

КАЗАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



«Редкие» внекишечные проявления: энтезиты и дактилиты при ВЗК

Д.И. Абдулганиева, д.м.н., заведующая кафедрой
госпитальной терапии Казанского
государственного медицинского университета,
Главный терапевт Министерства здравоохранения
Республики Татарстан, г.Казань

Г.Р. Гайнуллина, аспирант кафедры госпитальной
терапии Казанского государственного
медицинского университета

Актуальность

- Наименее изученными формами поражения суставов и периартикулярных тканей при ВЗК являются **энтезиты** и **дактилиты**.^{1,2}
- Их относят к «скрытому поражению» костно-мышечной системы при ВЗК.³
- Распространенность энтезитов при ВЗК составляет 5–10%, дактилитов – 2–4%.^{1,4}

1. S. Ureyen, C. Karacaer, B. Toka et al Similar subclinical enthesitis in celiac and IBD by ultrasound suggests a gut enthesitis axis independent of spondyloarthropathy spectrum // Rheumatology (Oxford). 2018 Aug 1;57(8):1417-1422

2. The First European Evidence-based Consensus on Extra-Intestinal Manifestations in IBD // JCC; 2016; Mar;10(3) 239-254.

3. J. Rovisco, C. Duarte, A. Batticcioto et al Hidden musculoskeletal involvement in IBD: a multicenter ultrasound study // BMC Musculoskeletal Disorders (2016) 17:84

4. Кузин АВ. Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника.// Современная ревматология. 2016;10(2):78–82.

Частота дактилитов, энтезитов, увеитов и В27- позитивности у пациентов с ВЗК и СпА

Conditions Measured	Orchard ¹⁹ , 1998 ‡	De Vlam ¹¹ , 2000	Salvarani ¹² , 2001*	Palm ¹³ , 2002	Generini ¹⁸ , 2004 †	Turkcapar ⁸ , 2006	Pérez Alamino ¹⁰ , 2011
Overall IBD-SpA, n	107	40	53	88	24	90	45
Dactylitis	NA	1 (2.5)	3 (5.6)	6 (6.8)	NA	0 (0)	7 (15.5)
Enthesitis	NA	7 (17.5)	16 (30.1)	11 (12.5)	16 (66.6)	81 (90)	7 (15.5)
Uveitis	20 (18.6)	NA	NA	7 (7.9)	NA	23(25.5)	NA
B27	NA	7 (17.5)	5 (3.6)	20 (22.7)	NA	47 (52.2)	NA
Psoriasis	NA	4 (10)	NA	4 (4.5)	NA	NA	NA
UC-SpA, n	59	13 (32.5)	NA	54	0	43	NA
Dactylitis, n	NA	0	NA	NA	NA	0 (0)	NA
Enthesitis	NA	2 (15.4)	NA	NA	NA	39 (90.7)	NA
Uveitis	10 (16.9)	NA	NA	NA	NA	8 (18.6)	NA
CD-SpA, n	48	27 (67.5)	NA	34	24	47	NA
Dactylitis	NA	1 (3.7)	NA	NA	NA	0 (0)	NA
Enthesitis	NA	5 (18.5)	NA	NA	16 (66.6)	42 (89.4)	NA
Uveitis	10 (20.8)	NA	NA	NA	NA	15 (31.9)	NA
Followup, mos	120	NA	NA	60	18	20.63 ± 34.3	NA

Актуальность. Энтезиты

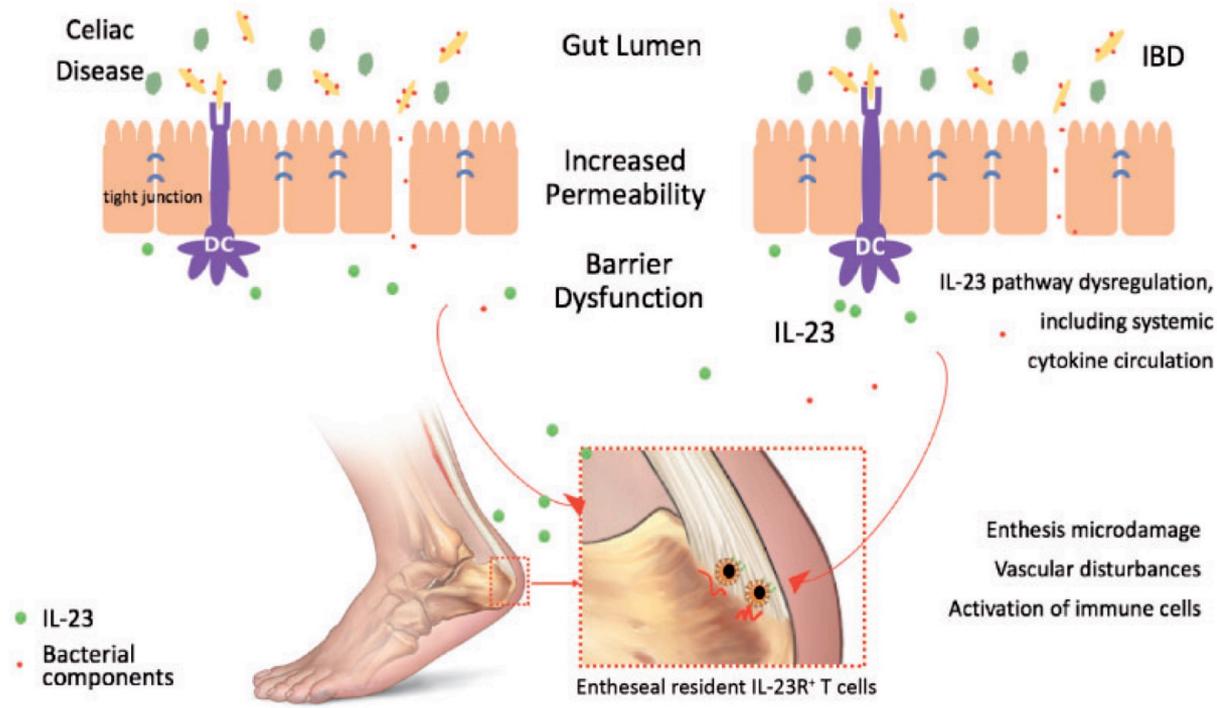
- Энтезиты – это воспаление мест прикрепления связок, сухожилий, капсул сустава или фасции к кости.¹
- Энтезит является характерным признаком спондилоартритов.²
- При ВЗК описаны поражения суставов в сочетании с клиническими/субклиническими энтезитами.³

1. S. Ureyen, C. Karacaer, B. Toka et al Similar subclinical enthesitis in celiac and inflammatory bowel diseases by ultrasound suggests a gut enthesitis axis independent of spondyloarthropathy spectrum // Rheumatology (Oxford). 2018 Aug 1;57(8):1417-1422

2. The First European Evidence-based Consensus on Extra-Intestinal Manifestations in IBD // JCC; 2016; Mar;10(3) 239-254

3. Кузин АВ. Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. // Современная ревматология. 2016;10(2):78–82.

