции дыхательной недостаточности проводилась CPAP-терапия на

аппарате DRAEGER. В процессе наблюдения через 2 недели от начала заболевания у пациентки развился острый илеофеморальный тромбоз левой нижней конечности, потребовавший подключения антикоагулянтной терапии.

В результате проведенной интенсивной синхронной комбинированной пульс-терапии и дальнейшей консолидирующей терапии иммуносупрессантами к 20.12.2023 г. самочувствие пациентки значительно улучшилось, регрессировали признаки дыхательной недостаточности, остронефритического синдрома, ОПП, синдрома системной воспалительной реакции. В лабораторных анализах: восстановился гемоглобин до 82 г/л; значительно уменьшились протеинурия (до 0,3 г), эритроцитурия до 2-3- в.п.з; уровени СРБ и Д-димеров снизились до 18 мг/л и 877 нг/мл сооответственно, а показатель фибриногена нормализовался -3,79 г/л. Отмечена также положительная динамика в виде снижения титра антител к БМК (табл. 1). При контрольном проведении КТ органов грудного сегмента от 21.11.2023 г. наблюдалась выраженная позитивная динамика в виде полного регресса инфильтративных изменений, симптома «матового стекла» и появления признаков уплотнения междолевых перегородок (рис. 2).

После завершения курса иммуносупрессивной терапии пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение под наблюдением участкового терапевта, ревматолога, нефролога.

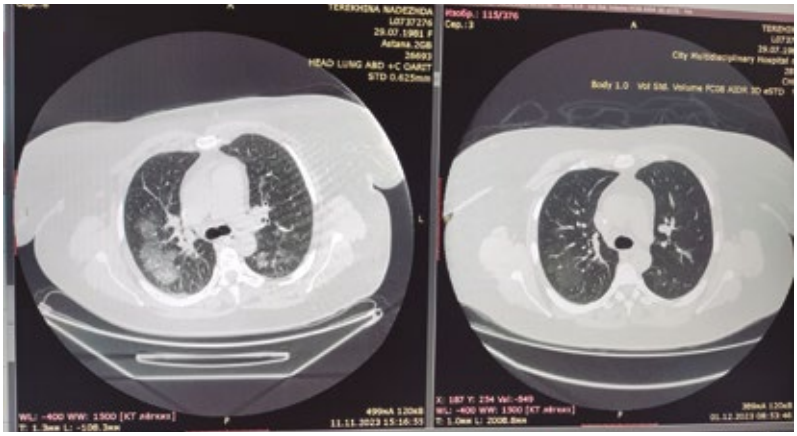


Рисунок 2. **Данные МСКТ органов грудной клетки пациента Т. от 01.12.2023 г. на фоне комбинированной начала иммуносупрессивной терапии метипредом и циклофосфаном, сеансов плазмафереза: на аксиальных КТ-срезах обоих легких субтотально определяется нормальная пневматизация легочной паренхимы за счет регресса инфильтратов по типу «матового стекла» и фокусов альвеолярного кровоизлияния**

Обсуждение

Синдром Гудпасчера – заболевание, обусловленное наличием специфических антител к базальной мембране капилляров клубочков и/или альвеол и проявляющееся легочными кровотечениями и быстро прогрессирующим гломерулонефритом. Объектом для аБМК является домен NC1, присутствующий в α-3 цепи коллагена IV типа. Данная молекула преимущественно встречается в почках и легких, поэтому именно эти органы поражаются в первую очередь [3-6]. Патоморфологическую основу синдрома Гудпасчера составляют геморрагический некротизирующий альвеолит и гломерулонефрит. Поражение почек морфологически представлено картиной фокально сегментарного некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями. По мере прогрессирования заболевания развивается склероз почечных клубочков с разрастанием соединительной ткани на месте погибших нефронов. Морфологически в легочной ткани в начале патологического процесса выявляется капиллярит межальвеолярных перегородок, а затем некротизирующий альвеолит [2, 3, 6]. Этиология болезни на сегодняшний день неизвестна. Наблюдается достоверная связь с антигенами HLA – более 80% пациентов имеют аллели DR15 или DR4. Есть предположение, что СГ ассоциирован с HLA-DR15, DRB1*1501, DRB1(*)1502 [2, 3]. К пусковым факторам у лиц с генетической предрасположенностью относят курение, вдыхание паров углеводородов и органических растворителей, воздействие инфекционных агентов (вирус гриппа, вирус иммунодефицита человека), ингаляции кокаина, металлической пыли, лекарственные препараты (D-пеницилламин, алемтузумаб) [4, 5]. Заболеваемость СГ у взрослых составляет 0,5–1 на 1 млн в год, чаще болеют мужчины. У детей заболевание развивается реже. Выявлены два возрастных пика заболеваемости СГ – в 20–30 лет и 50–60 лет [6-9]. Ключевым звеном патогенеза СГ является образование антител к базальной мембране клубочков почек (антиБМК), которые являются иммуноглобулинами IgG [10-12, 13, 14].

Синдром Гудпасчера, являясь системным иммунно-воспалительным поражением капилляров почек и легких, может протекать со значительной вариабельностью клинических проявлений вплоть до молниеносного прогрессирования симптомов [2, 4, 6, 7]. Степень тяжести поражения легких и почек у больных на разных этапах заболевания различна. В одних случаях преобладает патология почек, в других поражение легких, в-третьих – то и другое выражено одинаково. Начальные признаки легочного кровотечения – кашель и кровохаркание. При аускультации легких определяются крепитация, влажные хрипы. Отмечаются признаки дыхательной недостаточности (одышка, цианоз, нарушения сознания). Для СГ характерен БПГН, который проявляется нарастанием сывороточного уровня креатинина, гематурией, олигурией, анурией. Самым частым неспецифическим проявлением СГ считают железодефицитную анемию в результате легочного кровотечения, но иногда анемию регистрируют раньше появления признаков поражения легких и почек.

Диагноз СГ подтверждается обнаружением в крови аБМК. Известно, что у 5–14% больных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) определяют аБМК, а у 30–43% больных с аБМК выявляют АНЦА. Влияние двойной серопозитивности на прогноз и течение болезни остается спорным вопросом [8, 9, 11].

При данном заболевании нередко наблюдают лихорадку, артралгии, миалгии, хотя по сравнению с системными васкулитами, данные неспецифические симптомы при СГ выражены меньше. Типично увеличение СОЭ. Развитие необъяснимой анемии у пациентов без кровохарканья, но с двусторонней инфильтрацией в легких требует исключения СГ. При рентгенологическом исследовании – патогномоничны изменения в виде двусторонних узелковых и интерстициальных затемнений по типу «матового стекла» и консолидации легочной ткани. Для подтверждения СГ наряду с выявлением у пациента легочно-почечного синдрома необходимо проведение серологического исследования крови и/или гистологического исследования почек или легких. Основным диагностическим тестом, позволяющим верифицировать СГ, является выявление анти-БМК методом иммуноферментного или радиоиммунного анализа (чувствительность и специфичность приближаются к 100%) [8, 9, 11]. В единичных случаях антиБМК в крови при СГ не выявляются, причины этого до конца не ясны, а также есть данные, указывающие на выявление анти-БМК у здоровых людей. Примерно у 1/3 пациентов с СГ наряду с высоким титром анти-БМК в крови определяют ANCA (антитела к миелопероксидазе, антитела к протеиназе-3), что не влияет на течение и прогноз заболевания [4]. При исследовании биоптатов почек обнаруживают антиБМК в клубочках почек и гистологическую картину пролиферативного экстракапиллярного или некротизирующего гломерулонефрита. При биопсии легких, которая редко проводится, выявляется картина разрушенных альвеол, альвеолярные пространства заполнены эритроцитами, скоплениями макрофагов, нагруженных гемосидерином [12-14]. Всем больным с быстропрогрессирующим гломерулонефритом необходимо выполнение биопсии почек.

Легочно-почечный синдром (ЛПС) является полиэтиологическим синдромом, требующим дифференциального диагноза с широким кругом заболеваний (табл. 2). Вопреки распространенному мнению о том, что ЛПС равнозначен понятию СГ, его причинами могут быть различные патологии с данным симптомокомплексом. Среди заболеваний – причин ЛПС в клинической практике наибольшее значение имеют АНЦА-ассоциированные васкулиты, в частности гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) и микроскопический полиангиит, тромботические микроангиопатии. Наряду с этими неиммунными причинами ЛПС могут быть заболевания сердца, острое почечное повреждение с отеком легких, коагулопатии, баротравма, инфекции [7-9, 12–14].

Верификация диагноза СГ всегда свидетельствует о тяжелом состоянии пациента, что требует неотложного назначения активной терапии иммуносупрессантами. Поскольку темп прогрессирования заболевания может быть очень быстрым, своевременно начатое адекватное лечение значительно улучшает прогноз пациентов [7, 12, 15–17].

Таблица 2. Дифференциальный диагноз при легочно-почечном синдроме [8]

Нозология	Заболеваемость (на 1 млн чел.) %	Случаев с легочным кровотечением	Случаев с гломерулонефритом	Подтверждающий диагностический тест
АНЦА-ассоцциированные васкулиты	20,4	8-36	>70	АНЦА
Синдром Гудпасчера	<1	60-80	>90	Антитела к БМК
Волчаночный васкулит	53 (женщины) 7 (мужчины)	5,4	35	АНА, антитела к двуспиральной ДНК
Васкулит Шенлейн-Геноха	100 (дети)	Нечасто	40-50	-
Криоглобулинемический васкулит	10	3,2	20-26	Криоглобулины
Ревматоидный васкулит	12,5	< 1	25	АЦЦП, РФ
Постстрептококковый гломерулонефрит	0,4–1,5	< 1	100	АСЛ-О

Целью лечения СГ является удаление из циркуляции патогенных аБМК с одновременным предотвращением их дальнейшего образования и подавление существующего тканевого воспаления. В прошлом СГ считали фатальным заболеванием, современные схемы терапии существенно улучшили прогноз пациентов с СГ. По мнению многих исследователей, именно сочетание плазмафереза, циклофосфамида и глюкокортикодов, с последующим переходом на алкилирующий иммунодепрессант является золотым стандартом лечения синдрома Гудпасчера [15-17, 18]. При легочном кровотечении необходимы трансфузии свежезамороженной плазмы. В случаях рефрактерности к инициальной иммуносупрессивной терапии необходимо проводить лечение ритуксимабом.

В настоящее время имеется опыт применения у больных СГ ритуксимаба, сопровождавшийся значимым улучшением состояния [19, 20, 23–26]. Планировать трансплантацию почки у пациентов с терминальной почечной недостаточностью следует только после исчезновения антител к базальной мембране клубочков из циркуляции [21-26]. Течение СГ неуклонно прогрессирующее. В литературе описаны единичные спонтанные ремиссии синдрома Гудпасчера [19-21].

