



PMЖ.  
МЕДИЦИНСКОЕ  
ОБОЗРЕНИЕ  
Russian Medical Inquiry

---

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

---

ТЕМА НОМЕРА  
**РЕВМАТОЛОГИЯ**

MAIN TOPIC  
**RHEUMATOLOGY**



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**  
**Каприн А.Д., академик РАН**  
**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Алексеева Людмила Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Балязин Виктор Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Баранова Анча**, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

**Беляев Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Вербовой Андрей Феликсович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

**Винник Юрий Семенович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

**Гиляревский Сергей Руджерович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Губергриц Наталья Борисовна**, профессор, Многопрофильная Клиника Info-Sana, Одесса, Украина

**Давтян Тигран Камоевич**, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Емельянов Александр Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Заплатников Константин**, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

**Ижевская Вера Леонидовна**, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

**Каляжин Олег Витальевич**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Кинкулькина Марина Аркадьевна**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Баткаев Эдуард Алексеевич**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

**Визель Александр Андреевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Верткин Аркадий Львович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Восканян Сергей Эдуардович**, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

**Гаврилова Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

**Гамидов Сафар Исраилович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Горелов Александр Васильевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Демикова Наталия Сергеевна**, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Драпкина Оксана Михайловна**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

**Каратеев Андрей Евгеньевич**, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

**Кит Олег Иванович**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

**Кунельская Наталья Леонидовна**, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

**Козлов Иван Генрихович**, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

**Кульчавеня Екатерина Валерьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

**Лукушкина Елена Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

**Ненашева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Овчинников Андрей Юрьевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Пивоварова-Рамич Ольга**, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

**Рудович Наталья**, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

**Синякова Любовь Александровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Смолкин Юрий Соломонович**, д.м.н., доцент, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

**Снарская Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Терещенко Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Титова Ольга Николаевна**, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Фазылов Вильдан Хайруллаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

**Шемеровский Константин Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**Малли Юдит**, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

**Недогода Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

**Окулов Алексей Борисович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Руднов Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Сиденкова Алена Петровна**, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Спирин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

**Ткачева Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Хак Сайед Атигул**, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

**Хуснутдинова Эльза Камилевна**, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

**Цветко Иван**, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

**Шевцов Максим Алексеевич**, д.б.н., профессор, Клиника рехтс дер Изар Технического Университета Мюнхена, Мюнхен, Германия

**Элой Андерсон**, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

**Юренева Светлана Владимировна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РМЖ.

Медицинское обозрение

Т. 7, № 3, 2023

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

Ю.Д. Путятова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 329935

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал). Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение», указаны на сайте <https://www.rusmedreview.com>

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons «Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2021 – 0,590

▲ — на правах рекламы  
Свободная цена

Дата выхода в свет

27.04.2023

# Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Влияние нейропатического компонента болевого синдрома на клинико-лабораторную активность и качество жизни при псориатическом артрите**  
*Е.Ю. Акулинушкина, Л.В. Иванова, С.П. Якупова, Э.З. Якупов* ..... 113

**Интерфероны I типа, потребность в глюкокортикостероидах и коморбидность у пациентов с системной красной волчанкой**  
*Д.Б. Алиев, О.В. Инамова, А.Л. Маслянский, М.М. Костик, И.З. Гайдук* ..... 118

**Стратификация декомпенсированной формы остеоартрита и современные возможности предоперационной терапии препаратом Хондрогард® на основе фено- и эндотипирования**  
*Т.Б. Минасов, А.М. Ли́ла, А.Г. Назаренко, И.В. Сарви́лина, Н.В. Загородний* ..... 124

**Эффективность и безопасность иксекизумаба при лечении спондилоартритов в реальной клинической практике**  
*А.Д. Мешков, В.С. Остапенко, В.С. Пыхтина* ..... 137

## ОБЗОРЫ

**Современные критерии диагностики основных диспластических фенотипов (синдром Марфана и синдром Черногубова — Элерса — Данло): достаточность и применимость в медицинской практике**  
*И.А. Викторова, Д.С. Иванова, А.М. Полтавцева, Д.Б. Тулкибаева, А.М. Адырбаев* ..... 144