Связь между кишечной микрофлорой и энтезом



Актуальность. Дактилиты

- Дактилиты – воспаление пальца, которое возникает в результате сочетания артрита и теносиновита. В литературе описывается как «сосискообразный» палец.¹
- Дактилит является характерным признаком псориатического артрита.²
- При ВЗК описаны дактилиты преимущественно у пациентов с сопутствующим псориазом.³

1. S. Ureyen, C. Karacaer, B. Toka et al Similar subclinical enthesitis in celiac and IBD by ultrasound suggests a gut enthesis axis independent of spondyloarthropathy spectrum // Rheumatology (Oxford). 2018 Aug 1;57(8):1417-1422

2. Fabrizio Cantini, Laura Niccoli, Carlotta Nannini et al. Case-control Study on dactylitis, enthesitis, and anterior uveitis in spondyloarthritis associated with IBD: role of coexistent psoriasis // J Rheumatol 2017;44:1341–6

3. Кузин АВ. Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Современная ревматология. 2016;10(2):78–82.

Дактилиты



Диагностика

- Клинически **энтезит** проявляется локализованной **болью, болезненностью при пальпации и припухлостью**. Определение пальпаторной болезненности остается единственным клиническим методом оценки энтезита.
- Для измерения вовлеченности энтезисов в патологический процесс используются специальные индексы:
 - индекс MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score) включает в себя оценку 13 областей
 - индекс LEI (Leeds enthesitis index) оценивает 6 областей
 - индекс SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) охватывает 16 областей
- В настоящее время для клинической оценки энтезита может использоваться любой из индексов и не существует наиболее предпочтительного в использовании.

Диагностика

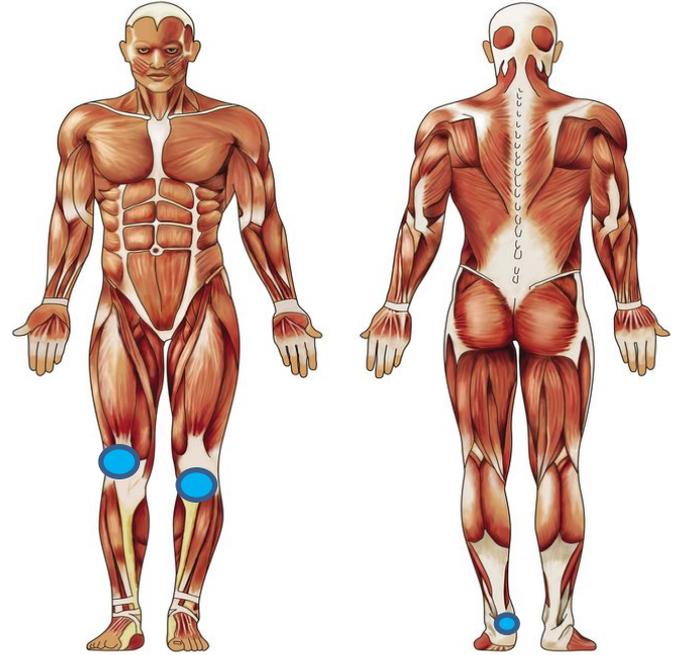
- При диагностике энтезитов клиническое обследование в большинстве случаев может пропустить их наличие
- **Ультразвуковое исследование** оказалось чувствительным и неинвазивным методом исследования для оценки наличия энтезита
- Использование доплерографии в режиме энергетического доплера (ЭД) позволяет обнаружить аномальную васкуляризацию энтезиса как в мягких тканях, так и в прилежащей кости, что в определенной степени позволяет дифференцировать воспалительные энтезиты от механических.

Диагностика

- Для **ультразвукового обследования** энтезисов используются следующие индексы:
 - GUESS (Glasgow Ultrasound Enthesitis Scoring System) – максимально 36 баллов*
 - MASEI (Madrid Sonography Enthesitis Index) - максимально 136 баллов
 - BUSES (Belgrade Ultrasound Enthesitis Score)- максимально 132 баллавключающих следующие параметры: наличие утолщений энтезисов, энтезофитов, бурситов и эрозий.
- Васкуляризация энтезисов оценивается при помощи доплерографии:
 - отсутствие циркуляции (степень 0),
 - слабая - отдельные пиксели (степень 1),
 - умеренная – менее 50% (степень 2),
 - тяжёлая - более 50 % (степень 3).

ВЗК и энтезиты.

- Локализация энтезитов разнообразна, у пациентов с ВЗК наиболее часто поражаются:
 - сухожилие четырехглавой мышцы бедра,
 - собственная связка надколенника,
 - поражение ахиллова сухожилия.



ВЗК и энтезиты

- Распространенность энтезопатий у пациентов с ВЗК выше по сравнению со здоровой популяцией. Однако взаимосвязь между наличием энтезитов и активностью, продолжительностью ВЗК сомнительна
- При сравнительном анализе энтезитов у пациентов с ВЗК было показано как отсутствие существенных различий между пациентами с ЯК и БК, так и более частое развитие энтезитов при БК, чем при ЯК

Цель исследования

- Оценить наличие поражений энтезов при ВЗК и их взаимосвязь с клиническими характеристиками заболевания.

Материалы и методы

- В исследование было проспективно включено 50 пациентов с ВЗК
- Проводилось клиническое и УЗИ периферических суставов (тазобедренных, коленных, голеностопных, плечевых, акромиально-ключичных, локтевых, лучезапястных) и мест прикрепления сухожилий и связок в проекции суставов верхних и нижних конечностей.
- У каждого пациента было исследовано 14 суставов и 52 энтеза, общее количество оцениваемых суставов составило 700, энтезов – 2.600
- Оценка результатов обследования энтезисов проводилась при помощи клинических и инструментальных индексов:
 - клинические: LEI (0-6) , MASES (0- 13) и SPARCC (0- 16),
 - сонографические: GUESS (0-36), MASEI (0-136) и BUSES (0-132).

Характеристика пациентов

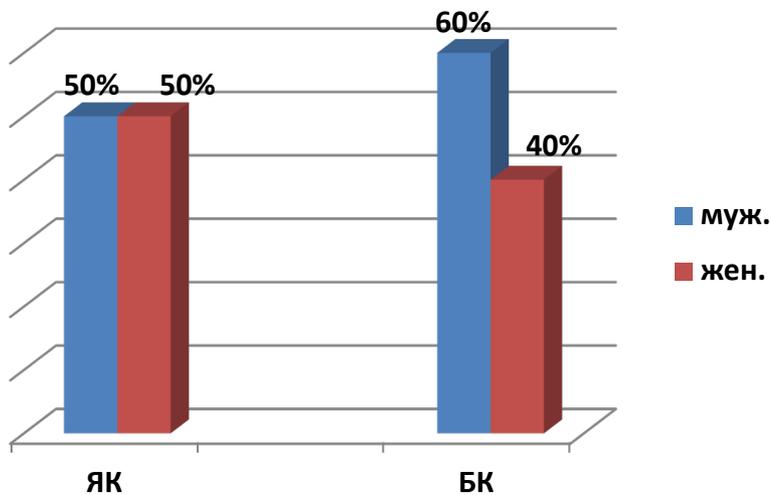
Язвенный колит (ЯК) был установлен у 30 (60 %) человек, болезнь Крона (БК) – у 20 (40%).

Средний возраст пациентов ЯК составил 28 (25;35) лет, при БК – 31 (25;36) год.

