

Сочетание анкилозирующего спондилита и ревматоидного артрита: клинические наблюдения и обзор литературы

Годзенко А.А.^{1,2}, Черемушкина Е.В.¹, Димитрева А.Е.², Урумова М.М.²

¹Кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии

им. В.А. Насоновой», Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье рассмотрен один из вариантов перекрестных (overlap) синдромов – сочетание симптоматики анкилозирующего спондилита (АС) и ревматоидного артрита (РА). Описаны три клинических наблюдения, в которых отмечались характерные признаки обоих заболеваний и соответствие критериям обоих диагнозов. Проанализированы генетические факторы и иммунопатогенетические механизмы, лежащие в основе АС и РА. Представлен обзор литературы, посвященный сочетанию АС и РА.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; ревматоидный артрит; сакроилиит; коксит; HLA-B27; ревматоидный фактор.

Контакты: Алла Александровна Годзенко; alla1106@mail.ru

Для ссылки: Годзенко АА, Черемушкина ЕВ, Димитрева АЕ, Урумова ММ. Сочетание анкилозирующего спондилита и ревматоидного артрита: клинические наблюдения и обзор литературы. Современная ревматология. 2021;15(4):72–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-72-80

Combination of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: clinical observations and literature review

Godzenko A.A.^{1,2}, Cheremushkina E.V.¹, Dimitreva A.E.², Urumova M.M.²

¹Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The article discusses one of the variants of overlap syndrome – a combination of symptoms of ankylosing spondylitis (AS) and rheumatoid arthritis (RA). Three clinical cases are described, in these cases characteristic signs of both diseases were noted and the criteria of both diseases were met. The genetic factors and immunopathogenetic mechanisms underlying AS and RA are analyzed. A review of the literature on the combination of AS and RA is presented.

Key words: ankylosing spondylitis; rheumatoid arthritis; sacroiliitis; coxitis; HLA-B27; rheumatoid factor.

Contact: Alla Alexandrovna Godzenko; alla1106@mail.ru

For reference: Godzenko AA, Cheremushkina EV, Dimitreva AE, et al. Combination of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: clinical observations and literature review. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(4):72–80. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-4-72-80

Проблема сочетанных, или перекрестных (overlap), синдромов, при которых наблюдаются черты нескольких нозологических форм, неоднократно привлекала внимание ревматологов. Хорошо известны перекрестные синдромы при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ): сочетание признаков системной красной волчанки (СКВ) и системной склеродермии (ССД), дерматомиозита и СКВ, ревматоидного артрита (РА) и СКВ [1–3].

В 1958 г. Л.В. Иевлевой и Я.А. Сигидиным [4] было сформулировано представление о сочетанных, переходных и недифференцированных коллагенозах, в соответствии с которым выделялись «смешанные» заболевания с одновременным наличием признаков двух и более СЗСТ у одного больного, «эволютивные» формы, характеризующиеся сменой с течением времени проявлений одного заболевания проявлениями другой нозологии, и «недиффе-

ренцированные», когда выявлялись отдельные признаки нескольких заболеваний.

Существование сочетанных форм – характерная особенность спондилоартритов (СпА), которая была отмечена основоположниками концепции СпА J.M. Moll и соавт. [5] и выделена в качестве одного из критериев, определяющих принадлежность к этой группе болезней. По мнению авторов, изучавших сочетанные формы СпА, в основе клинического полиморфизма данной группы заболеваний лежит ассоциация с разными антигенами гистосовместимости: HLA-B13, HLA-B27, Cw2, Cw6 [6].

Клинические «перекресты» наблюдаются и среди ревматических заболеваний, относящихся к разным группам. Описаны сочетания анкилозирующего спондилита (АС) с системными васкулитами, СКВ с псориазическим артритом, РА с ССД [7–10].

АС и РА различаются по генетической предрасположенности, иммунопатогенезу, подходам к лечению. Популяционная частота АС и РА сопоставима — от 0,3 до 1,5%, при этом описание сочетанных форм этих болезней встречается нечасто, особенно в последнее десятилетие, после появления классификационных критериев ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) для РА и критериев ASAS (Assesment of Spondyloarthritis International Society) для аксиального спондилоартрита, а также широкого внедрения в клиническую практику современных визуализационных и лабораторных методов, создающих условия для более точной диагностики [11–13].

При РА нередко наблюдаются отдельные симптомы СпА, а при СпА — признаки РА. По разным данным, до 20% пациентов с РА как серопозитивных, так и серонегативных по ревматоидному фактору (РФ) могут иметь рентгенологические признаки сакроилита (СИ), около 16% — воспалительную боль в спине (ВБС) [14, 15]. В то же время примерно у 4–6% больных с АС выявляются РФ и антитела к цитруллинированным белкам, до 13% могут иметь артриты мелких суставов кистей [16–19].

Представляем три клинических наблюдения, демонстрирующих сочетание АС и РА с полным соответствием пациентов критериям обоих заболеваний.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Ж., 1960 г. рождения, наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 1992 г. Из анамнеза известно, что заболевание началось в возрасте 27 лет с боли в правом тазобедренном суставе (ТБС), появившемся в отделе позвоночника, боли и припухания коленных суставов. При обследовании был выявлен HLA-B27, по данным рентгенографии таза — двусторонний СИ II стадии.