Спонтанные венозные тромбозы (СВТ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) относятся к наиболее неблагоприятным осложнениям АНЦА-ассоциированных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом – ГПА, микроскопического полиангиита), системной красной волчанки с вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС) и, реже, первичного АФС и синдрома Гудпасчера [7, 9, 15, 17]. Спонтанные венозные тромбозы (СВТ)/тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и диффузные альвеолярные кровотечения (ДАК), являясь потенциально фатальными производными гранулематозного полиангиита (ГПА), реже – СКВ, АФС и синдрома Гудпасчера, обусловлены системной гиперкоагуляцией, ослаблением локального альвеолярного гемостаза, альвеолярным капилляритом, снижением системного фибринолитического потенциала. Совместное присутствие данных осложнений системного васкулита в зависимости от хронологии событий допускает 3 клинических варианта сочетаний: отсроченный от СВТ/ТЭЛА дебют ДАК, совместное (диагностируемое в пределах 24 ч) развитие СВТ/ТЭЛА и ДАК и опережающее ТЭЛА начало ДАК. При этом 1 и 3-й варианты комбинации диагностически относительно несложны и включают наложение новых симптомов (клинических, параклинических) на симптоматику уже присутствующего или разрешающегося первичного процесса (тромбоза/тромбоэмболии или альвеолярного кровотечения). Напротив, совместное развитие СВТ/ТЭЛА и ДАК, вероятно, свойствен-

ное наиболее активному (агрессивному) варианту течения ГПА, характеризуется преобладанием признаков альвеолярной геморрагии [15-17]. Рациональной тактикой лечения 1-го варианта сочетания ТЭЛА–ДАК являются комплексная иммуносупрессивная терапия, использование антикоагулянтов, постановка фильтра в нижнюю полую вену, а после появления ДАК – коррекция гипоксемии, усиление иммуносупрессивной программы, отмена антикоагулянтов, переливание крови и проведение обменного переливания плазмы (ОПП) или плазмафереза (ПФ). При совместном развитии СВТ/ТЭЛА и ДАК (2-й вариант) эффективными являются коррекция гипоксемии и иммуносупрессивная терапия с возможностью дополнения их несколькими курсами ОПП и в дальнейшем постановкой кава-фильтра. Для 3-го варианта комбинации сохраняется правило эффективной иммуносупрессии, переливания эритроцитной массы, лечения дыхательной недостаточности и последующего лечения СВТ/ТЭЛА (антикоагулянты, кава-фильтр). Комплексная иммуносупрессивная тактика у больных всех групп предполагает профилактику грибковой легочной инфекции (в первую очередь ассоциированной с P. jiroveci).

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует развитие быстро прогрессирующих поражений легких и почек, приведших к тяжелому состоянию пациентки с развитием острой дыхательной и почечной недостаточности в течение 7 дней от момента обращения за медицинской помощью. Выраженная тяжесть состояния больных, различная последовательность возникновения патологии почек или легких, необходимость дифференциации с рядом других заболеваний, сопровождающихся геморрагическим легочно-почечным синдромом, представляют собой особую трудность в первичной диагностике синдрома Гудпасчера. Основным диагностическим тестом, позволяющим верифицировать СГ в группе причин ЛПС, является определение специфических аутоантител (анти-БМК). Особенностью нашего клинического случая явилось развитие СГ у женщины репродуктивного возраста, с детства страдавшей бронхиальной астмой. Развитие СГ всегда свидетельствует о тяжелом состоянии пациента, и требует неотложного назначения активной терапии иммуносупрессантами. Своевременно начатая комбинированная иммуносупрессивная терапия глюкокортикостероидами, циклофосфаном и плазмаферезом значительно улучшает прогноз пациентов. В нашем случае интенсивная комбинированная иммуносупрессивная терапия была достаточно эффективна. Следует подчеркнуть, что в представленном клиническом наблюдении риски неблагоприятного исхода у наблюдаемой больной увеличивались вследствие присоединения через 2 недели от начала заболевания острого илеофеморального тромбоза левой нижней конечности, что потребовало назначения адекватной антикоагулянтной терапии. При неэффективности интенсивной иммуносупрессивной терапии или при развитии в процессе проведения лечения тяжелого цитопенического синдрома, по мнению современных исследователей целесообразно назначение off-label препарата ритуксимаб, способного вызывать деплецию активированных В-лимфоцитов, продуцирующих анти-GBM-антитела, ответственных за легочно-почечные повреждения [24-26]. В целом, ведение пациентов с СГ требует мультидисциплинарного персонифицированного подхода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65:1–11. DOI: 10.1002/art.3771.
2. Goodpasutre E. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza // Am J Med Sci. 1919. № 158. P. 863–70.
3. Greacoa A, IdaRizzo M, DeVergilio A, et al. Goodpasture`s syndrome: A clinical update. Autoimmunity Reviews. 2015;14(3):246-253. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.006.
4. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). J Autoimmunity. 2014;48-49:108-12. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.024

5. Мухин Н.А. Синдром Гудпасчера: патогенез, диагностика, лечение. Фарматека. 2011;18:8-14 [Mukhin NA. Goodpasture`s syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment. Pharmateca. 2011;18:8-14 (In Russ.)].
6. Meyera D, Colesb A, Oyuelac P, et al. Case report of anti-glomerular basement membrane disease following alemtuzumab treatment of relapsing–remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2013;2(1):60-3. https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.07. 002).
7. Коломиец В.И., Брежнева Е.Б. , Лысогоров Б.Н., Манохина О.Ю. Синдром Гудпасчера //Крымский терапевтический журнал. 2020; №4, С. 68-72.
8. West SC, Arulkumaran N, Ind PW, Pusey C. Pulmonaryrenal syndrome: a life threatening but treatable condition. Postgrad. Med. J. 2013; 89 (1051): 274–283.
9. Колтунов И.Е., Кантемирова М.Г., Артамонова В.А. и др. Особенности течения некротизирующего респираторного гранулематоза у девочки 13 лет // Трудный пациент. 2012. V. 10. № 8–9. С. 36–38.
10. Bayat A., Kamperis K., Herlin T. Characteristics and outcome of Goodpasture's disease in children // Clin Rheumatol. 2012. V. 31. № 12. P. 1745–51.
11. West S.C., Arulkumaran N., Ind P.W., et al. Pulmonary-renal syndrome: a life threatening but treatable condition // Postgrad Med J. 2013. V. 89. № 1051. P. 274–83.
12. Российские клинические рекомендации. Ревматология/ под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С.182-206.
13. Feragalli B, Mantini C, Sperandeo M, Galluzzo M, Belcaro G, Tartaro A, et al. The lung in systemic vasculitis: radiological patterns and differential diagnosis. The British J Radiology. 2016;89:20150992. https://doi.org/10.1259/bjr.20150992).
14. Подзолков В.И., Махнач Г.К., Ишина Т.И. и др. К вопросу о сложности диагностики синдрома Гудпасчера. Терапевтический архив.2019; 91 (3): 64–67. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000044.
15. Третьяков А.Ю., Раденска-Лоповок С.Г., Новиков П.И., Третьякова В.А., Захарченко С.П. Тромбоэмболия легочной артерии и диффузное альвеолярное кровотечение: варианты сочетания и особенности терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 311–319. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200657).
16. Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Неустроева О.С., Максимовских О.В., Малахова Д.Н. Случай интенсивной терапии синдрома Гудпасчера. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(3):94-100. DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-3-94-100.
17. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. Thrombosis J. 2015;13(1). doi: 10.1186/s12959-015-0047-z
18. Isshiki T, Sugino K, Gocho K, et al. Primary Antiphospholipid Syndrome Associated with Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Thromboembolism. Intern Med. 2015;54(16):2029-33. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4058
19. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Nephrol Dialys Transplant. 2018;33(5):1-11. doi: 10.1093/ndt/gfy075
20. Fernandes R, Freitas S, Cunha P, Alves G, Cotter J. Goodpasture's syndrome with absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies: a case report. J Med Case Rep. 2016 Jul 27;10:205. doi: 10.1186/s13256-016- 0984-6.).
21. Narayanan M, Casimiro I, Pichler R. A unique way to treat Goodpasture's disease. BMJ Case Rep. 2014 Nov 24;2014. pii: bcr2014206220. doi: 10.1136/bcr-2014-206220.
22. Sauter M, Schmid H, Anders HJ, Heller F, Weiss M, Sitter T. Loss of a renal graft due to recurrence of anti-GBM disease despite rituximab therapy. Clin Transplant. 2009 JanFeb;23(1):132-6. doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00912.x.
23. Schless B, Yildirim S, Beha D, Keller F, Czock D. Rituximab in two cases of Goodpasture's syndrome. NDT Plus. 2009 Jun;2(3):225-7. doi: 10.1093/ndtplus/sfp020.
24. Shah Y, Mohiuddin A, Sluman C, et al. Rituximab in anti-glomerular basement membrane disease. QJM. 2012 Feb;105(2):195-7. doi: 10.1093/qjmed/hcr001.
25. Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: a casebased review. Semin Arthritis Rheum. 2013 Jun;42(6):567-72. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.10.007.
26. Touzot M, Poisson J, Faquer S, et al. Rituximab in antiGBM disease: A retrospective study of 8 patients. J Autoimmun. 2015 Jun;60:74-9. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.003.

УДК: 616.24:616.5-004.1 DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.013

Положительный опыт применения Нинтеданиба у пациентки с интерстициальным заболеванием легких при системной склеродермии

Для цитирования: К.К. Карина, Л.Н. Зарипова, Б.А. Аубакирова, Д.М. Макимова. Положительный опыт применения Нинтеданиба у пациентки с интерстициальным заболеванием легких при системной склеродермии. Ревматология Казахстана. 2024;1:90-95.

К.К. Карина[1], Л.Н. Зарипова[2], Б.А. Аубакирова[3], Д.М. Макимова[1]
[1]НАО «Медицинский университет Астана», [2]АО «Национальный научный медицинский центр», [3] Городская многопрофильная больница №2, Астана, Республика Казахстан

Аннотация: Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) является частым проявлением системной склеродермии (системный склероз, ССД). Поражение легких фиброзом пагубно влияет на качество жизни, психоэмоциональное состояние пациентов и является предиктором ранней смертности. Появление ингибитора тирозинкиназы – нинтеданиба, значительно расширило возможности лечения ИЗЛ, дав надежду для пациентов с ССД. В данной статье представлен клинический случай 39-летней пациентки с интерстициальным заболеванием легких при системном склерозе с положительной клинической динамикой на фоне приема нинтеданиба.
Ключевые слова: нинтеданиб, интерстициальное заболевание легких, системная склеродермия (системный склероз), клинический случай.

Аннотациясы: Өкпенің интерстициалды ауруы (ӨИА) жүйелі склеродермияның жиі көрінісі болып табылады. Өкпенің фиброзбен зақымдануы науқастардың өмір сапасына, психоэмоционалды жағдайына кері ықпалын беріп, өмір сүру ұзақтығына әсер етеді. Тирозинкиназа ингибиторы нинтеданибтің пайда болуы ӨИА емдеу мүмкіндіктерін едәуір кеңейтіп, жүйелі склеродермиясы бар науқастарға үміт береді. Бұл мақалада нинтеданибтің қолдану аясында оң клиникалық динамикасы бар жүйелі склеродермия өкпенің интерстициальды ауруы бар 39 жастағы науқастың клиникалық жағдайы берілген.
Түйінді сөздер: нинтеданиб, өкпенің интерстициалды ауруы, жүйелік склеродермия (жүйелік склероз), клиникалық жағдай.

Annotation: Interstitial lung disease (ILD) is a frequent manifestation of systemic scleroderma (systemic sclerosis, SSc). Pulmonary fibrosis has a detrimental effect on the quality of life, psychoemotional condition of patients and is recognized as a predictor of early mortality. The appearance of the tyrosine kinase inhibitor – nintedanib, significantly expanded the possibilities of treating ILD, giving hope to patients with SSc. This article presents a clinical case of a 39-year-old patient with interstitial lung disease in systemic sclerosis with positive clinical dynamics on the background of nintedanib reception.
Key words: nintedanib, interstitial lung disease, systemic scleroderma (systemic sclerosis), clinical case.