**Кардиоваскулярная и метаболическая коморбидность при ревматических заболеваниях: фокус на гиперурикемию и подагру**  
*А.Р. Бабаева, Е.В. Калинина, М.С. Звоноренко, К.С. Солоденкова, М.А. Осадчук* ..... 150

**Перелом как предиктор снижения костной массы: патогенетические аспекты, возможные методы коррекции**  
*Д.С. Аганов, М.М. Топорков, И.С. Свинцицкая, В.В. Тьренко, О.В. Максим, И.Е. Нуршакирова* ..... 160

## КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Взгляд на остеоартрит с позиции доказательной медицины и собственного опыта**  
*Е.С. Жугрова, И.Б. Беляева, Р.Р. Самигуллина* ..... 167

**Клиническое наблюдение криптококкового менингита у пациента с системной красной волчанкой**  
*Д.А. Кузьминых, Ю.В. Елисеев, М.С. Матросова, П.А. Глазунов, Е.В. Жилиев* ..... 174

**Артериит Такаясу после перенесенной коронавирусной инфекции у молодой женщины: клиническое наблюдение**  
*И.Г. Гордеев, В.И. Вечорко, С.М. Отарова, В.П. Раужева, А.Р. Юняев* ..... 181

## EDITOR-IN-CHIEF

**Andrei D. Kaprin**, Academician of the Russian Academy of Sciences,  
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

## EDITORIAL BOARD

**Lyudmila I. Alekseeva**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Boris Ya. Alekseev**, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

**Viktor A. Balyazin**, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Ancha Baranova, Professor**, George Mason University, Fairfax, USA

**Aleksei M. Belyaev**, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

**Andrei F. Verbovoi**, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Yurii S. Vinnik**, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Sergei R. Gilyarevskii**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya B. Gubergrits**, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

**Tigran K. Davtyan**, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

**Yulia E. Dobrokhotova**, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Emel'yanov**, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

**Konstantin Zaplatnikov, PhD**, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

**Vera L. Izhevskaya**, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

**Oleg V. Kalyuzhin**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation  
**Ivan G. Kozlov**, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

**Marina A. Kinkulkina**, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Ekaterina V. Kul'chavenya**, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Elena F. Lukushkina**, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Natal'ya M. Nenasheva**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Andrei Y. Ovchinnikov**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Olga Ramich (Pivovarova)**, PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

**Natalia Rudovich, Professor**, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

**Lyubov' A. Sinyakova**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Yuri S. Smolkin**, Associate Professor, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

**Elena S. Snarskaya**, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

**Sergei N. Tereshchenko**, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

**Olga N. Titova**, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

**Vil'dan Kh. Fazyllov**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Konstantin A. Shemerovskii**, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

## SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

**Alina Yu. Babenko**, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

**Eduard A. Batkaev**, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr A. Vazel'**, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

**Arkadii L. Verkin**, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Sergei E. Voskanyan**, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

**Svetlana I. Gavrilova**, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

**Safar I. Gamidov**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Aleksandr V. Gorelov**, Academician of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

**Natal'ya S. Demikova**, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Oksana M. Drapkina**, Academician of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

**Andrei E. Karateev**, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

**Oleg I. Kit**, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Natal'ya L. Kunel'skaya**, Professor, L.I. Sverzhewsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

**Igor' V. Maev**, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

**Judit Mally**, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

**Sergei V. Nedogoda**, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

**Aleksei B. Okulov**, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

**Vladimir A. Rudnov**, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Alena P. Sidenkova**, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Nikolai N. Spirin**, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Ol'ga N. Tkacheva**, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

**Syed Atiqul Haq**, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

**Elza K. Khusnutdinova**, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

**Ivan Cvjetko**, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

**Maxim A. Shevtsov**, Professor, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany

**Jean Anderson Eloy**, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

**Svetlana V. Yureneva**, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation



**Russian  
Medical Inquiry**

T. 7, № 3, 2023

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

**Publisher and Editorial Office**

LLC «Meditsina-Infom»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

**Executive Editor**

Yuliya E. Efremova

**Scientific Editors**

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

**Proof-reader**

Tat'yana V. Deka

**Commercial director**

Olga V. Filatova

**Publicity department**

Maya M. Andrianova

Yuliya D. Putyatova

**Design**

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

**Distribution**

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support  
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

