

3. *Младомастон* хорошо переноситься при приеме внутрь, не имеет клинически выявленных побочных явлений и может быть рекомендован к широкому клиническому применению.

### Литература

1. Гусейнов, А.З. Основы маммологии / А.З. Гусейнов, Д.А. Истомин, Т.А. Гусейнов. СПб–Тула: Изд-во ТулГУ, 2014. 258 с.

2. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Доброкачественная дисплазия молочной железы». Письмо Минздрава России от 7 ноября 2018 г. № 15-4/10/2-7235. М., 2018. 47 с.

3. Рожкова Н.И., Боженко В.К., Каприн А.Д. Маммология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 496 с.

4. Рожкова Н.И., Каприн А.Д., Андреева Е.Н. Мастопатии. Под ред. Н.И. Рожковой, А.Д. Каприна. М: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 320 с.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР РАННЕГО РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ, ТРУДНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ НЕДОСТАТОЧНОЙ КОМПЛАЕНТНОСТИ

Демидова А.А

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт*

**Аннотация.** В статье представлен случай клинического наблюдения пациентки 35 лет с псориатическим артритом высокой степени активности, у которой, в результате поздней диагностики, низкой приверженности лечению, недостаточной дозировки базисных противовоспалительных препаратов, рано развились необратимые функциональные нарушения в суставах нижних конечностей, потребовавшие радикального хирургического лечения – эндопротезирования обоих тазобедренных и коленных суставов.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, дактилит, спондилит, генно-инженерная биологическая терапия, этанерцепт, эндопротезирование, комплаентность.

*Псориатический артрит (ПсА)* – хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом, в патологический процесс которого в основном вовлекаются ткани

опорно-двигательного аппарата, впоследствии приводящий к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита, и, как следствие, к тяжелому нарушению функции опорно-двигательного аппарата [2, 5].

В отличие от классических болезней соединительной ткани, таких как СКВ и РА, псориатический артрит поражает лиц обоего пола с одинаковой частотой, однако, поражение суставов позвоночника возникает чаще у лиц мужского пола, примерно в соотношении 3:1. Так же отмечено, что поражение кистей и стоп у мужчин встречается чаще, в то время как у женщин чаще наблюдается симметричный полиартрит. У большинства пациентов заболевание начинается в возрасте 25-50 лет, хотя ювенильные формы псориатического артрита наблюдаются у подростков 9-15 лет.

Этиология и патогенез ПсА остаются до конца не изученными. Известно, что обнаружена ассоциация псориаза с *HLA* антигенами *B13*, *B16*, *B17*, *B27*, *B38*, *B39*, *DR4*, *DR7*. Установлено, что *HLA-B27* ассоциируется с поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений), а *DR4* – с эрозивным артритом периферических суставов [2, 4, 6].

Провоцировать появление первых признаков ПсА могут различные инфекционные заболевания (стрептококковой, стафилококковой этиологии, некоторые грибковые инфекции, а также ВИЧ и другие ретровирусы), эндокринные нарушения (пубертатный и менопаузальный периоды, беременность и др.), хронические заболевания ЖКТ (гастрит, холецистит), психоэмоциональный стресс, прием различных лекарственных средств (препараты лития, *b*-адреноблокаторы, аминохинолиновые средства, в некоторых случаях НПВП).

Патогенез ПсА связан с нарушениями взаимодействия между *T*-лимфоцитами, кератиноцитами, фибробластами и синовиоцитами. Под влиянием провоцирующих факторов у предрасположенных лиц образуются дефектные кератиноциты, представляющие собой кожный антиген и активирующие местную иммунную защиту – фагоциты, *CD4*, *CD8* и *B*-лимфоциты, натуральные киллеры с выработкой противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИФН, колониестимулирующие факторы). В организме формируются сенсibilизированные лимфоциты и антитела к аутоантигену, повреждающие собственные ткани с формированием в крови ЦИК. ЦИК элиминируются фагоцитарной системой, но, при ее несостоятельности, развивается иммунокомплексное повреждение тканей. Таким образом, возникает «порочный круг»: поступление антигена → иммунная реакция → повреждение тканей → поступление антигена → аутоиммунная реакция и т.д. [3].