Сведения об авторах:
К.К. Карина, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии, Медицинский университет Астана, Республика Казахстан, ул. Бейбитшилик 49/А, E-mail: karinakarlygash@mail.ru Моб. тел.: +7701 474 9206. ORCID: 0000-0002-8821-7313
Л.Н. Зарипова, PhD, руководитель отдела научного и инновационного менеджмента, Национальный научный медицинский центр, Астана, Казахстан, пр. Аблайхана, 42, Email: zaripova_lina@list.ru Моб. тел.: +7701 408 1001. ORCID: 0000-0001-8728-0225
Б.А. Аубакирова, главный внештатный ревматолог г. Астаны, Городская многопрофильная больница №2, г. Астана, Республика Казахстан, ул. Турара Рыскулова, 6; Email: bakyt50@mail.ru Моб. тел.: +7 701 480 7870
Д.М. Макимова, интерн кафедры внутренних болезней, Медицинский университет Астана, Республика Казахстан, ул. Бейбитшилик, 49/А, E-mail: dmakimova@mail.ru Моб. тел.: +7776 817 7543

Введение

Системный склероз, или системная склеродермия (ССД), представляет собой тяжелое аутоиммунное заболевание соединительной ткани. ССД характеризуется нарушением иммунной регуляции с аномальной активацией фибробластов, что приводит к усилению продукции внеклеточного матрикса в дерме, результатом чего является симметричное утолщение и плотный отек кожи, повреждением микрососудов, которое происходит вследствие пролиферации интимы и воспаления сосудистой стенки. Повреждение эндотелия приводит к высвобождению вазоконстрикторов и активации тромбоцитов, что усиливает ишемию и ускоряет фиброз органов. Заболевание имеет высокую частоту осложнений, и высокие потребности в своевременной медицинской помощи. В настоящее время найдены хорошие терапевтические средства для лечения сосудистых осложнений почечного криза и легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с ССД (ССД-ЛАГ) [1]. Достижения в алгоритмах лечения привели к снижению смертности от данных осложнений [2].

Фиброз признан определяющим признаком ССД, поражающим кожу и множество внутренних органов, в том числе и легких [3]. Крупнейшие аутопсийные ис-

следования показали, что от умеренной до тяжелой степени фиброз легких встречается примерно у 75% пациентов с ССД [4]. Такие проявления со стороны легких, как бронхоэктазы, пневмоторакс и плевриты у пациентов с ССД встречаются редко [5]. Создание достаточно эффективных и безопасных методов лечения ССД-ассоциированного фиброза происходит медленно и остается важной проблемой. К сожалению, на сегодняшний день не существует лечения, способного глобально изменить течение заболевания у всех больных склеродермией, а с ИЗЛ течение заболевание становится непредсказуемо. Повышенная степень фиброза легких при компьютерной томографии (КТ) и низкая форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) являются предикторами ранней смертности пациентов. ИЗЛ имеет тенденцию возникать на ранних стадиях заболевания, и становится тяжелой ношей для пациентов с ССД [6]. Как правило, у 50% пациентов с ССД развивается ИЗЛ в течение первых пяти лет после постановки диагноза [7]. Факторы риска, связанные с прогрессированием, а также смертностью среди пациентов с ССД-ассоциированным ИЗЛ (ССД-ИЗЛ), включают диффузное поражение кожи, мужской пол, наличие антител против Scl-70, ухудшение состояние легочной ткани на КТ, снижение диффузионной способности угарного газа (diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO), ФЖЕЛ [8]. Обзор современной литературы предполагает улучшение выживаемости среди пациентов с ССД-ИЗЛ благодаря более пристальному мониторингу, а поиск эффективных методов лечения, способных прекратить или обратить вспять фиброз легких, является основной задачей в снижении смертности от ССД, улучшении исходов и качества жизни пациентов.

Появление нового антифибротического препарата для специфической патогенетической терапии идиопатического легочного фиброза – нинтеданиба, значительно расширило возможности лечения ИЗЛ. Нинтеданиб – пероральный ингибитор тройной киназы, рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGF) αβ, рецептора фактора роста фибробластов (FGF) 1–3 и рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) 1–3, действующий на профибротические пути. На основании положительных результатов плацебо-контролируемого рандомизированного сравнительного клинического исследования III фазы, проведенного у пациентов с интерстициальным заболеванием легких, ассоциированным с системным склерозом, нинтеданиб получил маркетинговое одобрение в США и Японии для лечения ССД-ИЗЛ. Нинтеданиб значительно снижал ежегодные темпы ухудшения форсированной жизненной емкости легких в течение 52 недель по сравнению с плацебо [9]. Побочные проявление на фоне терапии нинтеданибом больше отмечались со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота, тошнота, боль в животе), повышение активности печеночных ферментов [10]. Часто встречались побочные эффекты со стороны почек и мочевыводящих путей (протеинурия), нарушения со стороны кожи и придатков кожи (сыпь, алопеция, зуд), нарушения метаболизма и питания (снижение аппетита, обезвоживание, снижение массы тела) [11].

Цель исследования: на клиническом примере оценить эффективность и побочные эффекты нинтеданиба у больной с интерстициальным заболеванием легких при системной склеродермии.

Материалы и методы

В качестве примера эффективности антифиброзной терапии демонстрируем опыт применение нинтеданиба у пациентки с интерстициальным заболеванием легких при системной склеродермии.

Клинический случай

Больная, 39 лет, обратилась на прием с жалобами на приступообразный кашель с трудноотделяемой мокротой, одышкой в покое, общую слабость, повышение температуры до 39°, отмечает утреннюю скованность, необходимость запивать твердую, сухую пищу. Из анамнеза заболевания: с 2009 г. состоит на «Д» учете с диагнозом ССД. Ранее, при обострении, эпизодически принимала преднизолон в малых дозах, антиагреганты, сосудистые препараты. В последние годы ухудшений самочувствия не отмечала и лечение не принимала. Обострение с августа 2023 года: слабость, отек кистей рук, одышка, кашель непродуктивный, повышение температуры. Амбулаторно принимала Мегасеф 500 мг – 2 раза в день.

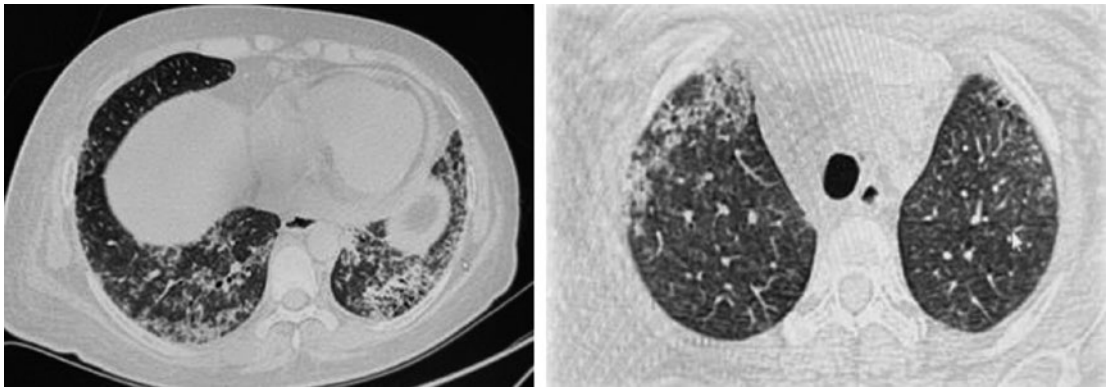


Рисунок 1. **Данные КТ легких пациентки до приема нинтеданиба**

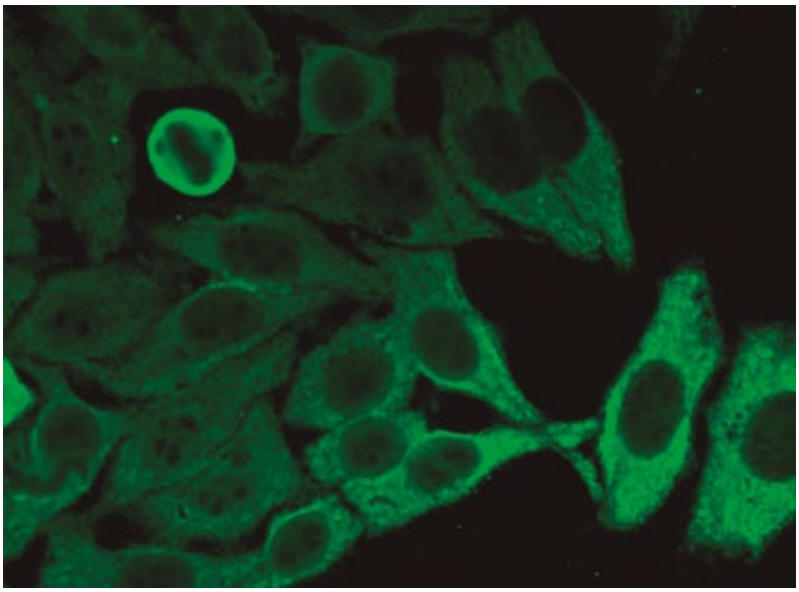


Рисунок 2. **Иммунологические анализы выявили смешанный тип свечения антинуклеарного фактора (ядерный и цитоплазматический). Гранулы распределены по всей нуклеоплазме. Ядрышки могут быть окрашены или не окрашены. У митотических клеток (метафаза, анафаза и телофаза) хроматин не окрашен. Выявлены антитела: Sm, Rib/Po, U1-snRNP, SS-A/Ro60, SCL-70. Свечение почти однородно распределено по всей цитоплазме**

При объективном осмотре: общее состояние среднетяжелое, сознание ясное. Кожные покровы синюшные. Умеренная отечность пальцев кистей рук, индурация кожи лица, амимичность лица. При аускультации легких выслушиваются сухие хрипы и дополнительные шумы в виде «треска целлофана» по всем полям, особенно в базальных отделах обоих легких. Частота дыхательных движений 24 в минуту, SpO2 86%, t 38°. Сердечная деятельность ритмичная, тоны приглушены, выраженный акцент II тона на легочной артерии. ЧСС 100 уд/мин. АД 110/70 мм рт. ст. Пациентке было проведен тест 6 мин ходьбы, где она преодолела лишь 150 м.

Было проведено комплексное исследование функции органов дыхания пациентки: по данным спирометрии было выявлено снижение ФЖЕЛ (65,2%), на КТ легких: изменение по типу «сотового легкого», тракционные бронхоэктазы, уплотнение легочной ткани, преимущественно в нижнебазальных отделах, перикардит (рис. 1).

При анализе лабораторных данных воспалительные маркеры были повышены: СРБ – 11,4 мг/л, СОЭ – 43 мм/час; печеночные маркеры в пределах нормы: АЛТ – 15,32 Ме/л, АСТ – 25,74 Ме/л, ЩФ – 34,7 Мел/л.

Иммунологические исследования включали определение антинуклеарного фактора на клетках HEp2 методом непрямой реакции иммунофлюоресценции в сыворотке крови, а также линейный твердофазный иммуноферментный анализ для качественного определения антител IgG к ядерным и цитоплазматическим антигенам. Антитела к dsDNA, Smith, SS-A/60, SS-A/52, SS-B, Scl-70, CENP-B, U1-snRNP, riboP0 были определены методом иммуноблотинга. У пациентки были выявлены смешанный тип свечения антинуклеарного фактора (ядерный и цитоплазматический, рис. 2), а также высокие титры смешанных аутоиммунных ревматических маркеров ANA, Sm, Rib/Po, U1-snRNP, SS-A/Ro60, SCL-70 (табл. 1).