**Printed: LLC «Viva-Star»**Address: 20-3, Elektrozavodskaya str.,  
Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 329935

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)  
on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible  
for the content of advertising materials.Published articles are not returned and are  
the property of the editorial office.The opinion of the editorial office does  
not always coincide with the views of the authors.All papers are licensed under a Creative Commons  
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

▲ — for publicity

Open price

**Date of issue:**

April 27, 2023

Chief Editor of the Issue — Corresponding Member of RAS  
Aleksandr M. Lila

# Contents

**ORIGINAL RESEARCH**

- Impact of the neuropathic component of pain syndrome on clinical and laboratory activity and quality of life in patients with psoriatic arthritis**  
*E.Yu. Akulinushkina, L.V. Ivanova, S.P. Yakupova, E.Z. Yakupov* ..... 113

- Type I interferon, the need for glucocorticosteroids and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus**  
*D.B. Aliev, O.V. Inamova, A.L. Maslyansky, M.M. Kostik, I.Z. Gaydukova* ..... 118

- Stratification of decompensated osteoarthritis and modern options of the preoperative therapy using Chondroguard® based on pheno- and endotyping**  
*T.B. Minasov, A.M. Lila, A.G. Nazarenko, I.V. Sarvilina, N.V. Zagorodniy* ..... 124

- The efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of spondyloarthritis under the conditions of real clinical practice**  
*A.D. Meshkov, V.S. Ostapenko, V.S. Pykhtina* ..... 137

**REVIEW ARTICLES**

- Modern criteria of diagnosis of the main dysplasia phenotypes (Marfan and Chernogubov-Ehlers-Danlos syndromes): sufficiency and applicability to medical practice**  
*I.A. Viktorova, D.S. Ivanova, A.M. Poltavtseva, D.B. Tulkibaeva, A.M. Adyrbaev* ..... 144

- Cardiovascular and metabolic comorbidities associated with rheumatic diseases: focus on hyperuricemia and gout**  
*A.R. Babaeva, E.V. Kalinina, M.S. Zvonorenko, K.S. Solodenkova, M.A. Osadchuk* ..... 150

- Fracture as a predictor of bone mass loss: pathogenetic aspects and potential methods of treatment**  
*D.S. Aganov, M.M. Toporkov, I.S. Svintsitskaya, V.V. Tyrenko, O.V. Maksim, I.E. Nurshakirova* ..... 160

**CLINICAL PRACTICE**

- Insights in osteoarthritis from the perspectives of evidence-based medicine and authors' own experience**  
*E.S. Zhugrova, I.B. Belyaeva, R.R. Samigullina* ..... 167

- A clinical case of cryptococcal meningitis in patient with systemic lupus erythematosus**  
*D.A. Kuzminykh, Yu.V. Eliseev, M.S. Matrosova, P.A. Glazunov, E.V. Zhilyaev* ..... 174

- Takayasu's arteritis after coronavirus disease in young woman: case report**  
*I.G. Gordeev, V.I. Vechorko, S.M. Otarova, V.P. Rauzheva, A.R. Yunyaev* ..... 181

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-113-117

# Влияние нейропатического компонента болевого синдрома на клиничко-лабораторную активность и качество жизни при псориатическом артрите

Е.Ю. Акулинушкина<sup>1</sup>, Л.В. Иванова<sup>1</sup>, С.П. Якупова<sup>2</sup>, Э.З. Якупов<sup>3</sup><sup>1</sup>БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР», Ижевск, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия<sup>3</sup>ООО «НИМК «Ваше Здоровье», Казань, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** псориатический артрит (ПА) даже при своевременном назначении адекватной терапии неотъемлемо сопровождается болевым синдромом, одним из компонентов которого является нейропатия. Нейропатическая боль (НБ) может считаться осложнением хронического течения артропатии, имитируя недостаточную эффективность противоревматических лекарственных препаратов.

