

УДК 616.72-002.77-085.276	UDC 616.72-002.77-085.276
<b>«ТРУДНЫЙ» ПАЦИЕНТ СО СПОНДИЛОАРТРИТОМ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-РЕВМАТОЛОГА</b>	<b>DIFFICULT PATIENT WITH SPONDYLARTHRTIS IN THE RHEUMATOLOGIC PRACTICE</b>
Дягтярь Наталья Николаевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Degtyar Natalia Nikolaevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Чимерева Ирина Сергеевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Chimereva Irina Sergeevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
Иванчура Галина Сергеевна <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия</i>	Ivanchura Galina Sergeevna <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», Krasnodar, Russia</i>
В статье рассмотрены вопросы патогенеза, особенности диагностики и лечения спондилоартрита, в частности псориатического, приведен клинический случай.	The article presents pathogenesis problems, peculiarities of diagnostics and treatment of spondylarthritis, namely psoriatic arthritis. The clinic case was discussed.
Ключевые слова: ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ПСОРИАТИЧЕСКИЙ СПОНДИЛИТ, ИНГИБИТОР ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- $\alpha$ (ИНГИБИТОР ФНО- $\alpha$ )	Key words: GENE-SPLICED BIOLOGICAL DRUGS, PSORIATIC SPONDYLARTHRTIS, INHIBITOR-OF TUMOR NECROSIS FACTOR (FNO $\alpha$ fa)

Спондилоартриты (СпА) – группа воспалительных заболеваний суставов, имеющих общие клинические, генетические и рентгенологические особенности и протекающих с преимущественно периферическим или аксиальным поражением. Аксиальные СпА могут быть нерентгенологическими и рентгенологическими (анкилозирующий спондилит – АС). В течение последней декады XX в. и первой декады XXI в. произошло не только изменение концепции СпА, но и были пересмотрены подходы к лечению этих заболеваний. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), применяемые в лечении любого из группы аксиальных СпА, рассматриваются как болезнь-модифицирующие средства, способные тормозить прогрессирование структурных изменений, поэтому их назначают длительно, в постоянном режиме. В арсенале врачей имеется класс препаратов для лечения аксиальных СпА – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с различными точками приложения действия. Разработаны подходы к замене препаратов внутри одного класса лекарств или между группами. На основании решения об эффективности / неэффективности лечения проводится его коррекция. В связи с этим своевременная диагностика заболевания, выбор оптимальной тактики терапии, правильная оценка ее эффективности при аксиальных СпА, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, становятся особенно актуальными.

Псориатический артрит – хроническое прогрессирующее системное заболевание, ассоциированное с псориазом. Патологический процесс локализуется преимущественно в тканях опорно-двигательного аппарата и приводит к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита.

Среди значимых факторов, определяющих развитие псориатической болезни, выделяют генетическую предрасположенность в виде ассоциации

болезни с HLA-антигенами, вредные факторы внешней среды и иммунные нарушения. Неблагоприятная наследственность проявляется фенотипически под влиянием средовых (провоцирующих) факторов. К ним относятся инфекционные агенты (стрептококк, стафилококк, микотическая инфекция, вирусы – ретровирусы, ВИЧ). Доказано более тяжелое течение псориатического артрита у больных, страдающих хроническим тонзиллитом, и очень тяжелое течение (атипичные формы псориаза, генерализованный, быстро прогрессирующий псориатический артрит) у больных СПИДом.

В последние годы появилось много работ, посвященных изучению иммунных механизмов развития псориатической болезни. Установлено, что при этом заболевании возникает лимфопения с относительным увеличением числа CD8-лимфоцитов, но с резко сниженной их функциональной (прямой и стимулированной) активностью. Соотношение Т- и В-лимфоцитов остается в норме. В сыворотке крови больных определяется повышенная концентрация циркулирующих иммунных комплексов, содержащих кожный антиген и антитела, преимущественно классов А и G. Уровень иммуноглобулина М остается в норме. Иммунные комплексы также обнаруживают в очагах поражения кожи и в других тканях, обуславливая органные повреждения (почек, суставов, сосудов, сердца, глаз и др.). Последовательность развития патологического процесса при псориатической болезни схематично может быть представлена следующим образом. Под влиянием провоцирующих факторов у предрасположенных лиц возникают дефектные кератиноциты, представляющие собой антиген, который активирует местные иммунные реакции (фагоцитоз, увеличение числа клеток CD4-, CD8- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, интерферонов, колониестимулирующих факторов), а также экспрессию цитокиновых рецепторов и молекул адгезии на поверхности клеток кожи и

других клеток соединительной ткани. В процессе развития иммунных реакций происходит частичная элиминация антигена из организма. При этом формируются аутоантигены, при определенных условиях вызывающие развитие аутоиммунного процесса. В организме образуются сенсibilизированные лимфоциты и антитела к аутоантигену, повреждающие собственные ткани с формированием в крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Они элиминируются фагоцитарной системой. Однако при ее несостоятельности развивается иммунокомплексное повреждение тканей. Возникает так называемый «порочный круг»: поступление антигена → иммунная реакция → повреждение тканей → поступление антигена → аутоиммунная реакция и т. д.