Учитывая клинико-лабораторные, функциональные показатели и КТ-данные легких верифицирован диагноз: Системная склеродермия, подострое течение, активность III степени, с поражением легких (интерстициальное заболевание легких, диффузный пневмофиброз, легочная гипертензия 2 степени), сердца (коронаросклероз, перикардит), ЖКТ (гипотония пищевода), кожи (индурация, гиперпигментация, гипопигментация), сосудов

(синдром Рейно), лимфоаденопатия. ДН 2 степени. СН 2 степени.

На основании активности системной склеродермии и прогрессирования интерстициальной патологии легких назначено лечение: кислородотерапия ситуационно, при SpO2<92% (приобретен кислородный концентратор), метипред 4 мг по 2 таблетки – 1 месяц, со снижением по ¼ таблетки каждые 2 недели до 4 мг в сутки. В качестве базисного лечения – микофенолата мофетил 500 мг – 2 раза в день, нинтеданиб (офев 100 мг) 100 мг – 2 раза (200 мг в сутки) – 2 месяца. Далее нинтеданиб (варготеф 150 мг) принимала по 150 мг – 2 раза (300 мг в сутки) – 1 месяц. На фоне приема нинтеданиба состояние пациентки было оценено через каждые 6 недель: 0–6 недель, 6-12 недель, 12-18 недель.

В первые 6 недель (0-6 недель) общее состояние пациентки стабилизировалось, наметилась тенденция к улучшению: повысилась ФЖЕЛ (66,07), пациентка при тесте 6-минутной ходьбы преодолевала 470 м, SpO2 95%, воспалительные маркеры стремительно снижались (СРБ – 2,9 мг/л, СОЭ – 14 мм/час), печеночные ферменты незначительно повысились, но оставались в пределах нормы (АЛТ – 16,3 Ме/л, АСТ – 26,7 Ме/л, ЩФ – 79,9 Мел/л).

В течение последующих 6 недель (6–12 недели) наблюдалась хорошая переносимость препарата, улучшение самочувствия в виде снижения одышки, отсутствия температуры и кашля, пациентка справлялась без кислородного концентратора. Воспалительные маркеры нормализовались (СОЭ – 5 мм/час, СРБ – 0,65 мг/л) (рис. 3).

На 18 неделе (12–18 недели) результаты улучшились в виде небольшого прироста ФЖЕЛ – 66,07%, SpO2 – 98% (рис. 4), при тесте 6-минутной ходьбы справлялась отлично на 650 м. При повторном приеме после 18 недель в легких «шум треска целлофана» сохранялся только ниже лопаток с обеих сторон, сердечная деятельность ритмичная, ЧСС 80 ударов в минуту, незначительный акцент 2 тона на легочной артерии.

На фоне приема нинтеданиба через 12 недель больная начала жаловаться на легкое подташнивание, активное выпадение волос, сухость кожных покровов (табл. 2). На 18 неделе печеночные ферменты незначительно повысились (АЛТ выше нормы – 57 Ме/л), отмечались проявления

Таблица 1. Результаты иммунологических исследований: Антинуклеарный фактор на клетках HEp-2 и Антинуклеарные антитела IgG

Антиклеточные антитела	1:320 Титр
dsDNA	Отрицательно
Nucleosom	Отрицательно
Sm	Положительно (+)
Rib/Po	Резко положительно (++)
Histon	Отрицательно
U1-snRNP	Резко положительно (++)
SS-A/Ro60	Резко положительно (++)
SS-A/Ro52	Отрицательно
SS-B/La	Отрицательно
CENP-A/B	Отрицательно
SCL-70	Положительно (+)
Jo1	Отрицательно



Рисунок 3. **Динамика воспалительных маркеров (СОЭ, СРБ) в течение 18 недель**

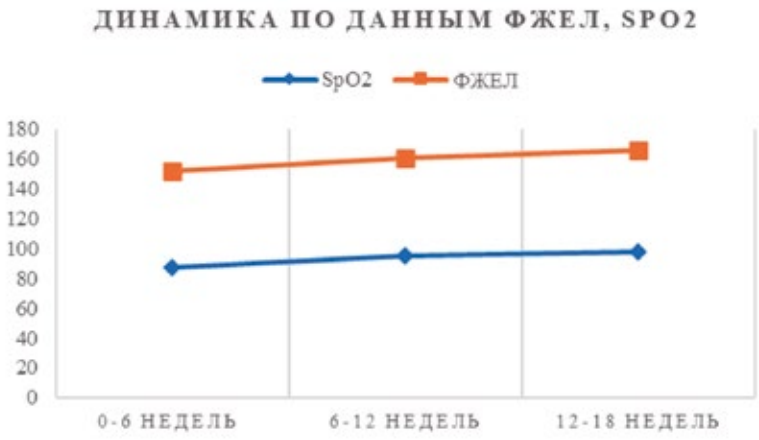


Рисунок 4. **Динамика функциональных показателей (ФЖЕЛ, SpO2) в течение 18 недель**

желчного застоя (ЩФ – 378Мел/л) (рис. 5).

Учитывая нежелательные явления в виде нарастания печеночных проб и кожных проявлений, назначены гепатопротекторы, и дозу нинтеданиба снизили до 200 мг в сутки после 18 недель приема. Планируется повторная КТ легких через 6 месяцев от начала терапии для сравнительной оценки противофиброзной эффективности нинтеданиба.

Обсуждение и выводы

Системный склероз связан с низким качеством жизни пациентов и высокой смертностью вследствие распространенных нарушений микроциркуляции, фиброза кожи и внутренних органов. При этом интерстициальные заболевания легких являются основной причиной смертности, связанной с ССД. Наиболее распространенными клиническими проявлениями являются утомляемость, одышка при физической нагрузке и сухой кашель, хотя у многих пациентов на ранних стадиях заболевание может протекать бессимптомно [12]. Нинтеданиб, ингибируя процесс фиброза, продемонстрировал антифиброзную и противовоспалительную активность при различных патологических процессах, приводящих к фиброзу легких и оказался многообещающим для терапии ИЗЛ, в том числе ассоциированных с ССД. В настоящий момент нинтеданиб рекомендован Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR) и исследовательской группой по склеродермии (EUSTAR) как препарат, который уменьшает снижение функции легких у пациентов с ССД-ИЗЛ.

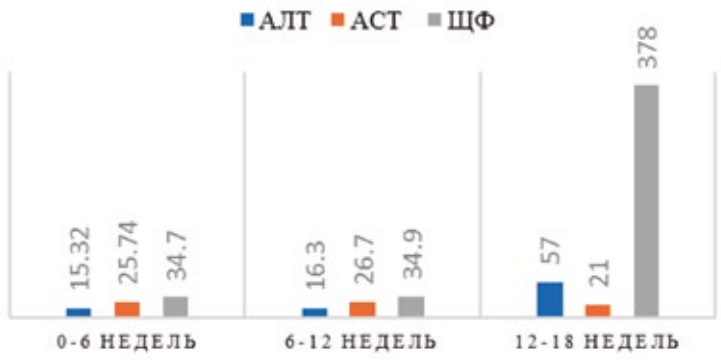


Рисунок 5. **Динамика печеночных проб (АЛТ, АСТ, ЩФ) в течение 18 недель**

В данном клиническом случае пациентка нуждалась в антифиброзной терапии в связи с прогрессированием легочных проявлений основного заболевания. Нинтеданиб в кратчайшие сроки показал положительные результаты: снижение уровня воспалительных маркеров, увеличение сатурации, улучшение теста 6-минутной ходьбы, значительное улучшение общего состояния пациентки. Основной путь элиминации нинтеданиба происходит желчно-фекально, поэтому необходимо обращать особое внимание на анализы печеночных проб. У данной пациентки на фоне приема нинтеданиба 300 мг в сутки через 12 недель незначительно повысились АЛТ

Таблица 2. Побочные проявления терапии нинтеданибом согласно литературным данным, а также в данном клиническом случае

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота возникновения	Наличие у пациентки
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, рвота, тошнота, боль в животе	Очень часто	Пациентка отметила наличие редкой легкой тошноты
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	повышение активности АСТ, АЛТ, повышение активности ЩФ	Очень часто	Повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	протеинурия, почечная недостаточность	Часто неизвестно	Не наблюдалось
Нарушения со стороны кожи и придатков кожи	сыпь, алопеция зуд	Очень часто часто	Пациентка отметила активное выпадение волос, сухость кожных покровов

и щелочная фосфатаза (более двух раз выше нормы), что потребовало снижения дозы нинтеданиба до 200 мг в сутки. Так как это первый случай применения нами нинтеданиба при ССД-ассоциированном ИЗЛ, препарат все еще нуждается в детальной валидации и продолжительном наблюдении.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. Woodworth T.G., Suliman Y.A., Li W., Furst D.E., Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. Nat. Rev. Nephrol. 2018; 14:137. doi: 10.1038/nrneph.2017.183.
2. Williams M.H., Das C., Handler C.E., Akram M.R., Davar J., Denton C.P., Smith C.J., Black C.M., Coghlan J.G. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: Improved survival in the current era. Heart. 2006; 92:926–932. doi: 10.1136/hrt.2005.069484.
3. Mouawad JE, Feghali-Bostwick C. The Molecular Mechanisms of Systemic Sclerosis-Associated Lung Fibrosis. Int J Mol Sci. 2023 Feb 3;24(3):2963. doi: 10.3390/ijms24032963. PMID: 36769282; PMCID: PMC9917655.
4. Konopka KE, Myers JL. Interstitial lung disease pathology in systemic sclerosis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2021 Jul 17; 13:1759720X211032437. doi: 10.1177/1759720X211032437. PMID: 34349846; PMCID: PMC8287363.
5. Aithala, R., A.G. Alex, and D. Danda, Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. International journal of rheumatic diseases, 2017. 20(1): p. 5–24
6. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM; SENSCIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. Epub 2019 May 20. PMID: 31112379.
7. Adigun R, Goyal A, Bansal P, Hariz A. Treasure Island: StatPearls; 2021. Systemic Sclerosis.
8. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Mar 15;201(6):650-660. doi: 10.1164/rccm.201903-0563CI. PMID: 31841044; PMCID: PMC7068837.
9. Kuwana M, Azuma A. Nintedanib: New indication for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Mod Rheumatol. 2020 Mar;30(2):225-231. doi: 10.1080/14397595.2019.1696505. Epub 2019 Dec 20. Erratum in: Mod Rheumatol. 2019 Dec 20;1. PMID: 31747840.
10. Ghazipura M, Mammen MJ, Herman DD, Hon SM, Bissell BD, Macrea M, Kheir F, Khor YH, Knight SL, Raghu G, Wilson KC, Hossain T. Nintedanib in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2022 Jun;19(6):1040–1049. doi: 10.1513/AnnalsATS.202103-343OC. PMID: 35499854.
11. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, Walsh SLF, Kolb M, Koschel D, Moua T, Stowasser S, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. Eur Respir J. 2022 Mar 17;59(3):2004538. doi: 10.1183/13993003.04538-2020. PMID: 34475231; PMCID: PMC8927709.
12. Volkmann ER, Tashkin DP (2016) Treatment of systemic sclerosis related interstitial lung disease: a review of existing and emerging therapies. Ann Am Thorac Soc 13(11):2045–2056.

DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.014

Early diagnostic of heart failure in system lupus erythematosus

Karateev R.A., Kirillova I.G., Gorbunova Yu.N., Popkova T.V.
Federal State Budgetary Scientific Institution "V. A. Nasonova research institute of rheumatology", Moscow, Russia

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with a high cardiovascular risk. A common cause of mortality in patients with SLE is heart failure (HF), for the diagnosis of which a new diagnostic method is currently being used – speckle-tracking (ST) echocardiography, which allows detecting subclinical myocardial dysfunction.

Objectives: to determine the frequency of early manifestations of HF in patients with SLE according to echocardiography data; to analyze the relationship of early instrumental signs of HF with clinical and immunological indicators of SLE.

Materials and methods: 80 patients with significant SLE were included (SLICC/ACR 2012), average age 34.3+12.1 years, 87% women prevailed, disease duration 4.8+2.4 years, SLEDAI-2K activity index 7.4[6.6; 8.5] points. All patients underwent echocardiography with tissue doppler and assessment of left lobal longitudinal strain (LV GLS) by the ST method.

Results: A decrease in LV GLS was observed in 71.8% of patients with SLE. In the group of patients with SLE and reduced GLS, a direct relationship was revealed between a decrease in GLS and the level of C-reactive protein ($r = 0.913$) and the rate of erythrocyte sedimentation ($r = 0.277$), as well as an inverse relationship with the level of the serum complement C3 ($r = -0.404$) and C4 ($r = -0.644$), the number of erythrocytes ($r = -0.258$) and hemoglobin level ($r = -0.264$), glomerular filtration rate (GFR) ($r = -0.296$) ($p<0.05$ in all cases). The decrease in GLS correlated with SLEDAI-2K ($r = 0.211$), the titer of anti-double stranded DNA antibodies ($r = 0.307$) ($p<0.05$ in all cases).

Conclusion: patients with SLE, low LV GLS status was detected in most cases. echocardiography using the speckle-tracking technique allows detecting early myocardial dysfunction, especially in cases with patients in the early stages of the disease.

DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.015

Opportunity of preventing withdrawal of biologic DMARDs in patients with Rheumatoid Arthritis

E. Koltsova [1], G. Lukina [1,2], E. Schmidt [3], K. Lytkina [4], E. Zhilyaev[5,6]
[1]Moscow Clinical Scientific Center, [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, [3] City Clinical Hospital 1 named after N.I. Pirogov, [4] Hospital for war veterans#3, [5] Russian Medical Academy of continuing professional education, [6]CJSC «European Medical Center», Moscow

Background: Biologics therapy can significantly improve the results of rheumatoid arthritis treatment but is associated with the risk of infections and other diseases.

Objectives: Reveal predictors of target drug withdrawal due to adverse RA.

Methods: 661 patients with rheumatoid arthritis were examined, in total 1,217 treatment events. The search for predictors was carried out in two steps. At the first step variables were selected that demonstrated significant correlation with time to treatment discontinuation in Kaplan-Meier analysis. At the second step selected factors were included in the Cox regression model. The final set of independent significant predictors was obtained by backward stepwise variable selection.

Results: The independent significant predictors of increased risk of treatment discontinuation were the following: presence of rheumatoid nodules ($p<0,001$), higher doses of glucocorticoids (GC) ($p<0,001$), lower doses of methotrexate (MTX) ($p=0,009$). The obtained data were converted into formula for calculating the risk of biologic therapy discontinuation for adverse events.

Relative risk (RR) of biologics discontinuation for adverse events equals to

RR (e^B) MTX dose x RR (e^B) GC dose x RR (e^B) rheumatoid nodules.

Thus, if the methotrexate dose is 25mg per week, none of the glucocorticoids and none of rheumatoid nodules, minimum value of risk of biologic therapy discontinuation for adverse events is 0,466: $0,97025 \times 1,0870 \times 1,4330$

If the patient has rheumatoid nodules, use prednisolone 10mg and doesn't use methotrexate, maximum value of risk of biologic therapy discontinuation for adverse events is 3,25: $0,9700 \times 1,08710 \times 1,4331 = 3,25$

In our cohort, we can consider the average risk of discontinuation of biologics (approximately equal to 1), such as in patients using methotrexate 15 mg/week (mean dose in the cohort), prednisolone 6.25 mg/day (mean dose in the cohort) and none of rheumatoid nodules (72.1% of patients did not have them).

Conclusion: This formula can be used to calculate the possible risk of discontinuation of bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis to personalize targeted immunosuppressive therapy.

DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.016

Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis

V.O. Omelchenko
V. Zelman Institute for the Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Сведения об авторе:
Омельченко Виталий Олегович, н.с. лаборатории патологии соединительной ткани НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН, старший преподаватель кафедры внутренних болезней Института медицины и психологии В.Зельмана Новосибирского государственного университета (ИМПЗ НГУ), врач-терапевт, врач-ревматолог, к.м.н.
тел.: +7 (913) 393-17-72; e-mail: v.o.omelchenko@gmail.com.
e-mail: v.omelchenko@g.nsu.ru

Background

Rheumatoid arthritis is a common disease with involvement of joints and other internal systems. Joint deformities significantly reduce the quality of life of patients. Elsewhere, these patients often have osteoporosis, have high fracture risk and high prevalence of sarcopenia, formed by low functional activity, chronic inflammation, nutritional disorders, and medicaments used. Currently, sarcopenia is defined as a syndrome characterized by a generalized and progressive decrease in muscle strength and muscle tissue mass, leading to an increased fall risk, fractures, limitation of daily activities and deterioration of life quality. Muscle strength plays a crucial role in updated definition of European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2). So, these criteria of sarcopenia may not be fully suitable for patients with RA because they often have pain and joint deformities and have difficulties in functional tests performing. That's why instrumental methods may be useful in identifying sarcopenia.

The aim of our study was to evaluate body composition parameters and its association with SARC-F questionnaire results and the clinical features in women with rheumatoid arthritis.

Material and methods

Seventy-two women with rheumatoid arthritis (2010 ACR/EULAR criteria) were included. We had evaluated demographic and clinical features, inflammation activity and instrumental results. Body composition was carried out by dual-energy absorptiometry. The lean, fat and muscle weight of the upper and lower extremities, the trunk and the whole body were assessed. SARC-F questionnaire and a test of rising five times from a chair were carried out for screening sarcopenia presence. The median age of patients was 55 years. The average duration of the disease was 12 years. The most patients have moderate or low disease activity.

Results

Sarcopenia suspected on SARC-F was revealed in 51,4% patients. The time to rise from a chair was longer in these patients ($p<0.001$) and almost everything demonstrated low muscle strength. 18,5% of patients were unable to complete the test due to joint pain. Sarcopenia, evaluated by low appendicular muscle index (AMI≤5.5 kg/m2), was found in 20.9% of patients and didn't correlate with SARC-F results. Only 5,6% of patients had both low AMI and positive SARC-F results. When evaluating body mass index, we found both mass deficiency (4%) and obesity (29%). At the same time obesity evaluated by DXA was found in 82% of patients, including in patients with normal BMI and they often had low muscle mass. So, the patients with sarcopenia had lower weight. Additionally, sarcopenia was found in younger patients.

Conclusion. Sarcopenia was frequent (51,4% by SARC-F and 20,9% by DXA) in women with RA. Sarcopenia was more commonly revealed in younger women with RA and with lower weight. SARC-F questionnaire result didn't associate with presence of sarcopenia, defined by AMI. A detailed assessment of body parameters and the development of special questionnaires for screening sarcopenia in patients with RA are necessary.

DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.017

Schnitzler's Syndrome successfully treated with inhibitor of interleukin 1 β: A Case Report

M. Borisova[1], N. Savenkova[1], C. Mabudzade[1], G. Lukina[1]
[1]A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

Background

Schnitzler syndrome (SchS) is a rare autoinflammatory disease, characterized by recurrent urticarial skin rashes in combination with monoclonal gammopathy, the risk of developing AA amyloidosis and lymphoproliferative diseases [1]. The syndrome is under-recognized and can be present in up to 1.5% patients with IgM monoclonal gammopathy [2]. There are data on single patients with SchS in Russia.

Objectives: to analyze the clinical, laboratory features of this disease and provide information of successful treatment with inhibitor interleukin 1 β.

Methods

61-year-old male, who suffered from chronic pruritic urticaria, fever, and arthralgia for 6 years. The inflammatory episodes lasted for several days with fever and arthralgia. Last year the episodes became more frequent and with longer duration. We provided routine clinical and laboratory examination, x-ray of extremities, skull, and spine, CT of chest. This patient was tested with electrophoresis of serum and urine proteins, histological and cytological examination of the bone marrow, and checking mutations in NLRP3 and TNFRSF1A genes. The consultation of hematologist was performed.

Results

During a physical examination, wheals and erythematous patches were found on the trunk and both extremities (figure 1). Laboratory investigations showed leukocytosis (17,7×109/L), an elevated erythrocyte sedimentation rate (61 mm/hr; 0-20 mm/hr) and an increased C-reactive protein (CRP) level (118 mg/L; 0-5 mg/L). Increased immunoglobulin (Ig)M levels 3,39 (0,46 – 3,04) g/L) were observed. Monoclonal secretion of IgM kappa light chain 4,4 g/L were detected. Enlarged spleen (area 59.2 cm^2) by ultrasound was observed. There were no abnormalities on x-ray of extremities, skull, and spine, CT of chest. Based on these clinical and laboratory findings, he was diagnosed with SchS. Initially, patient was treated by 3 mg of colchicine without clinical and laboratory response. After several months the canakinumab 150 mg per 12 weeks was started with dramatic effect. The symptoms of disease were completely resolved (figure 2).

Conclusion

SchS is a rare disease and it should be kept in mind in patients with chronic pruritic urticaria, fever, and arthralgia. The differential diagnosis included adult Still's disease, monogenic autoinflammatory syndromes and hematological conditions. The inhibition of Il-1β is successful strategy to treat this group of patients with inadequate response to conventional treatment.

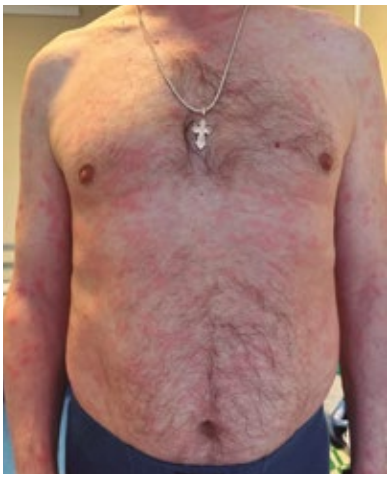


Figure 1



Figure 2

References

1. Salugina SO, Gorodetsky VR, Fedorov ES, Lopatina NE, Evsikova MD. Schnitzler syndrome: A review of literature, the authors' observation, and experience with the interleukin-1 inhibitor canakinumab. Terapevticheskii Arkhiv. 2017;89(11):111-115. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/terarkh20178911111-115
2. Więsik-Szewczyk E, Felis-Giemza A, Dziuk M, Jahnz-Różyk K. Schnitzler Syndrome in a 27-Year-Old Man: Diagnostic and Therapeutic Dilemma in Adult Auto-Inflammatory Syndromes A Case Report and Literature Review. Int J Gen Med. 2020;13:713-719 https://doi.org/10.2147/IJGM.S265482

Borisova Maria is a senior scientist of Rheumatology department in A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation. mrs.mbrs@yandex.ru, 89261825847

DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.018

Результаты проспективного наблюдения за влиянием метотрексата на течение хронической сердечной недостаточности у пациентов с ревматоидным артритом

А.С. Анкудинов
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иркутск, Россия

Цель исследования

Определение особенностей течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне ревматоидного артрита (РА) путем сравнительного анализа лабораторно-инструментальных и клинических показателей течения ХСН у пациентов с РА и без РА, а также поиск возможных ассоциаций базисной противовоспалительной терапии с исследуемыми параметрами.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 256 пациентов (все участники исследования – женщины): исследуемая группа – 134 с ХСН и РА, группа сравнения – 122 пациента с ХСН без РА. Функциональный класс ХСН в исследуемых группах по NYHA I–II. Диагноз ХСН выставлен на основании современных критериев ESC и РКО. Диагноз РА подтвержден с помощью лабораторно-инструментальных критериев. Проводилась сравнительная оценка клинических и лабораторных показателей в обследуемых группах. Проводился анализ возможных ассоциаций базисной противовоспалительный терапии РА с показателями течения РА. В работе представлены статистически достоверные результаты. Обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p <0,05.