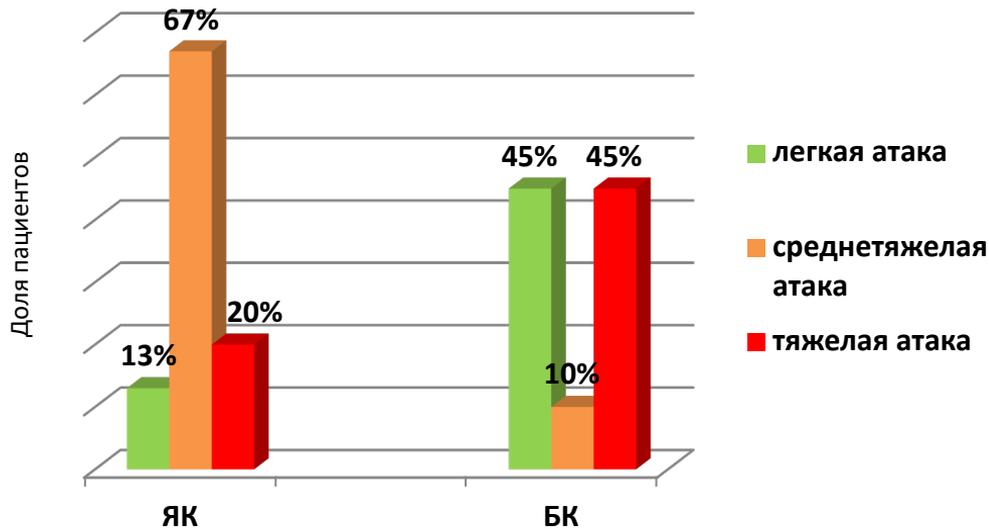
Средняя продолжительность ЯК составила 24 (10;78) месяца, БК – 54 (24;108) месяца.

Частота развития ВЗК у пациентов разного пола

Доля мужчин и женщин с ЯК и БК



Доля пациентов с различными атаками ЯК и БК

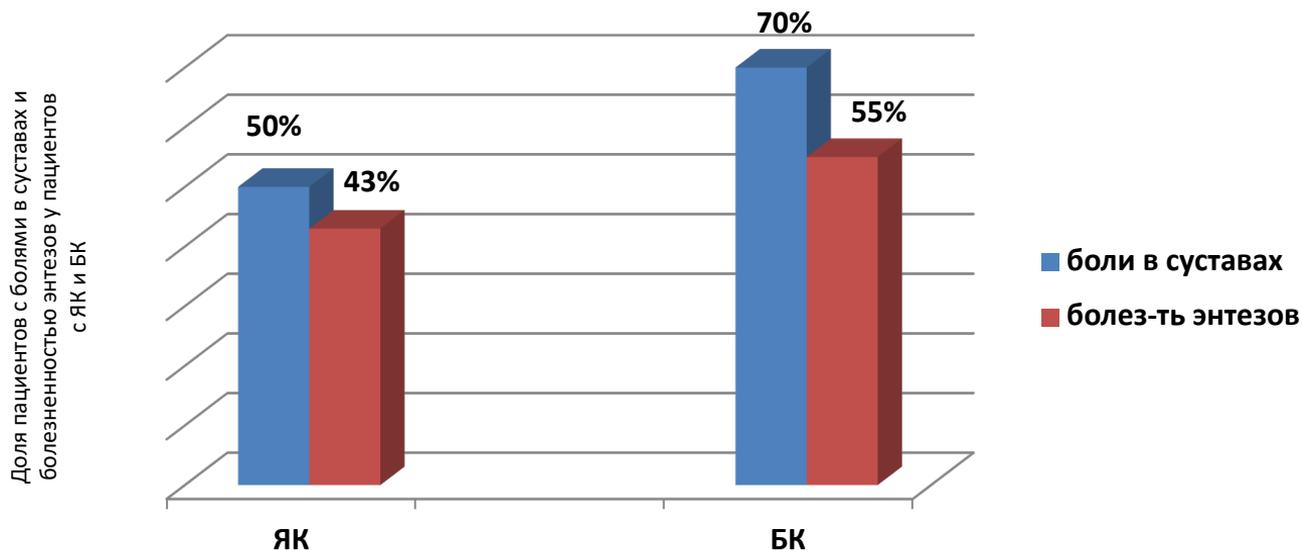


Результаты

При клиническом осмотре на боли в суставах жаловались 29 пц с ВЗК (58 %), из них - 15 (50 %) пц с ЯК, 14 (70 %) - с БК.

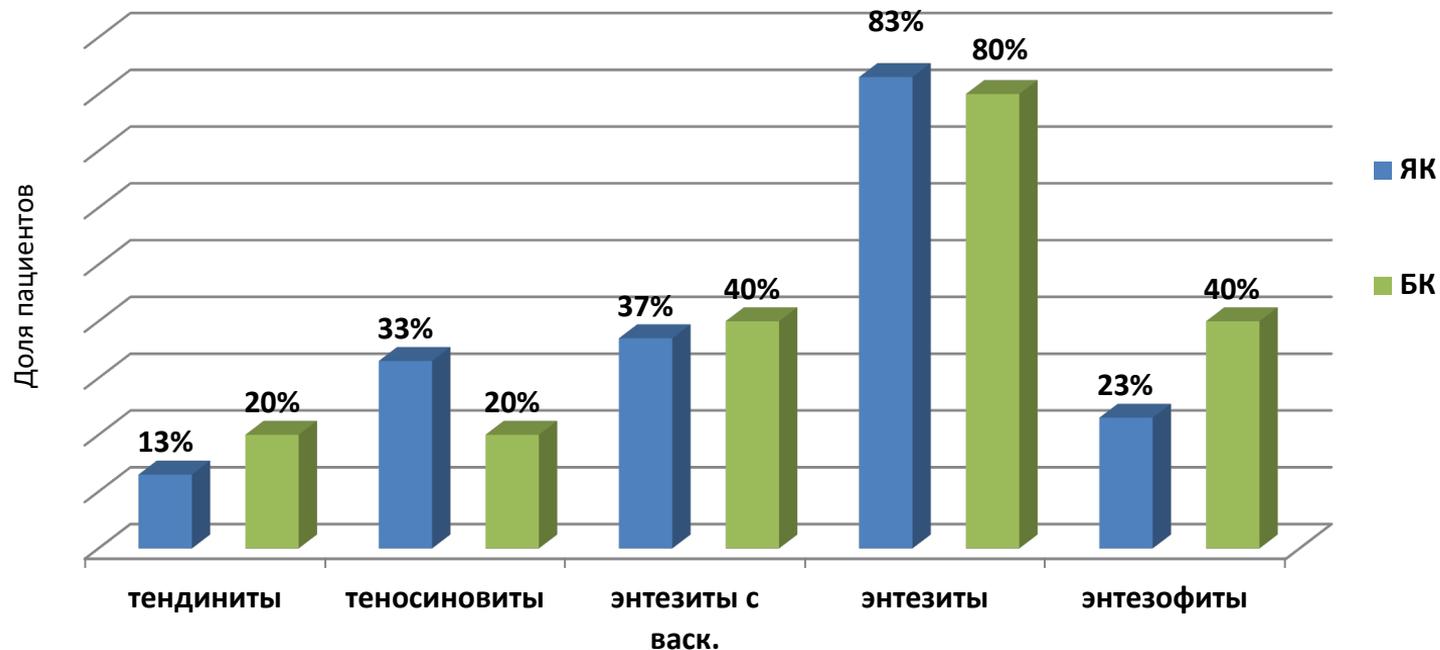
Болезненность при пальпации мест прикрепления сухожилий и связок в проекции суставов отмечали 24 пц (48%): 11 (55%) - с БК и 13 (43%) - с ЯК.