Целью терапии псориатического артрита являются достижение ремиссии или минимальной активности основных симптомов («*treattotarget*»), замедле-

ние рентгенологического прогрессирования деструктивных процессов в суставах, увеличение продолжительности и качества жизни пациентов, а также снижение риска развития коморбидных заболеваний. Это, в свою очередь, подразумевает своевременное назначение эффективной противовоспалительной терапии с момента установления диагноза, регулярный объективный контроль за состоянием пациента и эффективностью лечения, своевременное изменение схемы терапии вплоть до достижения цели [2].

В настоящее время для лечения ПсА с успехом используются *базисные противовоспалительные препараты* (БПВП), «золотым стандартом» среди которых является метотрексат, так как он оказывает благоприятное влияние на суставной и кожный компоненты заболевания. Так же для терапии ПсА используются и другие БПВП – лефлунамид и сульфасалазин, которые тоже неплохо себя зарекомендовали. При неэффективности БПВП используются таргетные синтетические БПВП – апремиласт, ингибитор ФДЭ4, который показал высокую эффективность в лечении псориатического артрита, энтезита и дактилита [3].

Особую роль в терапии псориатического артрита играют *генно-инженерные биологические препараты* (ГИБП). В настоящее время в Российской Федерации для лечения псориатического артрита зарегистрированы несколько ГИБП: ингибиторы ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб и цертолизумабапэгол), моноклональные антитела к ИЛ-12/23 – устекинумаб и к ИЛ-17 – секукинумаб.

Доказано, что более раннее назначение ГИБП целесообразно у пациентов с активным периферическим артритом, спондилоартритом, наличием дактилитов, энтезитов и неблагоприятным прогнозом течения заболевания. При этом отмечается, что более ранняя инициация ГИБП, когда повреждение тканей может быть обратимо, в силу механизма действия, имеет большое значение для пациентов с псориатической артропатией.

Основное требование к препарату – возможность быстрого достижения ремиссии или минимальной активности заболевания. Несомненно, что по скорости достижения эффекта ГИБП намного опережают стандартную базисную противовоспалительную терапию. Кроме того, еще одной задачей является длительное сохранение полученного эффекта, с чем тоже ГИБП справляются лучше. К факторам, определяющим устойчивость терапии при использовании ГИБП, относятся: клиническая эффективность, безопасность, а также иммуногенность препарата, его фармакоэкономические параметры и приверженность больных лечению.

Развитие грубых деформаций в суставах с формированием анкилозов и выраженным нарушением функции суставов является показанием для хирургического эндопротезирования суставов.

### ***Клинический пример:***

Больная Г., 35 лет, поступила в ревматологическое отделение Тульской областной клинической больницы (ТОКБ) с жалобами: на выраженные асимметричные боли в мелких суставах кистей, коленных, г/стопных суставах, припухлость суставов кистей, стоп, коленных и г/стопных суставов, продолжительную утреннюю скованность более 4 часов, повышение температуры до 37.7 вечером, высыпания на волосистой части головы.

*An. morbi:* болеет псориазом с 15 лет, наблюдается у дерматолога с диагнозом «вульгарный псориаз волосистой части головы». С ноября 2006 г. впервые стала отмечать боли и припухлость правого коленного сустава, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, боль в горле, насморк. По поводу припухлости коленного сустава наблюдалась у хирурга по м/жительства с диагнозом «остеоартрит правого коленного сустава», неоднократно проводились пункции правого коленного сустава с эвакуацией большого количества (около 100мл) синовиальной жидкости, лекарственные препараты в/суставно не вводились. Принимала НПВС с хорошим эффектом.

В декабре 2006 г. лихорадка 38-39° С, лечилась у терапевта по месту жительства, на проводимую АБ-терапию отметила аллергическую сыпь по типу крапивницы (препарат не помнит), синовит правого к/сустава.

В январе 2007 г. впервые стацлечение в ревматологическом отделении ГБ № 4 г. Тулы, диагностирован реактивный артрит (клинически). Назначен сульфасалазин по схеме, принимала длительно (точно не помнит, около 6 мес.). На фоне лечения выраженного улучшения не отмечала, периодически – припухлость коленных суставов, амбулаторно в коммерческом МЦ проводились пункции правого коленного сустава с эвакуацией большого количества синовиальной жидкости, вводился кеналог и лидокаин.

Впервые псориазический артрит диагностирован в декабре 2007 г., в качестве базисной терапии назначен метотрексат 10 мг/нед., так же принимала метипред 1-2 таб/сут. В динамике – улучшение состояния, периодически припухлость коленных суставов, на фоне приема НПВС постепенный регресс синовита. У ревматолога с 2007 по 2010 г. не наблюдалась.