*Патоморфология псориатического артрита.* Морфологические изменения, развивающиеся в синовиальной оболочке при псориатическом артрите, сходны с изменениями, возникающими при ревматоидном артрите, но они имеют ряд особенностей. Ранняя фаза и прогрессирование псориатического синовита характеризуются преобладанием экссудативной воспалительной реакции с повышением сосудистой проницаемости, выходом фибрина, лейкопедезом синовиального пласта, пролиферацией, десквамацией синовиоцитов, капилляритами, васкулитами. Отмечается преимущественно поверхностная локализация воспалительного процесса в синовиальной оболочке. Наблюдаются постоянное присутствие полинуклеаров в инфильтрате, а также ангиогенез с кольцевидным склерозом стенок сосудов гиперплазированных синовиальных ворсин при хроническом течении патологического процесса. На ранней стадии псориатического артрита происходит поражение суставного хряща с преобладанием в нем деструктивных изменений.

Несмотря на современные методы лабораторной и инструментальной диагностики разных видов артритов, разработанных современных критериев диагностики спондилоартритов, актуальной остается проблема диагностики заболевания, подбора оптимальной тактики терапии при сочетании различных заболеваний. Это, например, больной с поздно установленным диагнозом и продвинутой стадией заболевания, с выраженными изменениями позвоночника. Своевременность или несвоевременность установления диагноза остается одной из главных проблем, связанных с СпА. Диагноз АС может быть поставлен через 20 лет от начала заболевания (появление первых симптомов). Как правило, такой пациент имеет выраженные острые и хронические изменения в опорно-двигательном аппарате, сопутствующие заболевания и осложнения. Определенные затруднения вызывает выбор оптимальной тактики терапии.

Прежде всего, необходимо выяснить «активность» заболевания (уточнить ее выраженность), определить характер болей (воспалительный, механический или их сочетание), целесообразность назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и необходимость терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП).

У пациента трудно определить диагноз, например, при сочетании СпА и псориаза. В такой ситуации проблема заключается не только в выборе стартовой терапии, но и в формулировании диагноза, так как пациент может соответствовать и модифицированным Нью-Йоркским критериям АС и критериям CASPAR.

«Трудный пациент» – это больной с неэффективностью или непереносимостью НПВП или ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). В этой ситуации сложно выбрать тактику лечения.

Это пациент с коморбидностью (мультиморбидностью). У одного пациента могут быть заболевания, определяющие, с одной стороны, прием большого количества различных препаратов, а с другой – существенно ограничивающие возможность назначения основных препаратов (НПВП, ГИБП).

«Трудным» считают пациента с неуклонным прогрессирующим структурных изменений, несмотря на лечение. В этом случае необходимо понять суть ремиссии для данной категории пациентов: лечение препаратами должно не только эффективно подавлять активность заболевания, но и предупреждать его прогрессирующее (образование и рост синдесмофитов, ремоделирование костной ткани). В настоящее время известны данные о возможности достижения этой цели при использовании ингибиторов ФНО- $\alpha$ .

С 2005 г. на базе Краевой клинической больницы № 2 (ККБ № 2) Краснодара в этом случае применяется терапия ГИБП – ингибиторами ФНО, в частности инфликсимаб (ремикеид). Представляем разбор клинического случая лечения пациента с тяжелым течением псориатического артрита у ревматолога поликлиники СКАЛ ККБ № 2.

Больной Щ., 63 лет, 23.04.2016 поступил на обследование в кардиологический центр поликлиники СКАЛ ККБ № 2 к ревматологу с жалобами на боли, припухлость и деформацию правого лучезапястного, локтевых суставов, на боли в височно-нижнечелюстных, межфаланговых суставах кистей, коленных, голеностопных суставах, на боли, скованность и ограничение движений в шейном, поясничном отделах позвоночника, на скованность в суставах в первой половине дня (не менее трех часов), на ограничение движений в правом лучезапястном, локтевых суставах, правом коленном суставе, а также на повышение АД, головные боли.

Из анамнеза пациента Щ.: болен с 1997 г., когда впервые стал отмечать боли в правом голеностопном суставе и правом тазобедренном. Через два года возникло ограничение движения в правом локтевом суставе, появились припухлость и боли в коленных, голеностопных суставах. В 1999 г. находился на лечении в ревматологическом отделении ККБ № 2. Пациенту был выставлен диагноз «ревматоидный артрит», назначена терапия НПВП, тауредоном. Эффективности в лечении не наблюдалось, был добавлен сульфасалазин, который принимал 1,5 мес, затем самостоятельно отменил. Пациент принимал только НПВП (найз) в течение нескольких лет, с 2001 по 2005 гг. ежегодно делал инъекции дипроспана в правый коленный сустав и в правый локтевой. В 2005 г. вновь обратился к ревматологу, был выставлен диагноз «болезнь Бехтерева», назначен метотрексат, положительного эффекта также не наблюдалось. С мая 2006 г. принимал препарат арава, без эффекта, появились высыпания в области волосистой части головы.