**Цель исследования:** определить у пациентов с ПА частоту встречаемости НБ, наличие связи между НБ и полом, активностью, стажем заболевания, центральной сенситизацией (ЦС), качеством жизни.

**Материал и методы:** в исследование включено 88 пациентов с ПА. У всех пациентов проводили подсчет числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС), оценку выраженности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ боли), определяли уровень С-реактивного белка (СРБ). Активность клинического течения ПА оценивали индексом DAPSA. Невролог определял с помощью опросников наличие НБ (PainDETECT), ЦС и качество жизни пациента (SF-36). При выявлении значения PainDETECT более 19 баллов проводился осмотр больного для подтверждения наличия НБ.

**Результаты исследования:** из пациентов с ПА сформированы группы с НБ (НБ+) — 18 (20,4%) человек и без НБ (НБ-) — 70 (79,6%) человек. Группу НБ+ составили больные более старшего возраста ( $p=0,001$ ), с более высокими средними значениями по ВАШ боли ( $p=0,008$ ), большим средним ЧБС ( $p=0,014$ ). Не выявлено различий между группами: по длительности заболевания ( $p=0,385$ ), уровню СРБ ( $p=0,880$ ), среднему значению индекса DAPSA ( $p=0,213$ ), ЧПС ( $p=0,197$ ). У всех пациентов наблюдалось снижение качества жизни согласно опроснику SF-36. В группе НБ+ средние значения физического компонента качества жизни были достоверно ниже, чем в группе НБ- ( $p=0,012$ ), но не значения психологического компонента ( $p=0,239$ ). У 52 (59%) пациентов обеих групп выявлена клинически значимая ЦС. У пациентов группы НБ+ клинически значимая ЦС встречалась статистически значимо чаще ( $p=0,005$ ).

**Заключение:** среди пациентов с ПА выявлена частая встречаемость НБ, которая может несколько «завышать» активность заболевания за счет субъективных суждений пациента о тяжести болезни, быть показателем хронического воспаления, снижать качество жизни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** псориатический артрит, нейропатическая боль, хронический болевой синдром, качество жизни, центральная сенситизация, эрозивный артрит.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Акулинушкина Е.Ю., Иванова Л.В., Якупова С.П., Якупов Э.З. Влияние нейропатического компонента болевого синдрома на клиничко-лабораторную активность и качество жизни при псориатическом артрите. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):113–117. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-113-117.

## Impact of the neuropathic component of pain syndrome on clinical and laboratory activity and quality of life in patients with psoriatic arthritis

E.Yu. Akulinushkina<sup>1</sup>, L.V. Ivanova<sup>1</sup>, S.P. Yakupova<sup>2</sup>, E.Z. Yakupov<sup>3</sup><sup>1</sup>Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russian Federation<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation<sup>3</sup>LLC "Research Medical Complex "Vashe Zdorovie", Kazan, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** psoriatic arthritis (PA), even in cases with timely initiation of appropriate therapy, is inevitably associated with pain syndrome which includes a neuropathic component. The neuropathic pain (NP) can be considered as a complication of chronic arthropathy, simulating insufficient efficacy of anti-rheumatoid drugs.

**Aim:** to estimate the prevalence of NP in patients with PA and to determine the correlation between NP and patient gender, activity, disease duration, central sensitization (CS) and quality of life.

**Patients and Methods:** the study included 88 patients with PA. The number of tender joints (TJ) and the number of swollen joints (SJ) were counted in all patients. Also, pain intensity was evaluated by the visual analogue scale (VAS) and the level of C-reactive protein (CRP) was measured. The disease activity in patients with PA was assessed using the DAPSA index. A neurologist relied on the PainDETECT questionnaire to identify NP, CS and quality of life in the patients (SF-36). If PainDETECT was above 19 scores, the patients underwent physical examination to confirm NP.