В соответствии с Нью-Йоркскими диагностическими критериями установлен диагноз АС, назначены сульфасалазин (СУЛЬФ) в дозе 2 г/сут, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

В течение года существенного эффекта лечения не отмечено, присоединились симметричные артриты лучезапястных и мелких суставов кистей и стоп, продолжительная утренняя скованность. Повторное обследование выявило позитивный РФ в титре 1:320, лабораторные признаки воспалительной активности (ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ).

В связи с наличием типичных клинических проявлений РА (симметричные артриты мелких суставов кистей, утренняя скованность), обнаружением РФ в диагностическом титре диагноз изменен на РА.

В дальнейшем последовательно назначались синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП): гидроксихлорохин, соли золота, азатиоприн, метотрексат (МТ), леф-



Рис. 1. Рентгенограмма кистей пациентки Ж. Множественные эрозии ПФС и ПМФС, сужение суставных щелей, анкилоз суставов запястий
Fig. 1. Hands X-ray of patient G. Multiple erosions of the metacarpophalangeal joints and proximal interphalangeal joints, narrowing of the joint spaces, ankylosis of the wrist joints



Рис. 2. Рентгенограмма костей таза пациентки Ж. Двусторонний СИ IV стадии по Kellgren, эндопротезы обеих ТБС
Fig. 2. Pelvic X-ray of patient G. Bilateral sacroiliitis stage IV according to Kellgren, endoprostheses of both hip joints

луномид (ЛЕФ), постоянно принимала НПВП, неоднократно выполнялись внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК), а с 2001 г. в связи с персистирующей воспалительной активностью получала преднизолон в дозе 10 мг/сут.

Несмотря на проводимую терапию, наблюдалось прогрессирование заболевания как со стороны периферических суставов, так и осевого скелета, в том числе ТБС. При очередном обследовании в 2000 г. выявлены эрозивный артрит суставов кистей, двусторонний СИ III стадии, двусторонний деструктивный коксит. В 2000 и 2001 г. выполнено тотальное эндопротезирование обеих ТБС.

В 2011 г. появились жалобы на чувство «песка» в глазах и сухость во рту. При обследовании обнаружены хронический паренхиматозный сиалоаденит, сухой кератоконъюнктивит, диагностирован синдром Шёгрена (СШ). В 2015 г. в биоптате слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки выявлены отложения амилоида. В повторных анализах крови определялись РФ и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Сохранились высокая клинико-лабораторная активность, артриты суставов кистей, стоп, коленных, плечевых суставов, боль в позвоночнике, утренняя скованность, ускорение СОЭ до 50 мм/ч, в связи с чем была инициирована терапия ритуксимабом (РТМ) в дозе 1000 мг в комбинации с МТ 15 мг/нед, которая продолжается до настоящего времени. На этом фоне удалось достичь стабилизации состояния: регрессировали артриты, снизились лабораторные показатели воспаления, удалось уменьшить дозу ГК до 5 мг/сут.

В 2019 г. во время очередной госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой выполнена инфузия РТМ 500 мг, а также проведено обследование для оценки воспалительной активности и степени повреждения суставов. При осмотре определялись болезненность и отсутствие движений в лучезапястных суставах, ульнарная девиация кистей, деформация ряда пястно-фаланговых (ПФС) и проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС) кистей, а также умеренно выраженные артриты коленных и голеностопных суставов. Оценка подвижности позвоночника выявила уменьшение экскурсии грудной клетки до 3 см, ротации в шейном отделе позвоночника до 70°, ограничение подвижности поясничного отдела в сагиттальной плоскости (модифицированный тест Шобера — 3,5 см).



Рис. 3. Рентгенограмма кистей пациента С. Множественные кистовидные просветления и эрозии ПФС и ПМФС кистей, запястий, сужение щелей многих суставов; не прослеживаются щели ряда межзапястных суставов слева

Fig. 3. Hands X-ray of patient C. Multiple cyst-like enlightenment and erosion of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints, wrists, many joint spaces narrowing; there are no gaps in a number of intercarpal joints on the left

В анализе крови: повышение уровня СРБ до 12,6 мг/л, АЦЦП — 73,1 Ед/мл, анти-Ro/SS-A — 61,6 Ед/мл; анализ мочи — без патологии.

На рентгенограмме кистей определялись множественные эрозии в ПФС и ПМФС кистей, сужение суставных щелей, анкилоз суставов запястий (рис. 1). На рентгенограмме костей таза — двусторонний СИ IV стадии по Kellgren, эндопротезы обоих ТБС (рис. 2).

При УЗИ пяточных областей визуализировались массивные остеофиты пяточных бугров с узурацией кортикального слоя в подпяточных участках со стороны ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза с обеих сторон, утолщение и отек ахиллова сухожилия с массивными кальцинатами, отек и утолщение плантарной фасции.

Биопсия подкожной жировой клетчатки выявила наличие амилоида.