В 2010 г. в течение 3-х месяцев метотрексат и метипред самостоятельно отменила. Тогда же отметила резкое усиление болевого синдрома, деформации суставов кистей, рецидивирование синовитов коленных суставов. Ревматоло-

гом возобновлен метотрексат в дозе 15 мг/нед. в/м. В динамике синовиты коленных суставов рецидивировали, проводились неоднократно пункции коленных суставов с удалением жидкости и введением кеналога.

Стационарное лечение в ревматологическом отделении в начале 2013 г. – с учетом отсутствия эффекта от БПВТ, замена метотрексата на араву 20 мг, эффекта от лечения не отмечала. Неоднократно продолжены в условиях стационара и амбулаторно пункции коленных суставов с эвакуацией более 50 мл жидкости, вводились микродозы ГКС и лидокаин – эффект от пункции длился не более 3-х месяцев, после чего нарастание синовитов, повторно обращалась за пункцией коленных суставов. Сохранялась постоянная потребность в приеме обезболивающих препаратов, синовиты упорно рецидивировали.

В конце 2013 г. скорректирована базисная терапия – метотрексат 15 мг/нед, арава 20 мг – сначала 1 раз в неделю, далее уменьшение интервалов приема до 1 раза в день. Рекомендованную терапию больная принимала нерегулярно, ссылаясь на субъективное мнение о неэффективности назначенного лечения. Боли в суставах сохранялись, синовиты коленных суставов рецидивировали, периодически отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Постепенно стала отмечать нарушение ходьбы, нарастание болей в тазобедренных суставах. На Р-графии тазобедренных суставов от 2016 г. выявлен двусторонний коксартроз 3-4 ст., консультирована ортопедом – от рекомендованного эндопротезирования суставов длительно воздерживалась. Постоянно принимала НПВС (мелоксикам, нимесил, найз, кеторол).

Последняя госпитализация в ревматологическое отделение ГБ № 9 в 2016 г., базисная терапия в прежнем объеме (метотрексат 15 мг/нед + арава 20 мг/сут.), рекомендована повторная консультация ортопеда.

Больная консультирована областным ревматологом КДЦ – ставился вопрос о назначении ГИБТ. Пациентка категорически отказывалась. Тогда же скорректирована БПВТ: увеличена дозировка метотрексата до 20 мг в неделю + арава 20 мг в сутки. После нескольких месяцев приема стала отмечать выраженные диспепсические расстройства в день инъекции метотрексата (тошнота, рвота, головокружение), самостоятельно снизила дозу метотрексата до 15 мг/неделю, продолжала бесконтрольный прием НПВС в высоких дозировках.

До 2019 г. к ревматологу не обращалась, ежедневно принимала НПВС с непродолжительным эффектом. Боли в коленных и тазобедренных суставах носили постоянный выраженный характер, усиливалось нарушение ходьбы, периодически припухали суставы кистей и стоп. Очередная консультация у ортопеда-травматолога: на Р-графии тазобедренных суставов двусторонний коксар-

троз 3-4 степени; на Р-графии коленных суставов двусторонний остеоартрит 3-4 степени, больше выражен справа.

В августе 2019 г. проведено эндопротезирование левого тазобедренного сустава. После операции чувствовала себя удовлетворительно, функция сустава восстановлена, не беспокоит. Эндопротезирование правого тазобедренного сустава было запланировано на февраль 2020 г.

Спустя 1,5 месяца отметила резкое нарастание болевого синдрома в правом тазобедренном суставе, выраженное нарушение ходьбы – передвигается с помощью двух костылей. Боли стойкие, постоянные, для купирования применяла Ракстан (флурбипрофен) 100 мг, мелоксикам 15 мг 2 таб. утром – незначительный эффект. Ухудшение с октября 2019 г. – нарастание болей в правом тазобедренном, коленных, плечевых, локтевых, голеностопных суставах, мелких суставах кистей, стоп, стойкий болевой синдром, резистентный к приему НПВС. Госпитализирована в ревматологическое отделение ТОКБ в январе 2020 г. При лабораторном исследовании: СОЭ 57 мм/ч, гемоглобин 101г/л, СРБ 115 мг/л, РФ отриц., диаскин-тест отриц., проведена пульс-терапия ГКС – преднизолон 240 мг в/в кап № 3, начат прием метипреда 8 мг/сут. В динамике: СОЭ 13 мм/ч, гемоглобин 113, СРБ 8 мг/л.