Частота развития боли в суставах и болезненности энтезов у пациентов с ВЗК



Ультразвуковые особенности поражения периартикулярных тканей

Частота встречаемости различных поражений периартикулярных тканей при ультразвуковом обследовании у пациентов с ВЗК

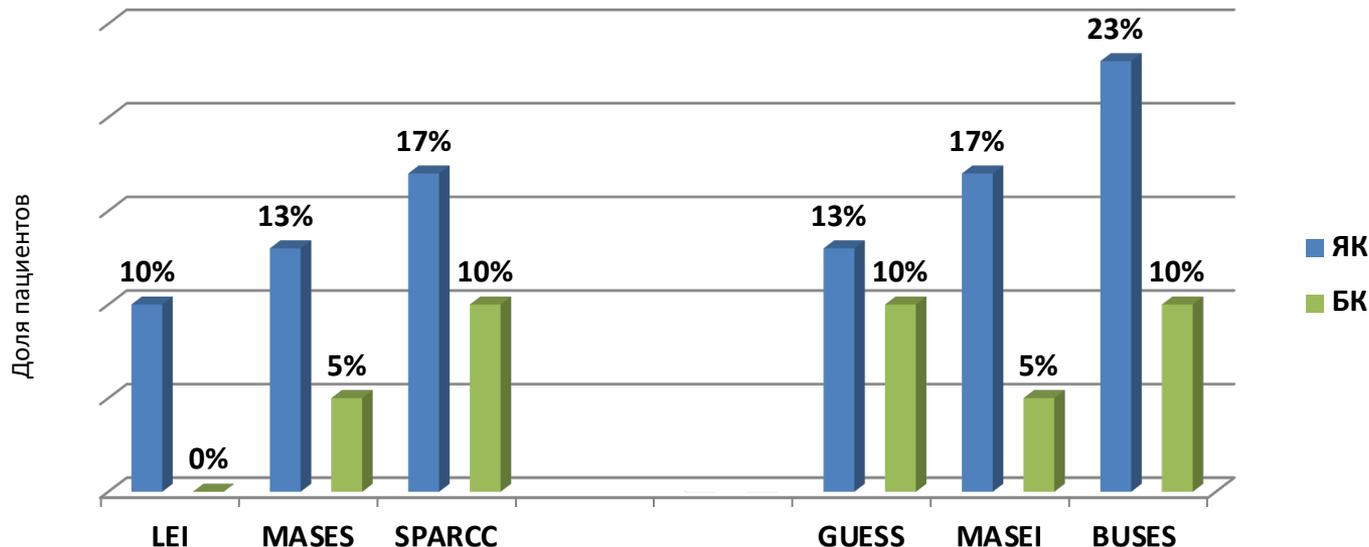


Результаты

Положительные **клинические** индексы LEI, MASES, SPARCC и **сонографические** индексы GUESS, MASEI, BUSES чаще были выявлены у пациентов с ЯК.

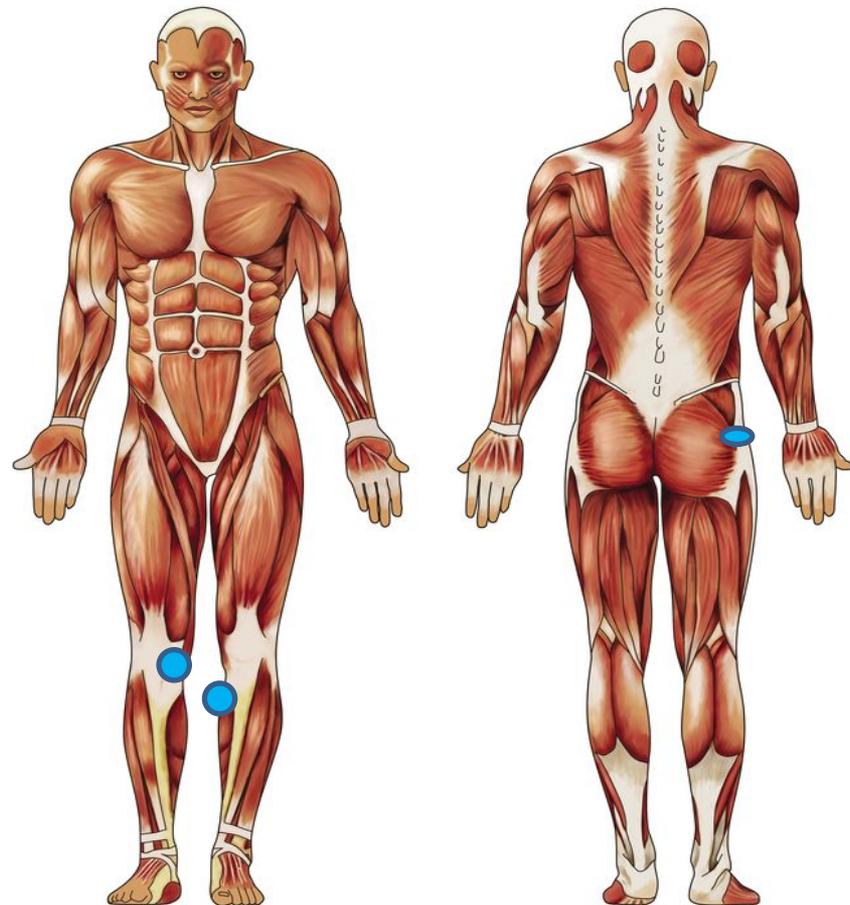
Клинические индексы LEI, MASES, SPARCC были выше у пациентов с ЯК, сонографические индексы GUESS, MASEI, BUSES у пациентов с БК