Как видим, у пациентки на протяжении многих лет сохранялись клинические проявления РА (симметричный артрит суставов кистей) и АС (ВБС, ограничение подвижности позвоночника, энтезит) в сочетании с лабораторными признаками обоих заболеваний: наличием РФ, АЦЦП, HLA-B27. Рентгенологически выявлялись как эрозивный артрит суставов кистей с анкилозом суставов запястий, так и двусторонний СИ с анкилозом крестцово-подвздошных суставов (КПС). Таким образом, в данном случае правомочны оба диагноза: и РА, и АС в полном соответствии с критериями ACR (1987), ACR/EULAR (2010), модифицированными Нью-Йоркскими критериями (1984).

Важно отметить также ряд дополнительных обстоятельств, имеющих диагностическое значение как для АС — энтезит пяточных областей с эрозиями, так и для РА — наличие СШ, который с высокой частотой встречается при РА и крайне редко — при АС, а также эффективность РТМ.



Рис. 4. Рентгенограмма костей таза пациента С. Двусторонний СИ II стадии, субхондральный склероз, неровность и нечеткость контуров суставных поверхностей КПС, энтезопатии седалищных костей, сужение щелей ТБС

Fig. 4. Pelvic X-ray of patient C. Bilateral sacroiliitis stage II, subchondral sclerosis, irregularity and blurring of the contours of the articular surfaces of the sacroiliac joints, enthesopathy of the ischial bones, narrowing of the hip joints

Назначение генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) позволило добиться значительного уменьшения проявлений РА, но без влияния на отложение амилоида. С учетом хорошего эффекта в отношении суставного синдрома, стабильной функции почек (без клинических признаков амилоидного поражения жизненно важных органов), отсутствия протеинурии решено продолжить терапию РТМ в комбинации с МТ.

Клиническое наблюдение 2

Пациент С., заболел в возрасте 36 лет, когда появились боль и припухание II–III пальцев стоп (дактилит), которые регрессировали в течение месяца на фоне приема НПВП. Через 2 года возникли воспалительная боль и скованность в позвоночнике, артриты суставов стоп, в течение последующих 2 лет — генерализация суставного синдрома с развитием артритов мелких суставов кистей, лучезапястных, коленных, локтевых суставов. При обследовании отмечались ускорение СОЭ, высокий уровень СРБ, РФ и АЦЦП в диагностических титрах. В соответствии с критериями ACR/EULAR (2010) диагностирован РА, назначена терапия СУЛЬФ 2 г/сут и НПВП. В дальнейшем из-за плохой переносимости и недостаточной эффективности СУЛЬФ был заменен на МТ, затем на ЛЕФ, а также назначен метилпреднизолон (МП) в дозе 4 мг/сут, неоднократно выполнялись внутрисуставные инъекции ГК. В течение 4 лет в рамках участия в клиническом исследовании пациент получал ГИБП — сирукумаб, ингибитор интерлейкина (ИЛ) 6 (и ИЛ6). Эффективность терапии была недостаточной: рецидивировали артриты коленных суставов, отдельных суставов кистей, сохранялась боль в позвоночнике. После выхода из исследования был госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой в связи с выраженным обострением.

При осмотре определялись болезненность и ограничение подвижности плечевых суставов, артриты всех мелких суставов кистей, деформация II–IV пальцев обеих кистей по типу «шеи лебедя», артриты голеностопных и мелких суставов стоп, болезненность при пальпации в проекции КПС. Отмечено ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника: модифицированный тест Шобера — 4 см, боковое сгибание — 12 см. При лабораторном обследовании выявлено повышение острофазовых показателей воспаления, а также уровня РФ — 230,0 МЕ/мл и АЦЦП — 34,1 Ед/мл, обнаружена позитивность по HLA-B27.

На рентгенограмме кистей определялись множественные кистовидные просветления и эрозии в ПФС и ПМФС, запястьях, сужение щелей многих суставов, не прослеживались щели ряда межзапястных суставов слева (рис. 3).

На рентгенограмме костей таза выявлен двусторонний СИ II стадии: субхондральный склероз, неровность и нечеткость контуров суставных поверхностей КПС, а также сужение щелей ТБС, энтезопатии седалищных костей (рис. 4).



Рис. 5. Рентгенограмма кистей пациента К. Эрозивный артрит
Fig. 5. Hands X-ray of patient K. Erosive arthritis

В стационаре иницирована терапия адалимумабом (АДА), которая оказалась эффективной: регрессировали артриты, уменьшились боль в спине и скованность, нормализовались СОЭ и уровень СРБ.

У данного пациента заболевание дебютировало с дактилита, одного из характерных клинических признаков СпА. Однако в дальнейшем течение заболевания трансформировалось: стали преобладать симметричные артриты суставов кистей с формированием типичных для РА деформаций. В пользу диагноза РА свидетельствуют также наличие стойких высокопозитивных РФ и АЦЦП, эрозии мелких суставов кистей, а в пользу диагноза АС — длительный анамнез ВБС, ограничение подвижности позвоночника, двусторонний СИ II стадии, HLA-B27. Кроме того, у этого пациента терапия иИЛ6 оказалась недостаточно эффективной, в то время как применение ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО α) привело к стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Клиническое наблюдение 3

Пациент К., возраст на момент начала наблюдения — 56 лет. Дебют болезни в 29 лет (1993 г.) с боли в нижней части спины и ягодицах, ахиллобурсита справа, артритов коленных и лучезапястных суставов. С 1999 г. отмечались повышенные температуры тела до субфебрильных цифр, боль и припухание лучезапястных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп, появление утренней скованности, а с 2001 г. — вовлечение височно-нижнечелюстного сустава. В 2002 г. на основании клинических и иммунологических данных (полиартрит с поражением суставов кистей, позитивный РФ — 64,0 МЕ/мл) установлен диагноз РА, однако в дальнейшем он был пересмотрен в пользу АС в связи с постоянной болью в спине воспалительного ритма, выявлением двустороннего СИ III стадии и HLA-B27.