Результаты

В результате исследования обнаружено статистически значимое преобладание значение E/e` в группе пациентов с ХСН и РА по отношению к пациентам без РА: 18,7±1,9 и 17,11±1,1 (p=0,001). Уровень NT-proBNP в группе пациентов с ХСН и РА имел значимо более низкие значения по отношению к пациентам без РА: 321,8 (241,5; 398,8) пг/мл и 464,4 (355; 656,4) пг/мл (p=0,004). У пациентов с ХСН и РА, принимавших лефлуномид, уровень NT-proBNP не имел статистически значимых различий по отношению к пациентам с ХСН без РА: 444,3 (325,0; 560,0) пг/мл и 488,7 (355,0; 638,0) пг/мл (p=0,088). В группе пациентов с ХСН и РА обнаружена статистически значимая обратная ассоциация дозировки метотрексата с параметрами E/e` (r=-0,3; p=0,03), NT-proBNP (r=-0,34; p=0,01), уровнем липопротеидов высокой плотности (r=0,3; p=0,02). Также были обнаружены признаки уменьшения выраженности симптомов одышки, утомляемости и отеков на фоне приема метотрексата.

Заключение

Прием метотрексата в дозировке 15 мг/сутки может положительно сказываться на таких параметрах как E/e`, NT-proBNP, некоторых параметрах липидограммы и симптомов у пациентов с ХСН и РА. Однако для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение проспективных исследований.

Сведения об авторе:
Анкудинов Андрей Сергеевич, д. м. н., доцент кафедры симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет, Минздрава России, Иркутск, Россия.
andruhin.box@ya.ru
моб.: 89140107928

The results of a prospective observation of the effect of methotrexate on the course of chronic heart failure in patients with rheumatoid arthritis

Ankudinov Andrey Sergeevich
D.Med.Sc., Associate professor of the department of emergency medical care of ISMU, Irkutsk, Russia

The aim

To determine the features of the course of chronic heart failure (CHF) against the background of rheumatoid arthritis (RA) by comparative analysis of laboratory, instrumental and clinical indicators of the course of CHF in patients with and without RA, as well as to search for possible associations of basic anti-inflammatory therapy with the studied parameters.

Material and methods

256 patients participated in the study (all study participants were women): the study group – 134 with CHF and RA, the comparison group – 122 patients with CHF without RA. Functional class of CHF in the study groups according to NYHA I-II. The diagnosis of CHF is based on modern ESC and RKO criteria. The diagnosis of RA was confirmed using laboratory and instrumental criteria. A comparative assessment of clinical and laboratory parameters in the examined groups was carried out. The analysis of possible associations of basic anti-inflammatory therapy of RA with indicators of the course of RA was carried out. The paper presents statistically reliable results.

Results

The study revealed a statistically significant predominance of the E/e` value in the group of patients with CHF and RA about patients without RA: 18.7±1.9 and 17.11±1.1 (p=0.001). The level of NT-proBNP in the group of patients with CHF and RA had significantly lower values compared to patients without RA: 321.8 (241.5; 398.8) pg/ml and 464.4 (355; 656.4) pg/ml (p=0.004). In patients with CHF and RA taking leflunomide, the level of NT-proBNP had no statistically significant differences about patients with CHF without RA: 444.3 (325.0; 560.0) pg/ml and 488.7 (355.0; 638.0) pg/ml (p=0.088). In the group of patients with CHF and RA, a statistically significant inverse association of methotrexate dosage with the parameter's E/e` (r=-0.3; p=0.03), NT-proBNP (r=-0.34; p=0.01), high-density lipoprotein levels (r=0.3; p=0.02) was found. There were also signs of a decrease in the severity of symptoms of shortness of breath, fatigue and swelling while taking methotrexate.

Conclusion

Taking methotrexate at a dosage of 15 mg / day can have a positive effect on such parameters as E/e`, NT-proBNP, some parameters of the lipidogram and symptoms in patients with CHF and RA. However, prospective studies are needed to confirm this hypothesis.

DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.019

Безопасность вакцинации против COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями

К.С. Руцкая-Морошан[1], С.Т. Абишева[1], Б.А. Аубакирова[2], И.В. Попова[1], Г.Ж. Акимбаева[1], Ж.С. Мадрахимова[1]
[1] НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан
[2] ГКП на ПХВ Городская многопрофильная больница №2», г. Астана, Республика Казахстан

Введение

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, представила собой глобальную угрозу для всех сфер здравоохранения. Пристальное внимание как зарубежных, так и отечественных ревматологов привлекает проблема течения коронавирусной инфекции у пациентов ревматологического профиля. Пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) подвержены наиболее частой госпитализации и негативным исходам в связи с SARS CoV-2. Тяжесть основного заболевания, прием иммуносупрессивных препаратов, нарушение иммунорегуляции и сопутствующий коморбидный фон – данные факторы отягощают течение инфекционного процесса. Мировое медицинское сообщество признает важность иммунизации против COVID-19 среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями и подчеркивает приоритетность вакцинации для данной категории пациентов. Несмотря на множество опубликованных исследований с начала кампании вакцинации, многие вопросы все еще требуют детального изучения.

Цель исследования

Оценка статуса вакцинации против COVID-19 и ассоциированных с ней нежелательных явлений (НЯ) среди пациентов с ИВРЗ, изучение частоты последующего обострения основного ревматологического заболевания.

Материалы и методы

Ретроспективное обсервационное поперечное исследование проводилось в столице Казахстана (г. Астана) на базе городских поликлиник в период с апреля по июль 2023 года. В исследование были включены четыре наиболее часто встречающихся в Казахстане ревматологических патологий, в том числе ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, системная красная волчанка и системная склеродермия. Характеристики и параметры пациентов соответствовали критериям включения в исследование. Исследование представляло собой два этапа: заполнение пациентами онлайн-опросника и изучение электронных медицинских карт пациентов для получения достоверных клинических данных об ИВРЗ, сопутствующих заболеваниях и характеристиках перенесенного SARS-CoV-2. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS (версия 19).

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 193 участника с диагнозом верифицированного ИВРЗ. Вакцинированы хотя бы одной дозой были 62 человека (32,1%), из которых 16 (25,8%) прошли ревакцинацию. Наиболее распространенными вакцинами были Спутник V (Gam-COVID-Vac) и Казвак (QazCovid-in) (25, 8%, n = 16 и 24,2%, n = 15). Средний возраст составил 50,3±12,9 года. Наиболее частыми аутоиммунными патологиями являлись ревматоидный артрит (35.5%; n=22) и анкилозирующий спондилит (29%; n=18). Среди коморбидных патологий преобладала артериальная гипертензия (30,6%; n=19). О связанных с вакцинацией побочных эффектах сообщили 66,7% пациентов, наиболее частым из которых была боль в месте инъекции (41,9%; n=26). Среди других малых НЯ были зафиксированы артралгический и миалгический синдромы (35,5%; n=22), боль в теле (24,2%; n=15), лихорадка (19,4%; n=12), озноб (14,5%; n=9), головная боль (11,3%; n=7), утомляемость (9,7%; n=6), тахикардия (8,1%; n=5). В нашей когорте не сообщалось о таких серьезных побочных явлениях, как тяжелая аллергическая реакция или вакцин-индуцированная тромботическая тромбоцитопения. При оценке пациентами течения

аутоиммунного заболевания после применения вакцины в течение 21 дня обострение в виде усугубление симптомов или изменения в лабораторных показателях наблюдалось в 16 (24,2%) случаях, и только 1 пациент сообщил о появлении новых симптомов заболевания. Мы обнаружили, что вакцинация спровоцировала обострение ИВРЗ у 19% пациентов с НЯ, при этом, случаев обострений у пациентов без НЯ не наблюдалось ($\chi 2=7,23$, df=2, p=0,026). Среди пациентов без НЯ 16 (80%) человек сообщили об отсутствии влияния вакцинации на течение аутоиммунных заболеваний. Наиболее частой причиной нерешительности в отношении вакцинации против COVID-19 являлся страх по поводу обострения аутоиммунного заболевания (68%; n=89).

Выводы

Наше исследование показывает безопасность вакцинации против SARS-CoV-2 для пациентов с ревматическими заболеваниями. Зарегистрированные побочные явления были незначительными. Обострения аутоиммунных заболеваний в группе вакцинированных пациентов наблюдались в меньшинстве случаев. Неосведомленность пациентов по поводу безопасности вакцины в отношении аутоиммунных заболеваний являлась основной причиной отказа от вакцинации. Реализация дальнейших исследований и региональных рекомендаций будут иметь значительный потенциал для достижения целей иммунизации и снижения нежелания вакцинации среди когорты пациентов с ИВРЗ.

DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.020

Systemic vasculitis and organ damage: a single-center Retrospective Study

A. Auanassova
Department of Biology and Biochemistry, South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

Keywords: Systemic vasculitis, Organ involvement, Systemic vasculitides.

Introduction

Rare inflammatory diseases known as systemic vasculitis impact vessels of different sizes, leading to complicated organ system disorders. The exact prevalence of vasculitis is challenging to determine, as the disease is rare and varies in incidence across various populations.

The inflammation of blood vessels caused by vasculitis can lead to damage and dysfunction of organs such as the kidneys, lungs, heart, skin, nervous system, etc. Depending on the type and severity of vasculitis, symptoms may include fever, fatigue, weight loss, joint and muscle pain, skin rashes, gastrointestinal problems, and even organ failure. Identifying the illness early and beginning treatment promptly to avoid complications and enhance results is essential.

This study aims to determine the damage to organs and systems in systemic vasculitis.

Materials and methods

The analysis involved medical notes of 80 patients admitted to Almaty City Rheumatology Center between January 2019 and December 2021. The patients were 18 years and above. The records included details about the patient's gender, age, diagnosis timelines, specifics of the affected organ systems, presence of disabilities, comorbidities, and laboratory data. There were 24 males and 56 females, representing 30% and 70% respectively.

Statistical data processing was carried out using the IBM SPSS Statistics version 26.

Results.

Over three years, the most common vasculitis were IgA (40%), Takayasu arteritis (25%), and granulomatosis with polyangiitis (15%), while Behcet's disease was registered less frequently (11.25%).