Доля пациентов с различными клиническими и сонографическими индексами ВЗК



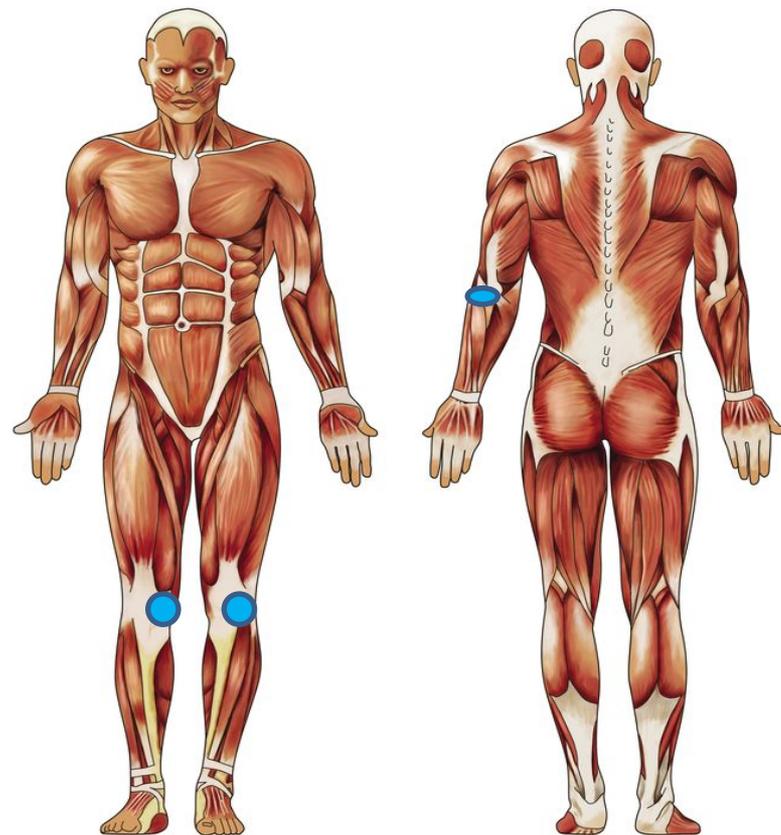
Локализация энтезитов при ВЗК

Энтезиты	Количество пациентов
медиальная коллатеральная связка коленного сустава	46 % (23 пациента)
гусиная лапка (место прикрепления объединенного сухожилия портняжной, тонкой и полусухожильной мышц на верхнемедиальной части большеберцовой кости)	44 % (22 пациента)
ССЯМ (сухожилие средней ягодичной мышцы)	26 % (13 пациентов)
лат. надмыщелок плечевой кости (лучевая коллатеральная связка)	22 % (11 пациентов)
латеральная коллатеральная связка коленного сустава	20 % (10 пациентов)
СМЯМ (сухожилие малой ягодичной мышцы)	16 % (8 пациентов)
СППМ (Сухожилие полуперепончатой мышцы)	12 % (6 пациентов)



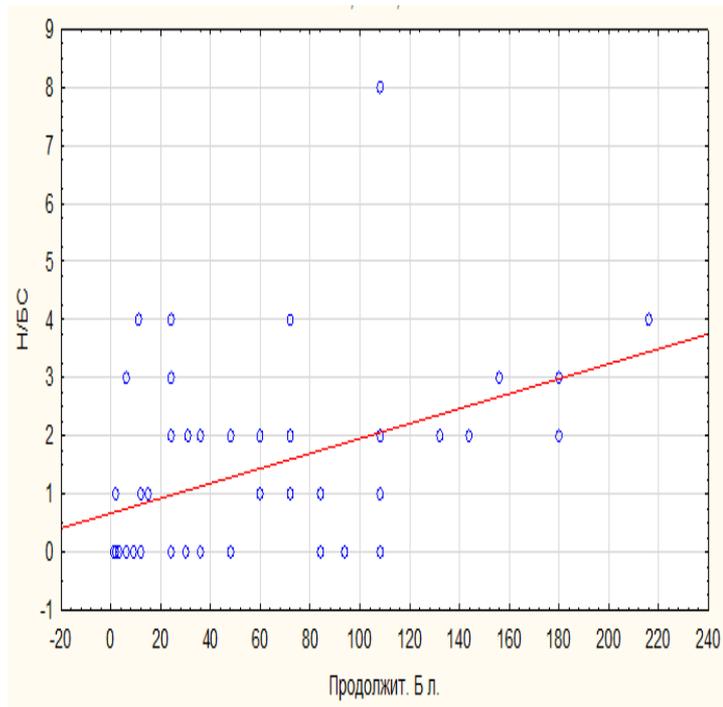
Локализация энтезитов с васкуляризацией при ВЗК

Энтезиты с васкуляризацией	Количество пациентов
медиальная коллатеральная связка коленного сустава	30 % (15 пациентов)
латеральная коллатеральная связка коленного сустава	8% (4 пациента)
лат. надмыщелок плечевой кости (лучевая коллатеральная связка)	8% (4 пациента)
мед. надмыщелок плечевой кости (локтевая коллатеральная связка)	4 % (2 пациента)
ССН (собственная связка надколенника)	4 % (2 пациента)
Седалищный бугор	4 % (2 пациента)

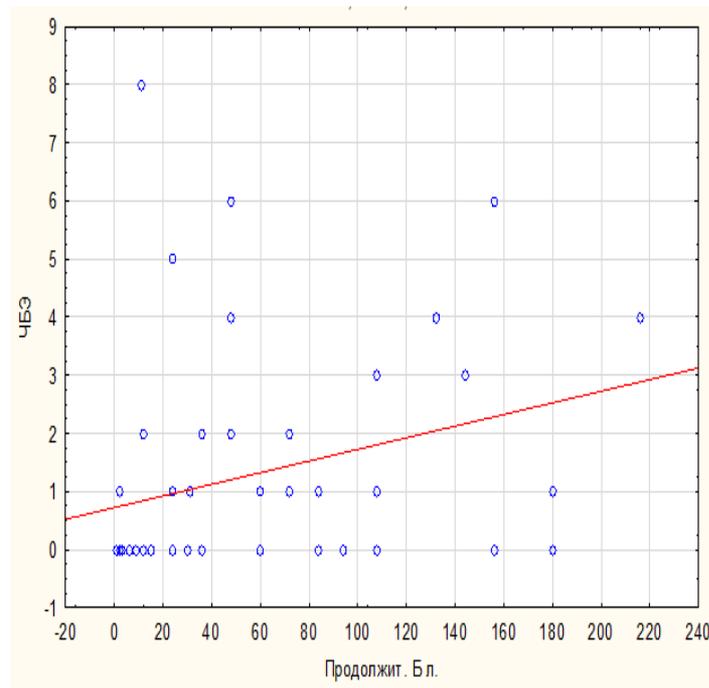


Результаты

Продолжительность ВЗК имела прямую корреляционную связь с числом болезненных суставов (SR= 0,46; p=0,0007), числом болезненных энтезов при пальпации (SR= 0,43; p=0,002).