С 2002 г. последовательно получал терапию сБПВП: СУЛЬФ, аурутиомалат натрия, МТ, неоднократно проводились внутрисуставные инъекции ГК, пульс-терапия МП. Существенного эффекта лечение не давало: рецидивировали артриты, присоединилось поражение ТБС, сохранялись высокие лабораторные показатели воспалительной активности. На фоне терапии развилось нежелательное явление — диарея. При колоноскопии диагностирован НПВП-индуцированный колит. К 2013 г. на фоне постоянной высокой активности заболевания отмечено прогрессирование коксита с потребностью в эндопротезировании. Иницирована терапия инфликсимабом



Рис. 6. Рентгенограмма костей таза пациента К. Двусторонний СИ IV стадии, эндопротезы ТБС
Fig. 6. Pelvic X-ray of patient K. Bilateral sacroiliitis stage IV, hip joint endoprotheses

(ИНФ), которую пациент получал в течение 5 лет с хорошим эффектом, в результате чего удалось достичь клинико-лабораторной ремиссии и выполнить эндопротезирование обоих ТБС. С 2015 г. в связи с вторичной неэффективностью ИНФ был заменен на голимумаб (ГЛМ) в дозе 50 мг 1 раз в месяц, который пациент использовал в течение года без особого эффекта.

При очередном обследовании в НИИР им. В.А. Насоновой в июле 2020 г. определялись артриты лучезапястных, правого локтевого, левого плечевого суставов с резким ограничением подвижности, коленных, голеностопных, I–V плюснефаланговых суставов обеих

стоп, а также боль воспалительного ритма во всех отделах позвоночника, в проекции КПС с обеих сторон. Выявлено ограничение подвижности позвоночника: экскурсия грудной клетки — 3 см, модифицированный тест Шобера — 5 см, боковые сгибания в поясничном отделе позвоночника — 10 см. В анализе крови: СОЭ — 25 мм/ч, вчСРБ — 6,8 мг/л, РФ — 27,8 МЕ/мл, АЦЦП — 285,5 Ед/мл.

При рентгенологическом исследовании кистей определялись признаки хронического эрозивного артрита; при рентгенографии костей таза — анкилоз КПС, эндопротезы ТБС (рис. 5, 6); при рентгенографии грудного отдела позвоночника — остеофиты/синдесмофиты на краях передних, боковых углов тел позвонков, в том числе в виде склобок, обызвествление передней продольной связки по правым нижним боковым отделам.

В стационаре пациенту поставлен диагноз: АС, HLA-B27-позитивный, поздняя стадия, с внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит), активность высокая: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 4,5, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) — 5,2, ASDAS-CRP (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) — 2,5, функциональная недостаточность 2. Состояние после тотального эндопротезирования ТБС.

У этого пациента наряду с типичными проявлениями АС (достоверный двусторонний симметричный СИ, коксит, спондилит с формированием синдесмофитов, HLA-B27) имелись клинические, лабораторные и рентгенологические признаки РА: эрозивный артрит суставов кистей, стойкие позитивные уровни РФ и АЦЦП.

Общая характеристика пациентов и соответствие критериям РА и АС представлена в таблице.

Обсуждение. Все описанные пациенты соответствовали критериям как АС, так и РА. Что лежит в основе такого сочетания? Как известно, АС и РА — независимые заболевания, имеющие в своей основе различные генетические факторы и иммунопатогенетические механизмы. Интересно, что в недалеком прошлом АС и другие СпА считались атипичными формами РА, который рассматривался как неспецифический синдром, провоцируемый разными причинами: псориазом, воспалением кишечника и др. [22]. Лишь в 60-х годах XX в. произошло отграничение СпА от РА и формирование концепции СпА, в основу которой положены известные клинико-генетические особенности этой группы болезней [23, 24].

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Характеристика пациентов с сочетанием АС и РА и соответствие критериям диагнозов
Characteristics of patients with combination of AS and RA and correspondence with diagnostic criteria

Параметр	Пациентка 1	Пациент 2	Пациент 3
Пол	Женский	Мужской	Мужской
Возраст на момент начала наблюдения, годы	60	47	56
Возраст дебюта болезни, годы	27	36	29
Симптомы в дебюте болезни	ВБС, коксит	Дактилит, ВБС	ВБС, энтезит, артрит
HLA-B27	+	+	+
РФ, МЕ/мл	1/320*	230,0	64,0
АЦЦП, Ед/мл	73,1	34,1	285,5
Рентгенография кистей	Эрозивный артрит	Эрозивный артрит	Эрозивный артрит
Рентгенография костей таза	Двусторонний СИ IV стадии, эндопротезы ТБС	Двусторонний СИ II стадии, сужение щелей ТБС	Двусторонний СИ IV стадии, эндопротезы ТБС
Эффективность лечения ГИБП	РТМ +	Сирукумаб - АДА +	ИНФ + ГЛМ -