С учетом высокой клинико-лабораторной активности суставного синдрома решено отсрочить оперативное лечение (эндопротезирование правого тазобедренного сустава), инициировать терапию ГИБП.

В стационаре выполнено 2 инъекции этанерцепта 50 мг с интервалом 1 неделя, переносимость удовлетворительная, АЛТ 69ед/л, АСТ 52ед/л, снижена доза метотрексата до 10 мг/неделю + метипред 8 мг в сутки. На фоне лечения дефигурация, болезненность суставов уменьшилась, сохранялись выраженные боли механического характера в правом тазобедренном суставе.

После выписки рекомендации выполняла, терапия этанерцептом 50 мг в неделю, метотрексатом 10 мг/нед. регулярно, переносимость удовлетворительная, ежедневный прием кетонала 200 мг/сут., постепенно снизила дозу пероральных ГКС до 4 мг метипреда в сутки.

На фоне проводимой ГИБТ отмечается хороший эффект по суставному синдрому и лабораторным показателям – СОЭ 15 мм/ч, гемоглобин 120 г/л, СРБ 5 мг/л.

27.03.2020 г. выполнено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава, через 2 нед. после операции возобновлена терапия метотрексатом 15 мг/нед. п/к. Перерыв в терапии Энбрелом 5 недель, отмечает ухудшение суставного синдрома.

В апреле 2020 г. возобновлена ГИБТ Эмбелом 50мг/неделю, переносит хорошо, синовиты не рецидивируют, болевой синдром менее выражен, отмечает улучшение общего состояния. Рекомендовано продолжить ГИБП в прежнем объеме.

*An. vitae:* росла и развивалась соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний помнит: простудные, псориаз волосистой части головы с 15 лет. ЗЧМТ от 2002 г.

Гинекологический анамнез: Б-1, Р-1 (кесарево сечение – 2003 г.). *Menses* регулярные.

ЯБ, ВЗК, туберкулез, вен заболевания отрицает.

Наследственность: у отца псориаз? (не обследовался). Аллергоанамнез: пролит – отек Квинке. Эпиданамнез без особенностей. Вредные привычки: курит по 15 сигарет в день.

*St. Praesens:* общее состояние средней степени тяжести по суставному синдрому.

*T* тела – 36,6 °С. Катаральных явлений нет. Сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет. Питание удовлетворительное. Кожные покровы – псориаз волосистой части головы, периферические л/узлы не увеличены. Отеков нет. Щитовидная железа не увеличена. Передвигается с трудом с опорой на костыли из-за болевого синдрома. Дыхание в легких везикулярное, хрипов и крепитации нет. ЧДД – 17 в мин. Тоны сердца ясные. Ритм правильный. Шумов нет. ЧСС – 76 в мин. АД – 120/70 мм.рт.ст. Язык влажный, чистый, живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, кал оформленный. Дизурических расстройств нет.

*St. localis:* физиологические изгибы позвоночника несколько сглажены. Пальпация п/verteб. точек болезненна в грудном и поясничном отделах позвоночника.

Плечевой пояс: движения в плечевых суставах болезненны, ограничены – не поднимает руки выше горизонтального уровня, за спину не заводит. Дефигурация проксимальных м/ф суставов 2 и 3 пальцев обеих кистей, 1-х п/ф суставов кистей, больше справа. Сила сжатия кистей 2балла.

Тазовый пояс: движения в правом т/бедренном суставе ограничены, умеренно болезненные, в левом в полном объеме. Дефигурация коленных суставов за счет отека периартикулярных тканей, движения в них болезненные, ограничены. Дефигурация г/стопных суставов, движения болезненные. Поперечное сжатие стоп безболезненно.

В общеклинических анализах крови и мочи все показатели в пределах возрастной нормы, гемоглобин 118 г/л, СОЭ 20 мм/ч.

29.01.2020 Р-графия кистей и стоп: Кисти-костных изменений не выявлено. Стопы – околосуставной остеопороз. Сужены щели 2-4 плюснефаланговых суставов правой стопы. В остальном без особенностей. Артрит 2-4 плюснефаланговых суставов правой стопы.

### **ДИАГНОЗ:**

*Основной:* Псориатический спондилоартрит, тяжелая форма, полиартрит с преимущественным поражением локтевых, л/запястных, тазобедренных, коленных, г/стопных, мелких суставов кистей и стоп, спондилит с поражением грудного и поясничного отделов позвоночника, высокая степень активности (*BASDAI* – 6,0). ФК 3. Псориаз волосистой части головы.