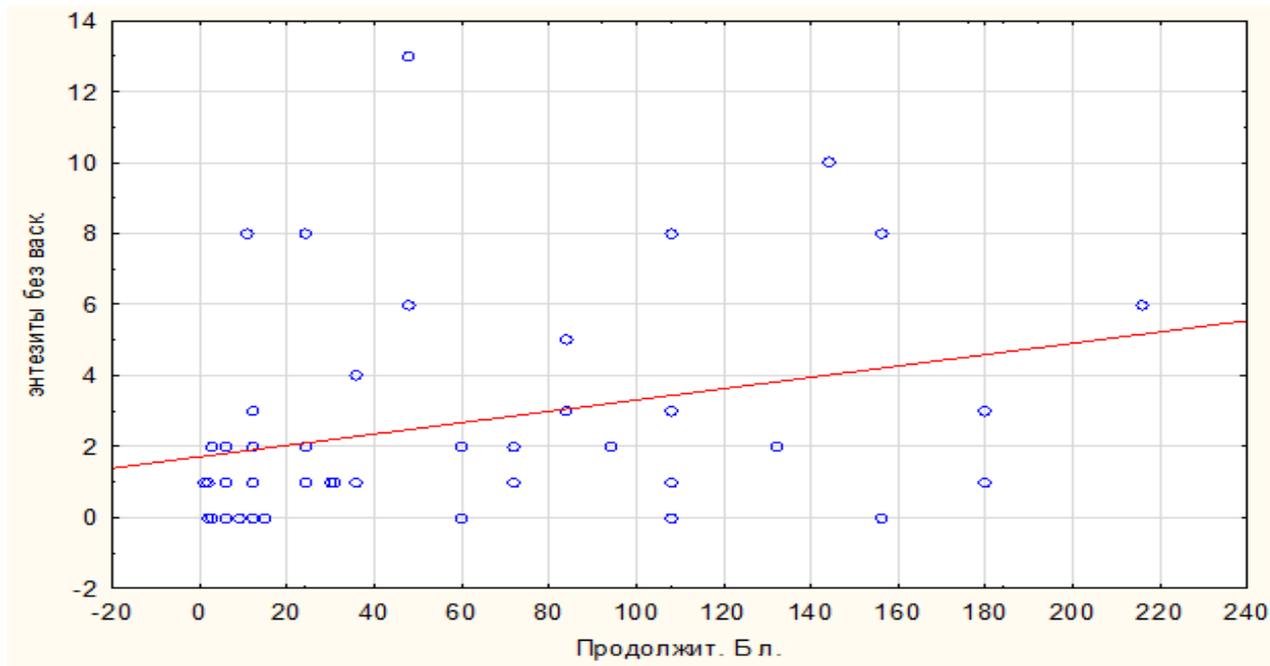
SR= 0,46; p=0,0007



SR= 0,43; p=0,002

Результаты

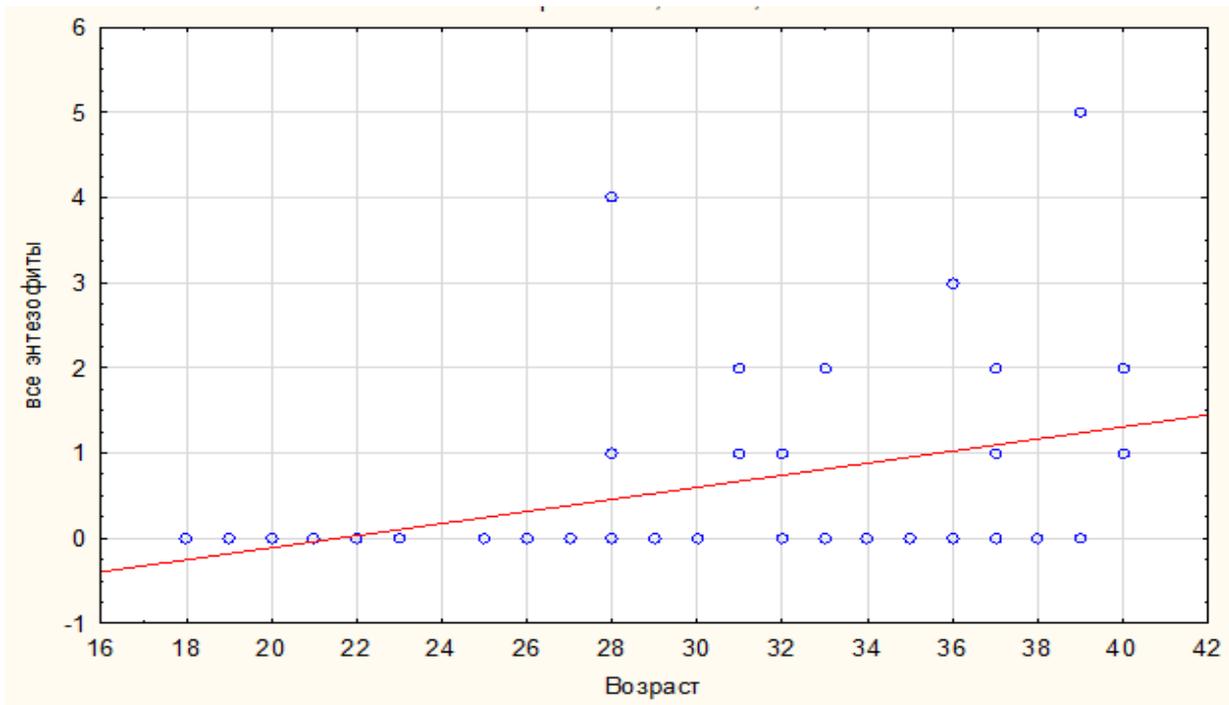
Продолжительность ВЗК имела прямую корреляционную связь с числом энтезитов без васкуляризации (SR= 0,39; $p=0,004$), числом энтезофитов (SR= 0,28; $p=0,044$).



SR= 0,39; $p=0,004$

Результаты

Между возрастом пациентов и числом энтерофитов ($SR= 0,49$; $p=0,0002$) была отмечена прямая корреляционная связь.



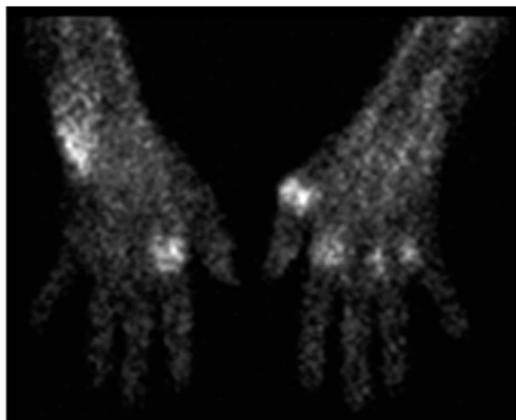
$SR= 0,49$; $p=0,0002$

Таким образом, было выявлено:

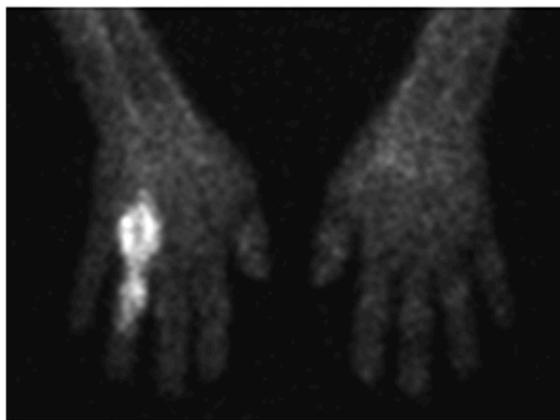
- С увеличением стажа заболевания достоверно чаще выявляются признаки поражения суставов и периартикулярных тканей:
 - боль,
 - болезненность энтезов при пальпации,
 - энтезиты без васкуляризации,
 - энтезофиты.
- Проявления поражений суставов и энтезисов не зависели от активности ВЗК.
- Выраженность поражения суставов и периартикулярных тканей при ВЗК сопоставима как при ЯК, так и при БК.