Соответствие классификационным критериям РА ACR/EULAR (2010) [12]

Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании)	Поражение >10 суставов (5 баллов)	Поражение >10 суставов (5 баллов)	Поражение >10 суставов (5 баллов)
Результаты лабораторных методов определения РФ и АЦЦП	Высокоположительные РФ или АЦЦП (3 балла)	Высокоположительные РФ или АЦЦП (3 балла)	Высокоположительные РФ или АЦЦП (3 балла)
Результаты лабораторных методов определения острофазовых показателей	Повышение СОЭ/СРБ (1 балл)	Повышение СОЭ/СРБ (1 балл)	Повышение СОЭ/СРБ (1 балл)
Длительность артрита, нед	>6 (1 балл)	>6 (1 балл)	>6 (1 балл)
Сумма баллов	10	10	10

Соответствие классификационным критериям РА ARA (1987) [20]

Утренняя скованность \geq 1 ч	+	+	+
Артрит \geq 3 суставов	+	+	+
Артрит суставов кистей	+	+	+
Симметричный артрит	+	+	-
Ревматоидные узелки	-	-	-
РФ в сыворотке крови	+	+	+
Рентгенологические изменения, типичные для РА	+	+	+
Сумма критериев	6	6	5

Соответствие модифицированным Нью-Йоркским критериям АС (1984) [21]

Боль в нижней части спины и скованность в течение \geq 3 мес, которые уменьшаются при физических упражнениях	+	+	+
--	---	---	---

Параметр	Пациентка 1	Пациент 2	Пациент 3
Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях	+	+	+
Ограничение экскурсии грудной клетки относительно нормы для соответствующего пола и возраста	+	+	+
Рентгенологический критерий: двусторонний СИ II стадии или односторонний СИ III–IV стадии	+	+	+

*Указан титр РФ.

Позже было установлено, что АС тесно ассоциирован с HLA-B27, в то время как при РА частота этого антигена соответствует популяционной – около 6% [25]. Для РА доказана роль антигенов HLA-DRB1*01 и HLA-DRB1*04, которые имеют значение для развития и прогрессирования болезни. Кроме того, при РА выявлены ассоциации с полиморфизмами генов вне HLA-комплекса – *CTLA4*, *IL6R*, *IL10*, *STAT4*, *PADI4* [26–28].

По мнению ряда авторов, одновременное присутствие в генотипе пациента HLA-B27 и HLA-DR4, при наличии определенных факторов внешней среды, может обусловить сосуществование клинических проявлений АС и РА [29–31].

В генотипе наших пациентов присутствовал HLA-B27, определение которого в последние годы стало рутинным тестом, в то время как антигены локуса HLA-DR в обычной практике исследуются редко. У пациентов, представленных в литературе, отмечалось сочетание HLA-B27 и HLA-DR4 [31, 32].

Одна из ключевых функций в патогенезе РА принадлежит В-клеткам, которые вырабатывают аутоантитела и взаимодействуют с Т-клетками, представляя им артритогенные аутоантигены. Активированные Т-лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины. Деплеция различных субпопуляций В-клеток и плазматических клеток под действием анти-В-клеточного препарата РТМ является одним из направлений таргетной терапии РА.

Важным иммунопатологическим механизмом воспаления при РА является гиперпродукция ИЛ6. Этот цитокин является медиатором не только воспаления и деструкции суставов при РА, но и ряда системных иммунных реакций, таких как лихорадка, анемия, кахексия, амилоидоз [33].

При АС, как и при других СпА, ключевую роль в развитии воспаления играет ось ИЛ12/23–ИЛ17. ИЛ12/23 способствует патологической активации Th17-клеток, которые вырабатывают ИЛ17 и другие провоспалительные цитокины, ответственные за широкий спектр патологических реакций: воспаление (костную деструкцию, костную пролиферацию).

Общими для АС и РА патоморфологическими этапами являются воспаление и костная резорбция, которые реализуются при участии ФНО α . К эффектам этого цитокина относят экспрессию Dkkorf-протеина (DKK-1) – секретруемого протеина, ингибирующего Wnt-сигнальный путь [34]. Результатом этих эффектов являются ингибирование дифференцировки остеобластов и костная резорбция. Но если для РА костная резорбция и образование эро-

зий – исход воспалительного процесса, то при АС резорбтивная фаза служит пусковым фактором, за которым следует энхондральное окостенение, опосредованное преимущественно ИЛ17 [35].

С клинической точки зрения АС и РА объединяет наличие артрита периферических суставов. По всем другим параметрам – локализации артрита, количеству вовлеченных суставов, поражению осевого скелета, внескелетным проявлениям – эти заболевания различаются. Тем интереснее сосуществование у одного пациента таких клинических симптомов, как анкилоз КПС, энтезопатии с симметричным эрозивным артритом мелких суставов кистей и СШ.