В мае 2008 г. пациент был госпитализирован в ККБ № 2, где ему был установлен диагноз «псориатический артрит», во время пребывания в стационаре получал терапию «солу-медролом», метотрексатом, а также был назначен преднизолон. Пациент был выписан с улучшением. На момент обращения к ревматологу СКАЛа он уже получал «базисную» терапию метотрексатом в высоких дозах 20–25 мг в/м один раз в неделю в сочетании с фолиевой кислотой, системные глюкокортикостероиды (ГКС) – метипред или преднизолон в средних дозах, а также лечение ГИБП (ремикейдом) – 300 мг на инфузию каждые 8 недель. Несмотря на проводимую терапию, у пациента активность заболевания сохранялась высокой: СРБ достигал 150 мг/л, СОЭ – свыше 98 мм/ч. Достаточно быстро сформировались контрактуры локтевых, коленных и голеностопных суставов. В апреле 2015 г. при очередном обследовании у ревматолога было принято решение о смене препарата

ремикейд на другой ингибитор ФНО- $\alpha$  с последующей оценкой клинико-лабораторной эффективности. Пациенту в поликлинике по месту жительства выдан препарат хумира – 40 мг (одна инъекция один раз в 14 дней). С августа 2015 г. на фоне терапии хумирой – 40 мг два раза в месяц положительный эффект от препарата отмечался в самом начале лечения, затем боли в суставах возобновились. В декабре пациент был консультирован ревматологом. В связи с недостаточным терапевтическим эффектом рекомендовано увеличение дозы хумиры до 40 мг в неделю и прием в течение 6 недель, с последующей оценкой клинико-лабораторной ситуации в динамике. С января он прекратил прием аравы, но продолжил инъекции хумиры в дозе 40 мг подкожно еженедельно. Далее в связи с отсутствием терапевтического эффекта от приема хумиры в апреле пациент был переведен на другой ингибитор ФНО – энбрел – 25 мг подкожно еженедельно. В месте инъекции пациент отмечал «местную реакцию», терапевтический эффект от лечения не наблюдался. Показатель СРБ был свыше 92 мг/м, усилился болевой синдром и появилась скованность в суставах. В декабре при контрольном обращении пациента к ревматологу СКАЛ был собран консилиум врачей, на котором, принимая во внимание сохраняющуюся высокую степень активности, несмотря на проводимую терапию ГИБП, в составе которых был этанерцепт, в сочетании с цитостатиками и ГКС, была рекомендована замена ингибитора ФНО-альфа (этанерцепта) на другой препарат – голимумаб (симпони) – 100 мг подкожно ежемесячно, с последующей оценкой клинико-лабораторной ситуации. Было продолжено установить динамическое наблюдение за состоянием пациента. На момент написания статьи состояние пациента оценивалось как средней тяжести. По лабораторным показателям активность заболевания снизилась: СРБ – до 54 мг/л, СОЭ – 45 мм/ч, полного купирования суставного синдрома

не достигнуто. Продолжено дальнейшее наблюдение за пациентом с оценкой клинико-лабораторной активности.

Материалы статьи с приведенным клиническим примером демонстрируют сложность диагностики и подбора тактики терапии у больных спондилоартритом. Исследования продолжаются и открываются новые перспективы в лечении. В частности, при назначении ингибиторов интерлейкина 17(ИЛ17) обнаружилось развитие СПА, в частности псориатического артрита, при этом происходило ремоделирование кости. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что применение ингибиторов ИЛ17 позволяет предупредить прогрессирование заболевания и добиться ремоделирования позвонков, сохранить функциональную активность пациентов и улучшить их качество жизни.

### Список литературы

1. Mechanisms of disease. Psoriasis. Frank O. Nestle, M. D., Daniel H. Kaplan, M. D., Ph.D., and Jonathan Barker, M.D. (The New England Journal of Medicine).
2. PHOTOTHERAPY (UVB) AND PHOTOCHEMOTHERAPY (PUVA) FOR PSORIASIS. Kresimir Kostovic, Mirna Situm and Ivana Nola, University Department of Dermatology and Venerology, Sestre milosrdnice University Hospital, Zagreb, Croatia.
3. Phototherapy with Narrowband vs Broadband UVB. Mark BERNEBURG, Martin ROCKEN and Frauke BENEDIX. Department of Dermatology, Eberhard Karls University, Tuebingen, Germany.
4. *Лебедев В.* Псориаз: на войне с собственной кожей / В. Лебедев // Биомолекула. – 2016. – 31 июля.
5. *Бетехтин М.* Псориаз: Т-хелперы, цитокины и молекулярные шрамы / М. Бетехтин // О молекулярных механизмах, из-за которых возникают псориазические высыпания, о тонких взаимодействиях между клетками кожи и иммунными клетками и др. // Биомолекула. – 2016. – 9 октября.
6. *Петренко А.* Генетика псориаза: иммунитет, барьерная функция кожи и GWAS / А. Петренко // О фармакогенетике и сигнальных путях, связанных с развитием псориаза // Биомолекула. – 2017. – 22 января.