Преимущественное накопление цертолизумаба пегола в воспаленных тканях

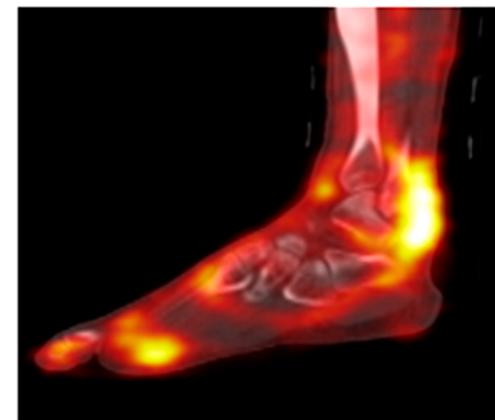
Полиартрит



Дактилит

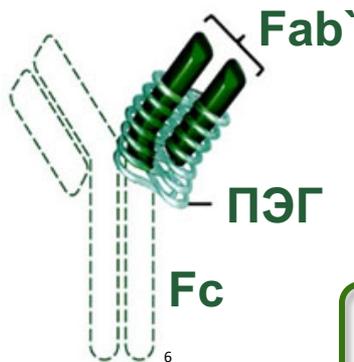


Энтезит



Распределение ЦЗП-Тс99m в воспаленных тканях, 4-5 часов после инъекции

Цертолизумаба пэгол: единственный пэгилированный ингибитор ФНО-α без Fc-фрагмента¹



Отсутствие Fc-фрагмента
не связывается с Fc-рецептором⁷

→ не вызывает антителозависимую
цитотоксичность²

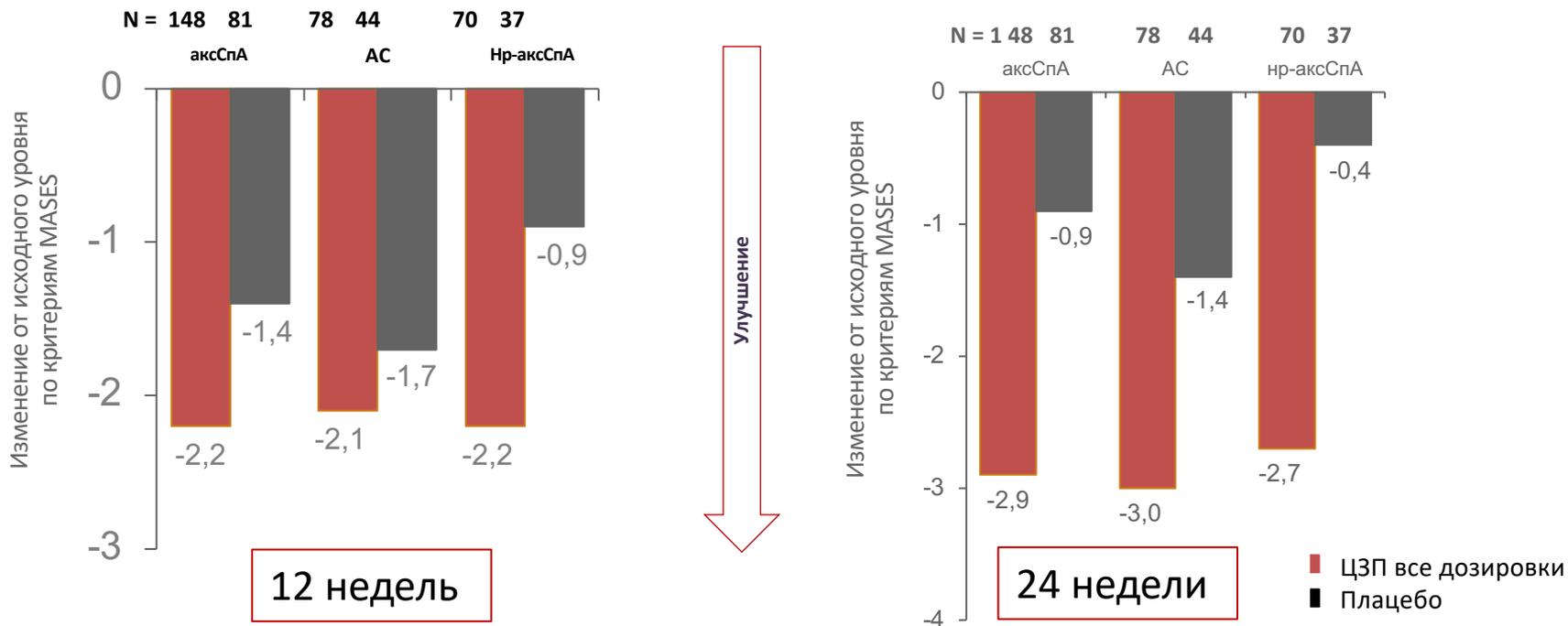
→ не проходит через гематоплацентарный
барьер по Fc-зависимому типу³

Пэгилирование

увеличение периода полувыведения до ~14 дней⁴

Отсутствие Fc-фрагмента и пэгилирование
преимущественное проникновение в воспаленные ткани⁵

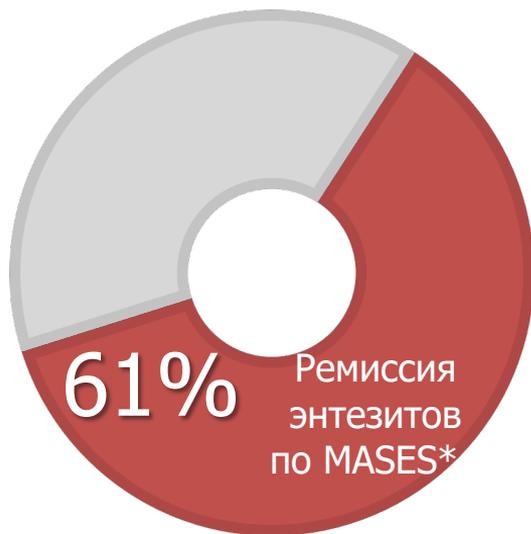
Цертолизумаба пэгол: уменьшение тяжести энтезитов у пациентов с нерентгенологическим аксСпА и анкилозирующим спондилитом



RAPID - быстрый, RAPID-axSpA - рандомизированное контролируемое исследование применения ЦЗП у пациентов с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом, продолжительностью 204 недели (n=325), ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) – международное общество по оценке спондилоартритов, ASAS20% - 20%-ное снижение активности аксСпА по критериям ASAS, ASAS40 – 40%-ное снижение активности аксСпА по критериям ASAS. NRI – non-responder imputation – метод подстановки данных отсутствия ответа (анализ всех рандомизированных пациентов)

ЦЗП – цертолизумаба пэгол, аксСпА– аксиальный спондилоартрит, АС – анкилозирующий спондилит, нр-аксСпА – нерентгенологический аксСпА, MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) – счет для оценки количества энтезитов

Цертолизумаба пэгол: полное разрешение энтезитов более, чем у 60% пациентов с аксиальным спондилоартритом (4-х летние данные)



* у пациентов с аксСпА с энтезитами в исходном периоде
MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) – Маастрихский индекс оценки энтезитов при анкилозирующем спондилите