Одно из первых сообщений о сочетании АС и РА было опубликовано G. H. Fallet и соавт. [36] в 1976 г., вскоре после формирования концепции СпА, открытия роли HLA-B27 и разграничения СпА и РА. Авторы представили 9 пациентов, у всех наблюдался эрозивный артрит суставов кистей, рентгенологический СИ, позитивность по РФ и HLA-B27. Кроме того, у 6 из них выявлены синдесмофиты в позвоночнике, у 4 – ревматоидные узелки. В последующие годы в англоязычной литературе время от времени появлялись единичные подобные наблюдения [37, 38]. Случай, аналогичный нашему (пациентка Ж.), – комбинация признаков АС, РА и СШ – был представлен G. W. Zhao и соавт. [39]. Эти авторы описали пациентку с дебютом болезни с ВБС в возрасте 30 лет, у которой через 12 лет появились артриты с симметричным вовлечением мелких суставов кистей, а еще через 3 года – проявления сухого синдрома. При обследовании выявлены HLA-B27, высокопозитивный АЦЦП, анти-SSA- и анти-SSB-антитела, лимфоидная инфильтрация малых слюнных желез, характерная для СШ, а также эрозивные изменения суставов кистей, анкилозирование позвоночника. Как уже было отмечено, частота СШ у пациентов с РА достаточно высока – от 19,5 до 32%. [40, 41]. А сосуществование СШ и АС считается очень редким. Однако есть и другие данные: в исследовании S. Kobak и соавт. [42] СШ наблюдался у 10% больных АС, а в работе C. S. di Fazio и соавт. [43] – у 31% пациентов с разными СпА. Общими признаками таких пациентов были женский пол, пожилой возраст, наличие антинуклеарных антител в высоком титре, а также тяжелое течение СпА с недостаточным ответом на НПВП и сБПВП.

У пациентки Ж. заболевание протекало с высокой воспалительной активностью, резистентностью к НПВП, ГК и многим сБПВП, результатом чего стали тяжелые осложнения: поражение обоих ТБС, потребовавшее тотального эн-

допротезирования, а также вторичный амилоидоз. Назначение РТМ способствовало стабилизации суставного синдрома, проявлений СШ, снижению лабораторных параметров активности, но не регрессии амилоидных депозитов.

В недавней публикации турецких авторов, посвященной сочетанию АС и РА, также проиллюстрирован эффект РТМ [44]. У 47-летней пациентки с длительным анамнезом ВБС развились симметричные артриты лучезапястных и мелких суставов кистей с утренней скованностью. Заболевание протекало с высокой воспалительной активностью, недостаточным ответом на НПВП, СУЛЬФ, гидроксихлорохин, МТ. В клинике выявлены ограничение подвижности позвоночника, рентгенологические признаки двустороннего СИ II стадии, при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – признаки активного воспаления КПС. Лечение РТМ оказалось эффективным в отношении всех проявлений заболевания, включая спондилит. Ранее подобный случай был описан U. Dundag и соавт. [45]. Как известно, РТМ не используется в рутинной практике для лечения пациентов с АС и другими СпА. По-видимому, у пациентов с сочетанной патологией возможен ответ на терапию, отличный от такового при изолированном АС или РА.

Необходимо отметить наличие общих клинических черт у пациентов, представленных в нашей и других публикациях: в большинстве случаев болезнь начиналась с симптомов АС (ВБС), и только через несколько лет присоединялся периферический артрит, характерный для РА. Такую последовательность развития заболеваний можно объяснить более ранним возрастом начала АС. Общим для наших пациентов является также тяжелое течение болезни с потребностью в назначении ГИБП, что согласуется с данными

о высокой клинико-лабораторной активности сочетанных ревматологических синдромов [46, 47].

Что касается реальной частоты сочетания АС и РА, то ее выяснить трудно, так как не все подобные случаи находят отражение в научной литературе и статистической отчетности. Кроме того, хорошо известно, что в ряде наблюдений АС может протекать со стертой симптоматикой, без выраженной боли в спине. Поэтому у пациентов с периферическим артритом и позитивным РФ в рутинной практике редко выполняются рентгенография или МРТ КПС и исследование на HLA-B27. Однако ситуации, когда через несколько лет после начала болезни приходится пересматривать диагноз, встречаются в практике каждого ревматолога.

По мнению ряда авторов, само наличие HLA-B27 у больного РА не увеличивает риск развития СИ, как и позитивный РФ у пациента с АС не увеличивает риск развития эрозивной формы периферического артрита [25]. Большого внимания заслуживают клинические проявления: вовлечение суставов кистей при АС и стойкая воспалительная боль в позвоночнике или случайно выявленные признаки СИ, симфизита, энтезита при РА. Остается неясным, являются ли такие клинические формы случайным сочетанием у генетически предрасположенных лиц или это особый вариант суставного синдрома с характерными особенностями течения и ответа на терапию.