Most patients (n = 52, 65%) reported musculoskeletal involvement. Lesions of the gastrointestinal tract (45, 56.3%), the cardiovascular system (39, 48.8%), skin and appendage lesions (37, 46.3%), and the genitourinary system (31, 38.8%) were also common. Patients with IgA vasculitis were commonly diagnosed with cutaneous and gastrointestinal lesions. Those with Takayasu arteritis frequently experienced peripheral vascular lesions. Depending on the type of vasculitis, various organs and systems were involved in the process.

Conclusion

Our research shows systemic vasculitis often affects the musculoskeletal, skin, gastrointestinal, and cardiovascular systems.

https://orcid.org/0000-0002-3952-1650

DOI: 10.24353/QR.2024.13.93.021

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «Место ингибитора интерферона типа I в терапии пациентов с системной красной волчанкой»

И.К. Ан[1], Б.А. Аубакирова[2], М.В. Горемыкина[3], Р.Л. Иванова[3], Б.Г. Исаева[4], О.В. Машкунова[4], Д.И. Медеуов[5], К.С. Омарова[6], Г.А. Тогизбаев[4]

[1]КГП на ПХВ «Городская больница №4», г. Оскемен;
[2]Городская многопрофильная больница №2» , диагностический центр, г. Астана;
[3]АО НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей;
[4]НАО «Казахский Национальный медицинский университет» им. С.Д. Асфендиярова, г.Алматы;
[5]ГКП на ПХВ «Областная клиническая больница», г. Шымкент;
[6]Городской ревматологический центр, г.Алматы

Аннотация: 07 октября 2023 г. состоялось заседание Совета экспертов с участием ведущих специалистов в области ревматических заболеваний, на котором обсуждались подходы к терапии пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Рассматривались вопросы оказания медицинской помощи пациентам с СКВ и их маршрутизации, основные положения национальных и международных клинических рекомендаций по ведению пациентов с СКВ, а также роль интерферона (ИФН) типа I в патогенезе заболевания. Отмечено, что ведение пациентов с СКВ требует мультидисциплинарного подхода. Основой терапии является применение глюкокортикоидов (ГК), иммуносупрессивных препаратов и их комбинаций. Но длительное использование ГК у пациентов с СКВ приводит к тяжелым осложнениям. Достичь наибольшего эффекта и предотвратить развитие необратимых органных поражений, связанных с СКВ, позволяет раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В настоящее время доступны данные об эффективности и безопасности ингибитора ИФН типа I анифролумаба, полученные в трех клинических исследованиях. В ходе обсуждения был сформулирован клинический профиль пациента с СКВ, которому показано назначение терапии ГИБП. По мнению экспертов, применение ингибитора ИФН типа I в рутинной клинической практике может улучшить исходы заболевания как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе.
Ключевые слова: системная красная волчанка; терапия; ингибитор интерферона типа I.

Для ссылки: Ан И.К., Аубакирова Б.А., Горемыкина М.В., Иванова Р.Л., Исаева Б.Г, Машкунова О.В, Медеуов Д.И., Омарова К.С. , Тогизбаев Г.А.. Резолюция Совета экспертов «Место ингибитора интерферона типа I в терапии пациентов с системной красной волчанкой». Ревматология Казахстана. 2024;1:105-109.

For reference: An I.K., Aubakirova B.A., Goremykina M.V., Ivanova R.L., Issayeva B.G., Mashkunova O.V., Medeuov D.I., Omarova K.S., Togizbaev G.A.. Resolution of the Expert Council «The role of type I interferon inhibitor in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus». Rheumatology of Kazakhstan. 2024;1:105-109.

Resolution of the Expert Council «The role of type I interferon inhibitor in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus»

An I.K.[1], Aubakirova B.A.[2], Goremykina M.V. [3], Ivanova R.L.[3], Issayeva B.G. [4], Mashkunova O.V.[4], Medeuov D.I. [5], Omarova K.S. [6], Togizbaev G.A.[4]

[1]“City Hospital No. 4”, Oskemen;
[2]City Multidisciplinary Hospital No. 2, diagnostic center, Astana;
[3]JSC «Semey Medical University», Semey;
[4]NAO “ S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University” named after., Almaty;
[5] “Regional Clinical Hospital”, Shymkent;
[6]City Rheumatology Center, Almaty

Annotation: On October 7, 2023, a meeting of the Council of Experts was held with the participation of the leading experts in the field of rheumatic diseases, approaches to the treatment of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) were discussed. The issues of medical care for patients with SLE and their routing, key points of Russian and international clinical guidelines for the management of patients with SLE, as well as the role of interferon (IFN) type I in the pathogenesis of the disease were discussed. It is noted that the management of patients with SLE requires a multidisciplinary approach. The basis of therapy is the use of glucocorticoids (GC), immunosuppressive drugs and their combinations. But long- term use of GC in patients with SLE leads to severe complications. Early prescription of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) allows to achieve

Контакты:
Тогизбаев Галымжан Асылбекович;
secretary.qcr@mail.ru

Contact: Togizbayev Galymzhan;
secretary.qcr@mail.ru

the greatest effect and prevent the development of irreversible organ damage associated with SLE. Currently data from three clinical trials on the efficacy and safety of the type I IFN inhibitor anifrolumab are available. During the discussion, experts defined the clinical profile of a patient with SLE, for whom administration of bDMARD therapy is indicated. According to experts, the use of a type I IFN inhibitor in routine clinical practice can improve disease outcomes in both short and long term.
Key words: systemic lupus erythematosus; therapy; type I interferon inhibitor.

7 октября 2023 г. состоялось заседание Совета экспертов, в котором приняли участие ведущие специалисты в области ревматических заболеваний: д.м.н., профессор Тогизбаев Г.А, д.м.н., профессор Исаева Б.Г., д.м.н., профессор Иванова Р.Л., к.м.н, ассоциированный профессор Машкунова О.В., к.м.н., и.о. профессора Горемыкина М.В., магистр здравоохранения Омарова К.С, главные внештатные ревматологи Медеуов Д.И., Ан И.К.

Целью заседания было обсуждение подходов к терапии пациентов с системной красной волчанкой (СКВ), в частности – определение клинического профиля пациентов с системной красной волчанкой для назначения генно-инженерной биологической терапии, а также места ингибитора ИНФ типа I в терапии системной красной волчанки

Были рассмотрены следующие вопросы:

- оказание медицинской помощи пациентам с СКВ, в том числе особенности их маршрутизации;
- основные положения национальных и международных клинических рекомендаций по ведению пациентов с СКВ;
- роль ИФН типа I в патогенезе СКВ. Результаты клинических исследований II и III фазы ингибитора ИФН типа I анифролумаба в терапии СКВ.

СКВ – хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений и поражением многих органов и системы организма. Распространенность СКВ в Республике Казахстан (РК) составила 24,7 на 100 тыс. населения (2018). Время от появления первых симптомов до постановки диагноза составило в среднем 4,5 (3;12;25) года. Анализ данных регистра пациентов с СКВ показал о преобладании пациентов женского пола, молодого возраста (33,85±10,58) [1]

Общее число больных СКВ за 10 лет (2009–2018 гг.) в РК увеличилось более чем в два раза, динамика прироста составила 101%. Чаще встречался острый (49,0%) и подострый (33,3%), реже – хронический (18,7%) варианты течения, с высокой активностью по индексу SLEDAI-2K, который составил в среднем 17,64±8,80. Наиболее частыми клиническими проявлениями болезни были поражение кожи (98%), суставов (79,4%), нервной системы (49%), гематологические и иммунологические нарушения (54,9 и 100% соответственно. [2]

Медико-социальная значимость заболевания определяется преимущественным поражением женщин (до 90%) молодого трудоспособного возраста, ранней инвалидизацией и существенным снижением качества жизни, проблемами планирования семьи. Ведение пациентов с СКВ требует мультидисциплинарного подхода. Помимо квалифицированной помощи, оказываемой ревматологами, терапевтами, нефрологами, неврологами и врачами других специальностей, эти пациенты остро нуждаются в правовой, социальной и информационной поддержке.

Несмотря на ряд нерешенных вопросов, связанных с диагностикой и лечением СКВ, в медицинском сообществе проблема СКВ обсуждается не так часто. Основой терапии СКВ является применение глюкокортикоидов (ГК), иммуносупрессивных препаратов и их комбинаций, что способствует уменьшению частоты рецидивов, увеличению продолжительности жизни и значительному снижению ранней и поздней летальности [3].

Однако длительное использование ГК при СКВ приводит к негативным последствиям, нередко сопоставимым по тяжести с основным заболеванием, что нашло отражение в рекомендациях EULAR (European League Against Rheumatism – Европейская лига по борьбе с ревматизмом) от 2023 по снижению принимаемой дозы ГК с 7,5 до 5 мг/сутки [9]

В отличие от некоторых ревматических заболеваний, при СКВ имеется огра-

ниченный набор терапевтических опций, включающих инновационные таргетные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Раннее назначение ГИБП при СКВ позволяет достичь наибольшего эффекта и предотвратить развитие необратимых органных поражений, связанных с основным заболеванием. Появление инновационных высокотехнологичных методов лечения и более широкое их применение могут обеспечить стойкое снижение активности заболевания и дозы ГК, вплоть до их отмены, а также значимо повысить качество жизни пациентов с СКВ.

Патогенетическая роль ИФН типа I в развитии СКВ хорошо известна [4]. Препарат анифролумаб – первое в своем классе моноклональное антитело, ингибитор ИФН типа I, эффективность и безопасность которого оценивалась при среднетяжелой и тяжелой СКВ без поражения центральной нервной системы (ЦНС) и люпус-нефрита. В настоящее время доступны данные об эффективности и безопасности препарата, полученные в трех клинических исследованиях: исследовании IIb фазы – MUSE и двух клинических исследованиях III фазы – TULIP-1 и TULIP-2, в каждом из которых основной период наблюдения составлял 52 нед [5–7]. Согласно данным регистрационного исследования III фазы TULIP-2, анифролумаб превосходил плацебо по нескольким конечным точкам эффективности, включая общую активность заболевания (ответ по композитному критерию BICLA – Based Composite Lupus Assessment – на 52-й неделе наблюдения), кожные проявления, стойкое снижение дозы ГК [5].

Следует отметить результаты 4х-летнего долгосрочного расширенного исследования TULIP LTE (Long-Term Extension), которое стало самым продолжительным плацебоконтролируемым исследованием биологического препарата при СКВ, в котором исследование завершил 341 пациент (62%): 69% в группе анифролумуба 300 мг, 46% в группе стандартной терапии. У 90% пациентов доза ГКС на фоне применения препарата анифролумаб снизилась до ≤ 7,5 мг/сут на 4-м году исследования, 36,4% пациентов в группе анифролумаба не принимали ГК на 4-м году исследования[8]. Профиль безопасности анифролумаба был сопоставим с таковым плацебо, наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) были инфекции верхних дыхательных путей и опоясывающий лишай в виде кожных высыпаний [5,6].