Ремиссия энтезита при ПсА

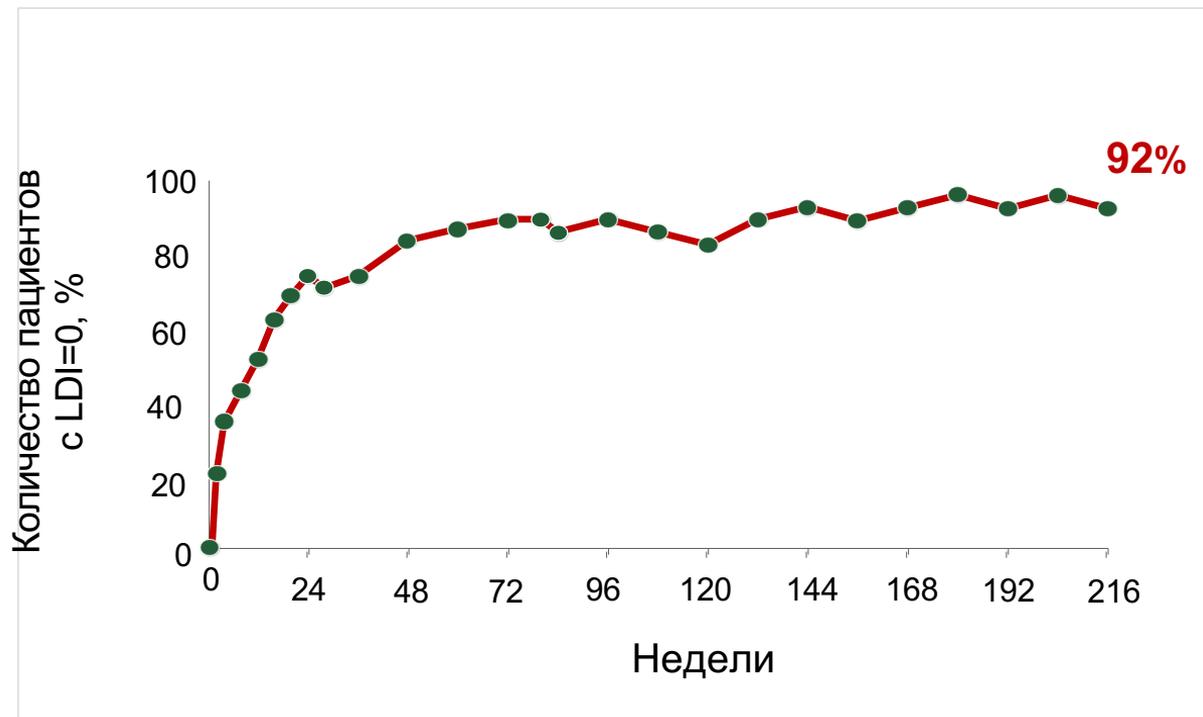
Полное разрешение энтезита
(LEI=0) на фоне терапии цертолизумаба пэголом



RAPID – быстрый, PsA (Psoriatic Arthritis) – псориатический артрит, RAPID-PsA - рандомизированное контролируемое исследование применения ЦЗП у пациентов с активным псориатическим артритом, продолжительностью 216 недель (n=409) * DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) – индекс активности псориатического артрита, низкая активность (DAPSA >4 и ≤14), ремиссия (DAPSA ≤4), OC (Observed case) анализ наблюдавшихся случаев

Ремиссия дактилита при ПсА

Полное разрешение дактилита
(LDI=0) на фоне терапии цертолизумаба пэголом



Выводы

- Энтезиты и дактилиты относят к «скрытому поражению» костно-мышечной системы при ВЗК.
- Распространенность энтезитов при ВЗК составляет 5–10%, дактилитов – 2–4%.
- Наличие поражения периартикулярных тканей у пациентов с ВЗК следует учитывать при выборе терапии



Благодарим
за внимание!

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Симзия®

Торговое название: Симзия®. **МНН:** цертолизумаб пэгол (certolizumab pegol). **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Состав:** на 1 мл препарата: активное вещество: цертолизумаб пэгол 200,0 мг; вспомогательные вещества: натрия ацетат 1,36 мг, натрия хлорид 7,31 мг, вода для инъекций до 1,00 мл. **Показания к применению:** Ревматоидный артрит (РА): Лечение РА умеренной и высокой степени активности у взрослых (с 18 лет): в комбинации с метотрексатом (МТ) при недостаточном ответе на лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), включая МТ, или в качестве монотерапии при непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения МТ. Болезнь Крона (БК): лечение БК с умеренной и высокой степенью активности заболевания у взрослых при неэффективности терапии БПВП. Аксиальный спондилоартрит (аксСпА), включая Анкилозирующий спондилит (АС) и аксСпА без рентгенологических признаков АС: лечение тяжелого активного АС при недостаточном ответе на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или при их непереносимости у взрослых. АксСпА без рентгенологических признаков АС: лечение тяжелого активного аксСпА без рентгенологических признаков АС, но с объективными признаками воспаления. Псориатический артрит (ПсА): Лечение активного ПсА у взрослых в комбинации с МТ при недостаточном ответе на терапию БПВП или в качестве монотерапии в случае непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения МТ. Бляшечный псориаз: лечение бляшечного псориаза умеренной и высокой степени активности у взрослых, которым показана системная терапия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к цертолизумабу пэголу или другим компонентам, входящим в состав препарата; сепсис или риск возникновения сепсиса, а также тяжелые хронические или локализованные инфекции в активной стадии (в том числе туберкулез, абсцесс, другие оппортунистические инфекции, включая грибковые (гистоплазмоз, кандидоз, аспергиллез, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, нокардиоз, листериоз и др.); пневмоцистные и вирусные инфекции, включая вирусный гепатит В в стадии реактивации; сердечная недостаточность III-IV функционального класса (ФК) по NYHA, детский возраст (до 18 лет); одновременное применение анакинры, абатацепта и этанерцепта. **Меры предосторожности:** Пациенты должны быть тщательно обследованы на наличие инфекций, включая активный и латентный туберкулез и хронические и местные очаги инфекции, до назначения препарата Симзия® в ходе лечения и после его окончания. В случае развития тяжелой инфекции или туберкулеза лечение препаратом Симзия® следует прекратить. Вакцинация пациентов, получающих лечение препаратом Симзия®, допускается, за исключением применения живых и живых ослабленных вакцин. При злокачественных новообразованиях лечение препаратом Симзия® рекомендуется назначать с осторожностью. Рекомендуется проводить периодический осмотр кожи пациентов, имеющих факторы риска развития рака кожи. Следует применять с осторожностью при лечении пациентов с ХОБП и активных курильщиков в связи с повышенным риском злокачественных новообразований. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с ХСН I-II функционального класса по классификации NYHA. **Побочное действие:** наиболее частые (часто $\geq 1/100$, $< 1/10$) нежелательные явления (НЯ): бактериальные (включая абсцессы) и вирусные инфекции, зоонофилия, лейкопения, головная боль, нарушения чувствительности, повышение артериального давления, тошнота, рвота, гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, сыпь, гипертермия, боль (неуточненной локализации), астения, зуд, реакции в месте инъекции. **Производитель:** Веттер Фарма-Фертигунг ГмБХ и Ко., Германия. **Владелец РУ:** ЮСБ Фарма С.А., Бельгия. **Условия отпуска:** по рецепту. **Полную информацию по препарату, включая способ применения и дозы, взаимодействие с другими препаратами, полный перечень НЯ, меры предосторожности, читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Симзия®; дата пересмотра инструкции:** 02.12.19. Регистрационный номер: ЛП-000008



ООО «ЮСБ Фарма», 123112, Москва,
1-ый Красногвардейский проезд, стр. 15
Тел.: 8 495 644-3322, Факс: 8 495 644-3329
E-mail: medinfo.rus@ucb.com
www.ucbrussia.ru