Заключение. Представленные клинические наблюдения и данные литературы подтверждают возможность сочетания симптомов АС и РА у одного больного. В основе таких синдромов предположительно лежат генетические факторы, которые могут определять полиморфизм клинических проявлений, воспалительную активность и ответ на лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 1994. 250 с. [Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Difфузные болезни соединительной ткани* [Diffuse connective tissue diseases]. Moscow: Meditsina; 1994. 250 p.]
2. Насонова ВА, Иванова ММ, Сперанский АИ и др. Сочетанные синдромы диффузных болезней соединительной ткани. Вопросы ревматизма. 1978; (3):17-23. [Nasonova VA, Ivanova MM, Speranskii AI, et al. Combined syndromes of diffuse connective tissue diseases. *Voprosy revmatizma*. 1978;(3):17-23. (In Russ.)].
3. Гусева НГ, Колесова НВ, Аникина НВ. Перекресты системной склеродермии и ревматоидного артрита. Ревматология. 1994;(3):15-7. [Guseva NG, Kolesova NV, Anikina NV. Intersections of systemic scleroderma and rheumatoid arthritis. *Revmatologiya*. 1994;(3):15-7. (In Russ.)].
4. Иевлева ЛВ, Сигидин ЯА. О некоторых клинических вариантах так называемых коллагеновых болезней. Терапевтический архив. 1958;(11):16-23. [Ievleva LV, Sigidin YaA. About some clinical variants of the so-called collagen diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 1958;(11):16-23. (In Russ.)].
5. Moll JM, Haslock I, Macrae IF, Wright V. Association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Sep;53(5):343-64. doi: 10.1097/00005792-197409000-00002.
6. Гусева ИА, Годзенко АА, Гусейнов НИ и др. Клинико-генетические особенности сочетанных форм серонегативных спондилоартритов. Терапевтический архив. 1997;(5):43-6. [Guseva IA, Godzenko AA, Guseinov NI, et al. Clinical and genetic features of combined forms of seronegative spondyloarthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997;(5):43-6. (In Russ.)].
7. Несмеянова ОБ, Хусайнова ГМ, Богданова ЕА и др. Сочетание анкилозирующего спондилита и артериита Такаюсу: описание клинического случая. Современная ревматология. 2019;13(4):75-8. [Nesmeyanova OB, Khusainova GM, Bogdanova EA, et al. Ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis: a clinical case report. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):75-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-75-78.
8. Агафонова ЕМ, Клюквина НГ, Урумова ММ. Сочетание системной красной волчанки и псориазического артрита: данные литературы и описание случая. Современная ревматология. 2018;12(4):123-8. [Agafonova EM, Klyukvina NG, Urumova MM. Concurrence of systemic lupus erythematosus and psoriatic arthritis: literature data and a case report. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):123-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-123-128.
9. Алекберова ЗС, Дубинина ТВ, Голоева РГ и др. Сочетание болезни Бехчета с аксиальным спондилоартритом: собственные наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):528-31. [Alekbberova ZS, Dubinina TV, Goloeva RG, et al. Combination of Behcet's disease with axial spondyloarthritis: own observations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):528-31. (In Russ.)].
10. Horimoto AM, da Costa IP. Overlap between systemic sclerosis and rheumatoid arthritis: a distinct clinical entity? *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. Jul-Aug 2016;56(4):