Анифролумаб внесен в европейские рекомендации по терапии СКВ (EULAR, октябрь 2023):

- Стратегия снижения ГК. Раннее использование БПВП/иммуносупрессивной терапии или биологических препаратов для снижения дозы стероидов. У пациентов, не отвечающих на ГХ (отдельно или в комбинации с ГК) или у пациентов, не способных снизить дозы ГК ниже допустимых для длительного применения доз, добавление иммуномодулирующих/ иммуносупрессивных препаратов (метотрексат (МТ) [1b/B], азатиоприн (АЗА) [2b/C] или микофенолата мофетил (ММФ) [2a/B]) и/или биологические препараты Белимумаб (БЛМ) [1a/A] или Анифролумаб (АНФ) [1a/A]). Использование биологических препаратов при СКВ (внепочечной СКВ) может помочь снизить дозу стероидов.
- Кожные проявления. Лечение активного кожного проявления должно включать местные средства (ГК, ингибиторы кальциневрина) (2b/B), противомалярийные препараты (ГХ, ХХ) (1a/A) и/или системные ГК (4/C) по мере необходимости, а также МТ (1b). /B), ММФ (4/C), Анифролумаб (1a/A) или Белимумаб (1a/B) – терапия второй линии.» [9].

Советом экспертов были сформулированы следующие основные положения:

- Более раннее и широкое назначение ГИБП при СКВ позволяет достичь наибольшего эффекта данной терапии, предотвратить развитие необратимого повреждения органов и снизить частоту нежелательных явлении (НЯ) на фоне длительного применения ГК за счет снижения их дозы или полной отмены. При определенных показаниях ГИБП могут быть первой линией терапии в дебюте заболевания.

- Для получения наибольшего эффекта и снижения риска НЯ применяемых препаратов должен быть сформулирован клинический профиль/профили пациентов, в соответствии с которыми будет осуществляться персонифицированный подбор терапии.
- «Портрет» пациента с СКВ без жизнеугрожающих проявлений, которому показано назначение ГИБП: рецидивирующее течение заболевания, высокая иммунологическая активность, поражение суставов и кожи, полисерозит, высокий риск развития необратимого поражения органов, невозможность снижения дозы ГК <7,5 мг/сут.
- Принимая во внимание данные об эффективности и безопасности терапии ингибитором ИФН типа I при активной СКВ, можно предположить, что применение анифролумаба в рутинной клинической практике позволит улучшить исходы заболевания как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе, в том числе с учетом возможности снижения дозы/отмены ГК.

Резолюция Совета экспертов:

1. Необходимо внедрение единого алгоритма взаимодействия врачей первичного звена (ВОП, терапевты), узких специалистов (дерматологов, нефрологов, неврологов, гематологов) и врачей-ревматологов при выявлении пациентов с подозрением на ревматические заболевания. Финальную интерпретацию результатов серологического исследования в совокупности с клиническими проявлениями, а также решение вопроса о назначении терапии СКВ должен проводить квалифицированный ревматолог. Задача врача первичного звена своевременно и адекватно оценить имеющиеся у пациента симптомы и проявления, и оперативно направить на консультацию к специалисту.

2. Существенную роль в решении вопросов ведения пациентов с СКВ может решить создание ревматологических консультативно-диагностических центров во всех регионах РК, в которых мультидисциплинарный подход будет способствовать рациональному и эффективному ведению пациентов СКВ; оптимизации терапии с целью более быстрого снижения активности заболевания и предупреждения лекарственной токсичности, согласно рекомендациям в клинической практике.

3. Первый ингибитор ИФН типа I представляет собой перспективный метод лечения СКВ без тяжелого поражения почек и ЦНС, позволяющий реализовать персонифицированный подход к ведению пациентов с данным заболеванием.

4. Наилучшие результаты при назначении ингибитора ИФН типа I анифролумаба могут быть достигнуты у пациентов с СКВ без тяжелого поражения почек и ЦНС, с рецидивирующим течением, поражением суставов и кожи, высокой иммунологической активностью, невозможностью снижения дозы ГК.

5. Обновленные национальные клинические рекомендации должны быть основаны на новейших мировых руководствах и алгоритмах по ведению пациентов с СКВ с позиции снижения дозы ГКС и своевременного назначения современных высокотехнологичных препаратов для терапии, а также сформулированы с учетом особенностей оказания медицинской помощи в РК.

Список литературы:

1. Исаева Б.Г., Сапарбаева М.М., Исаева С.М., Кулшыманова М.М., Кайыргали Ш.М., Бижанова М.П., Нургалиев К.Ж., Кошербаева Л.., Кулымбетова Б.А., Рысбекова К.К., Соловьев С.К., Асеева Е.А. Современное состояние проблемы системной красной волчанки в Казахстане. Современная ревматология. 2020;14(1):32-39. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-32-39
2. Исаева БГ, Асеева Е.А., Сапарбаева ММ, Исаева СМ, Кулшыманова ММ, Кайыргали ШМ, Бижанова МП, Нургалиев КЖ, Ахтаева НС, Кулымбетова БА, Рысбекова КК, Соловьев СК. Эпидемиологические, демографические, социальные, клинические особенности больных системной красной волчанкой в Казахстане. Научно-практическая ревматология. 2021;59(1):75–83. https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-75-83
3. Соловьев СК, Асеева ЕА, Попкова ТВ и др. Стратегия лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (Treat-to-Target SLE). Рекомендации международной рабочей группы и комментарии российских экспертов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):9–16

4. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуно-воспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):452-61. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immuno-inflammatory rheumatic diseases associated with interferon type I: new data. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2019;55(4):452-61. (In Russ.)].
5. Morand EF, Furie R, Tanaka I, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med. 2020 Jan 16; 382(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18.
6. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Rheumatol. 2019;1(4): e208-e219. doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30076-1
7. Morand E, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221. doi:10.1056/NEJMoa1912196 (TULIP-2)
8. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2022. doi: 10.1002/ art.42392
9. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et a lEULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 updateAnnals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 12 October 2023. doi: 10.1136/ard-2023-224762

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

xxxxxxxxxxx

Заявление о конфликте интересов/ Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Исаева Б.Г. https://orcid.org/0000-0002-4630-3985

In memory of Debashish Danda



Debashish Danda (1958–2024)

MD, DM, FRCP, FACR, FAMS, Professor & Founder of the Department, Clinical Immunology & Rheumatology, Immediate past President of APLAR, Deputy Secretary General of APLAR, Senior Consultant and Professor of Rheumatology, Sir Gangaram Hospital, New Delhi, passed away on February 2, 2024. Debashish Danda contributed greatly to the development of healthcare and was one of the most reputable and experienced doctors in Rheumatology. Debashish Danda's lifelong goal was the development and establishment of Rheumatology as a science and practice through the development of scientific research, cooperation with International Rheumatological Associations and the establishment of scientific relations with rheumatologists. He published materials of scientific works in his own printed publications, popularized Rheumatology in the media and television programs. He represented Rheumatology at various International Congresses and Conferences.

Dr. Debashish Danda, after completing his M.B.B.S from JIPMER, Puducherry, M.D in Internal Medicine from GSVM Medical College, Kanpur and a 3-year Post-Doctoral degree (DM) in Clinical Immunology from SGPGIMS, Lucknow, joined as a faculty member in Medicine-II at CMC Vellore in 1996. He had three years of advanced training in Rheumatology at the Royal Adelaide Hospital, the Queen Elizabeth Hospital, Flinders Medical Centre and the Repatriation Hospital, Adelaide from 2001 to 2004.

After coming back from Australia, he established the Department of Clinical Immunology and Rheumatology at CMC Vellore in 2004 with out-patient/ in-patient care, consultations, procedures, teaching programmes, research facilities, faculty positions, basic science posts and technician positions. He also created the infrastructure and services for comprehensive laboratory facilities for autoimmune rheumatic diseases. He introduced an up-to-date extremity MRI machine, ultrasonography, nailfold capillaroscopy, real-time PCR and several other advanced techniques within the Department. The most important publication with 100+ citations includes his work on designing the disease assessment instrument for Takayasu's Arteritis, namely the ITAS (Indian Takayasu's Arteritis Score) 2010 and ITAS- A score.

He started a two-year Post-Doctoral Clinical Fellowship training and Medical Council of India approved a 3-year DM programme under the Tamil Nadu Dr. MGR Medical University, Chennai. The Department was also recognized by the National Board of Examinations for DNB training in Rheumatology and the Tamil Nadu Dr. MGR Medical University for Ph.D programme. Dr. Danda was also a recognized leader for this purpose in the Department.

Dr. Danda conducted the Annual Conference of Indian Rheumatology Association at CMC in 2011. It was the first event in the history of Indian Rheumatology where President of the American College of Rheumatology was invited as a guest faculty. He also organized a National Level Symposium on December 12, 2015 with the theme "Leaders in Rheumatology". This was a meeting where India's top senior rheumatologists were honoured.

Dr. Danda served two terms as Editor-in-Chief of International Journal of Rheumatic Diseases (IJRD) from 2012 to 2018 and succeeded in bringing up the impact factor of the journal from 0.7 to 2.5. Dr. Danda was President of the Indian Rheumatology Association from 2017 to 2019 and he took several new initiatives for advancing Indian Rheumatology, including formation of the education cell, Indian College of Rheumatology, research cell, patient cell, database cell, legal and ethic cell, media and communication cell, etc. Dr. Danda had more than 255 peer-reviewed publications.

Throughout his years of service, Dr. Danda received several awards. In 2023, he was awarded the Outstanding International Professional Rheumatologist Award by the American College of Rheumatology. In 2020, he was awarded the Health Guardian Award by the IHW Council of New Delhi and the Chikitsa Ratna Samman Award by the Government of Tripura. He received the CME Excellence in Innovation Award at the 2019 CME Excellence Summit and Awards, presented by the IHW Council. In 2019, he was awarded the Dynamic Indian of the Millennium Award by the KG Foundation. He was Director of the PG Certificate Course in Primary Care, Rheumatic and Musculoskeletal Medicine organized by BMJ.

It's hard to accept that Debashish Danda is no longer with us. The colleagues, relatives, friends, students and patients mourn the untimely death of a great doctor, a scientist and a teacher. But his work and ideas will be implemented by his students and associates.

Being President of APLAR, Debashish Danda contacted us regularly and participated as a guest speaker at the Conferences, namely: "Autoimmune Diseases: Interdisciplinary Issues" (2021, 2022,2023), Congress of Rheumatologists of Kazakhstan (2021, 2022), VI Eurasian Congress of Rheumatologists on May 13-14, 2022.

We had a cordial relationship with Debashish Danda. He was an advisor during opening the National Center for Rheumatology in Almaty. We are immensely grateful for his support, dedication and invaluable contribution.

Debashish Danda was a true intellectual, a man and a doctor with a generous and charismatic personality. Debashish Danda will remain forever in our memory and in our hearts.



QCR

Республиканское общественное объединение
КАЗАХСКАЯ КОЛЛЕГИЯ РЕВМАТОЛОГИИ

ЦЕНТР БОЛЕЗНЕЙ СУСТАВОВ

12-я МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА РЕВМАТОЛОГОВ 2024

октябрь | ШЫМКЕНТ



ЛИГА ЕВРАЗИЙСКИХ РЕВМАТОЛОГОВ

LEAR 2024

ЕУРАЗИЯЛЫҚ РЕВМАТОЛОГТАР ЛИГАСЫ (LEAR) VII ЕУРАЗИЯЛЫҚ РЕВМАТОЛОГТАР КОНГРЕСІНЕ ШАҚЫРАДЫ

ҚЫРҒЫЗСТАН – 2024
ЫСТЫҚКӨЛ

комплекс "Байтур", с. Бостери
6-7 сентября

ЛИГА ЕВРАЗИЙСКИХ РЕВМАТОЛОГОВ (LEAR) ПРИГЛАШАЕТ НА VII ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС РЕВМАТОЛОГОВ

КЫРГЫЗСТАН – 2024
ИССЫККУЛЬ

secretary.qcr@mail.ru | www.qcr.org.kz