*Осложнение основного:* вторичный полиостеоартрит: ОА т/б суставов 3-4 ст. с асептическим некрозом головки правой бедренной кости. Тотальное эндопротезирование левого т/бедренного сустава от 01.08.19 г, правого т/бедренного сустава от 27.03.2020 г.; двусторонний ОА коленных суставов 3 ст. Нарушение функции ходьбы. ФК 3.

**Заключение:** описанный случай представляет интерес в связи с относительно ранним развитием патологических изменений опорно-двигательного аппарата у молодой пациентки с псориатическим артритом.

Достоверный диагноз ПсА установлен больной только через 2 года от начала первых клинических проявлений болезни, поскольку неправильно принято решение терапевтом о потребности в лечении у хирурга. В дебюте отмечались рецидивирующие синовиты коленных суставов и субфебрильная лихорадка, которые были расценены как проявления реактивного артрита по схожести клинической картины. На тот момент связи с предшествующей инфекцией ЖКТ или мочеполовой системы выявлено не было, однако, имело место и отсутствие эффекта на фоне проводимой противовоспалительной и антимикробной терапии. Также не было учтено, что пациентка длительное время наблюдалась у дерматолога по поводу псориаза волосистой части головы. Ввиду отсутствия эффекта от приема сульфасалазина, повторно к ревматологу девушка длительно не обращалась, а рецидивирующие синовиты купировала приемом НПВС. Так же неоднократно больная обращалась к хирургу в коммерческий МЦ, где ее состояние рассматривалось как проявление остеоартрита коленных суставов, в связи с чем, многократно проводились пункции коленных суставов с введением микродоз ГКС с хорошим эффектом, что нехарактерно для остеоартрита, связи с псориазом так же установлено не было.



В итоге, псориатический артрит был диагностирован только через 2 года от начала первых клинических проявлений заболевания при повторном обращении к ревматологу, а низкая комплаентность больной, недостаточная дозировка цитостатических и противовоспалительных препаратов, многократные бесконтрольные пункции коленных суставов с введением ГКС, привели к развитию необратимых функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата. Более ранняя диагностика и назначение адекватной и своевременной терапии могли способствовать прерыванию или значительному замедлению прогрессирования воспалительных изменений в суставах, снижению риска возникновения коморбидных состояний и, следовательно, – улучшению качества жизни.

Исходя из всего вышеперечисленного, в качестве пациентки мы имеем молодую девушку 35 лет, которой уже проведено эндопротезирование обоих тазобедренных суставов и необходимо так же протезировать оба коленных сустава, функция которых тоже необратимо нарушена.

На данном этапе наблюдения у больной инициирована ГИБТ этанерцептом 50 мг 1 раз в неделю, по результатам клинико-лабораторных обследований у пациентки наблюдается постепенный регресс воспалительных изменений, общее состояние оценивается как удовлетворительное, болевой синдром в суставах менее выражен, связан с вторичными изменениями опорно-двигательного аппарата. Терапию рекомендовано продолжить до достижения клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

### Литература

1. Секреты ревматологии под ред. Стерлинга Дж. Уэста. Перевод с английского под редакцией профессора О.М. Лесняк. ГЭОТАР-Медиа 2018, с. 301-305.
2. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под редакцией ак. РАН Насонова. ГЭОТАР-Медиа. 2019. С. 87-112.
3. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей под ред. акад. РАН В.И. Мазурова, проф. О.М. Лесняк. Е-noto, Москва, 2017.
4. Коротаева Т.В., Баткаев Э.А., Чамурлиева М.Н. Алгоритм диагностики псориатического артрита в клинической практике дерматолога. М.: 2016.
5. Мишина О.С., Коротаева Т.В., Стародубов В.И., Насонов Е.Л. Заболеваемость псориатическим артритом в Российской Федерации: тенденции на современном этапе и перспективы // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53, № 3. С. 251-257.
6. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Насонов Е.Л., Соколовский Е.В., Знаменская Л.Ф., Рахматулина М.Р., Бакулев А.Л., Хобейш М.М., Чикин В.В., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Корсаков Ю.Л. Псориатический артрит. Клинические рекомендации РОДVK и Ассоциации ревматологов России. М. 2016. С. 471.