- 287-98. doi: 10.1016/j.rbre.2014.12.011. Epub 2015 Jul 13.
11. Maksymowych WP, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: where are we at currently, and how do they compare? *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S20-5.
12. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461.
13. Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):1-3. doi: 10.1136/ard.2010.135889.
14. Frigo A, Marchetta A, Trevisani E, et al. The involvement of the sacroiliac joints in rheumatoid arthritis. A retrospective radiographic study. *Recenti Prog Med*. 1994 Mar; 85(3):174-9.
15. Can G, Solmaz D, Binicier O, et al. High frequency of inflammatory back pain and other features of spondyloarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 May;33(5):1289-93. doi: 10.1007/s00296-012-2553-7. Epub 2012 Nov 6.
16. Dashti N, Javadi Z, Safari F, et al. Estimation of Diagnostic Markers in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Clin Lab*. 2017 Apr 1;63(4):797-800. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160927.
17. Kim JO, Lee JS, Choi JY, et al. The relationship between peripheral arthritis and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2013 Jul;80(4):399-401. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.10.002. Epub 2012 Nov 7.
18. Jimenez-Balderas FJ, Martinez-Osuna P, Arellano J, et al. Does serum rheumatoid factor have an influence on the clinical picture of ankylosing spondylitis? *Clin Exp Rheumatol*. May-Jun 1997;15(3):289-93.
19. Lee JH, Jun JB, Jung S, et al. Higher prevalence of peripheral arthritis among ankylosing spondylitis patients. *J Korean Med Sci*. 2002 Oct;17(5):669-73. doi: 10.3346/jkms.2002.17.5.669.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24. doi: 10.1002/art.1780310302.
21. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
22. Reynolds MD, Rankin TJ. Diagnosis of «rheumatoid variants» ankylosing spondylitis, the arthritides of gastrointestinal diseases and psoriasis, and Reiter's syndrome. *West J Med*. 1974 Jun;120(6):441-7.
23. Wright V. Seronegative polyarthritis: a unified concept. *Arthritis Rheum*. 1978 Jul-Aug;21(6):619-33. doi: 10.1002/art.1780210603.
24. Wright V, Neumann V, Shinebaum R, Cooke EM. Pathogenesis of seronegative arthritis. *Br J Rheumatol*. 1983 Nov;22(4 Suppl 2):29-32. doi: 10.1093/rheumatology/xxii.suppl_2.29.
25. Toussiro E, Acquaviva PC. Coexisting rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis discussion of 3 cases with review of the literature. *Clin Rheumatol*. 1995 Sep;14(5):554-60. doi: 10.1007/BF02208154.
26. Van der Horst-Bruinsma IE, Lems WF, Dijkman BA. A systematic comparison of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Jul-Aug;27(4 Suppl 55):S43-9.
27. Гусева ИА, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Молекулярно-генетическое тестирование АЦЦП-позитивных больных ревматоидным артритом с высокой воспалительной активностью заболевания (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):28-33. [Guseva IA, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. Molecular genetic testing of ACP-positive patients with rheumatoid arthritis with high inflammatory activity of the disease (REMARKA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):28-33. (In Russ.)].
28. Kurko J, Besenyei T, Laki J, et al. Genetics of rheumatoid arthritis – a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Oct;45(2):170-9. doi: 10.1007/s12016-012-8346-7.
29. Clarke A, Vyse TJ. Genetics of rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):248. doi: 10.1186/ar2781. Epub 2009 Oct 14.
30. Tian X, Jiang M, Qiu C. HLA-DRB1 genes in 5 rheumatic disease multi-case families. *Chin Med J (Engl)*. 1998 Mar;111(3):208-10.
31. Guo Y, Yang L, Cui H, et al. Coexisting ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: A case report with literature review. *Chin Med J*. 2011;124(20):3430-2. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.20.042.
32. Baksay B, Der A, Szekanez Z, et al. Coexistence of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis in a female patient. *Clin Rheumatol*. 2011 Aug;30(8):1119-22. doi: 10.1007/s10067-011-1740-3. Epub 2011 Apr 20.
33. Hushaw LL, Sawaqed R, Sweis G, et al. Critical appraisal of tocilizumab in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2010 Apr 15; 6:143-52. doi: 10.2147/term.s5582.
34. De Andrade KR, de Castro GR, Vicente G, et al. Evaluation of circulating levels of inflammatory and bone formation markers in axial spondyloarthritis. *Int Immunopharmacol*. 2014 Aug;21(2):481-6. doi: 10.1016/j.intimp.2014.05.031. Epub 2014 Jun 9.
35. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jul;25(4):509-16. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620777.
36. Fallet GH, Mason M, Berry H, et al. Rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis occurring together. *Br Med J*. 1976 Apr 3;1(6013):804-7. doi: 10.1136/bmj.1.6013.804.
37. Clayman MD, Reinertsen JL. Ankylosing spondylitis with subsequent development of rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, and rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum*. 1978 Apr;21(3):383-9. doi: 10.1002/art.1780210315.
38. Major P, Resnick D, Dalinka M, Kline P. Coexisting rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *AJR Am J Roentgenol*. 1980 May;134(5):1076-9. doi: 10.2214/ajr.134.5.1076.
39. Zhao GW, Huang LF, Li D, Zeng Y. Ankylosing spondylitis coexists with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome: a case report with literature review. *Clin Rheumatol*. 2021 May;40(5):2083-86. doi: 10.1007/s10067-020-05350-7. Epub 2020 Sep 16.
40. Alani H, Henty JR, Thompson NL, et al. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2018 Mar;47(2):141-54. doi: 10.1080/03009742.2017.1324909. Epub 2017 Sep 20.
41. Harrold LR, Shan Y, Rebello S, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis in the USA: an observational study from the Corona registry. *Clin Rheumatol*. 2020 Jun;39(6):1899-905. doi: 10.1007/s10067-020-05004-8. Epub 2020 Mar 4.
42. Kobak S, Kobak AC, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Sjögren's syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007 Feb;26(2):173-5. doi: 10.1007/s10067-006-0255-9.
43. Scotto di Fazano C, Grilo RM, Vergne P, et al. Is the relationship between spondyloarthropathy and Sjögren's syndrome in women coincidental? A study of 13 cases. *Joint Bone Spine*. 2002 Jun;69(4):383-7. doi: 10.1016/s1297-319x(02)00414-1.
44. Sargin B, Gurer G. Rituximab can induce remission in a patient with rheumatoid arthritis and Ankylosing spondylitis. *Int J Clin Rheumatol*. 2017;12(4):101-4.
45. Dundar U, Cevik H, Demirdal US, Toktas H. Use of rituximab to treat a patient with coexistence of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: 18 months follow-up. *Int J Rheum Dis*. 2018 Oct;21(10):1869-72. doi: 10.1111/1756-185X.12303. Epub 2014 Feb 14.
46. Десинова ОВ, Старовойтова МН, Гусева ИА и др. Особенности перекрест-

ной формы системной склеродермии с ревматоидным артритом (ССД-РА overlap-синдром). Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):18-23. [Desinova OV, Starovoitova MN, Guseva IA, et al. Features of the cross-form of systemic

scleroderma with rheumatoid arthritis (SSD-RA overlap syndrome). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;45(4):18-23. (In Russ.)]. 47. Годзенко АА, Гусева ИА, Агабабова ЭР, Мошнина МА. К вопросу о сочетанных формах спондилоартритов. Клиническая

ревматология. 1995;(3):25-34. [Godzenko AA, Guseva IA, Agababova ER, Moshnina MA. On the question of combined forms of spondyloarthritis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):25-34. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.04.2021/1.06.2021/8.06.2021

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.

Годзенко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5493-6045>

Черемушкина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>

Димитрева А.Е. <https://orcid.org/0000-0001-7353-4087>

Урумова М.М. <https://orcid.org/0000-0002-9755-5760>