**Results:** patients with PA were split into two groups: with NP (NP+) — 18 (20.4%) subjects and without NP (NP-) — 60 (79.6%) subjects. The NP+ group consisted of older patients ( $p=0.001$ ), with higher mean VAS scores for pain severity ( $p=0.008$ ) and a higher mean number of TJ ( $p=0.014$ ). No differences were found between the groups as regards the mean level of CRP ( $p=0.880$ ), the mean DAPSA index value ( $p=0.213$ ), the mean disease duration ( $p=0.385$ ), and the mean number of SJ ( $p=0.197$ ). According to the SF-36 questionnaire, the quality of life (QoL) was reduced in all patients. In NP+ group the mean values of the physical component of quality of life were significantly lower

than in NP- group ( $p=0,012$ ). However, such significant difference was not found for the values of psychological component ( $p=0,239$ ). The prevalence of clinically important CS was significantly higher in the NP+ group patients ( $p=0,005$ ).

**Conclusion:** the prevalence of NP was common among PA patients which, to a certain extent, may "overestimate" the disease activity due to the patient's subjective judgements about PA severity, serve as a sign of chronic inflammation and reduce quality of life.

**KEYWORDS:** psoriatic arthritis, neuropathic pain, chronic pain syndrome, quality of life, central sensitization, erosive arthritis.

**FOR CITATION:** Akulinushkina E.Yu., Ivanova L.V., Yakupova S.P., Yakupov E.Z. Impact of the neuropathic component of pain syndrome on clinical and laboratory activity and quality of life in patients with psoriatic arthritis. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(3):113–117 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-113-117.

## ВВЕДЕНИЕ

Псориатический артрит (ПА) — серонегативный спондилоартрит, при котором в воспалительный процесс обязательно вовлечены суставы и сухожильно-связочный аппарат [1]. В основных патогенетических механизмах развития ПА большую роль играют активация Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Th1 и Th17, продукция интерлейкинов 1, 6, 12, 17, 23 [2]. По данным мировых экспертов, ПА встречается с частотой около 6 случаев на 100 000 населения в год с распространенностью 1–2 случая на 1000 человек в общей популяции [3]. По мнению ведущих российских экспертов, ПА одинаково распространен среди мужчин и женщин [4]. Согласно данным литературы [5] при раннем ПА уже через 5 мес. после появления клинических симптомов у 27% пациентов наблюдаются эрозии в периферических суставах, а через 2 года после дебюта ПА — еще у 47%, поэтому современная тактика ведения больных с данной артропатией, согласно концепции treat to target (лечение до достижения цели), предусматривает как можно более раннюю диагностику и активное лечение заболевания до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии или низкой активности заболевания, чему препятствуют позднее обращение пациента за медицинской помощью, трудность диагностики ПА как мультисистемной патологии, поздняя инициация базисной противовоспалительной терапии, недостаточная эффективность и индивидуальная резистентность к лекарственным средствам, а также аксиальные проявления. Все эти факторы вместе с индивидуальными особенностями пациента (восприятие болезни, генетические факторы перцепции боли, социально-культурные установки) участвуют в формировании хронического болевого синдрома (ХБС) и препятствуют достижению ремиссии. В настоящее время ХБС рассматривается как сложный многокомпонентный механизм, который эволюционно не несет адаптивной функции, а является патологическим — дезорганизует работу центральной нервной системы, приводя к сенситизации. Согласно мнению мировых авторов наблюдаемый при ревматических заболеваниях ХБС, в частности при ПА, состоит из ноцицептивного, дисфункционального и нейропатического компонентов [6]. Нейропатическая боль (НБ) развивается в результате морфологических и функциональных изменений периферического и центрального отделов нервной системы, может считаться осложнением хронического течения и обуславливать болевую сенсibilизацию у пациентов с ПА, имитируя недостаточную эффективность противоревматических лекарственных препаратов [7]. Высказано предположение [8], что длительная персистенция ХБС у пациентов с ПА может приводить к центральной сенситизации (ЦС), усугубляющей течение любого болевого синдрома. О распространенности НБ среди пациентов с ПА свидетельствуют не многие зарубежные исследователи: в 2019 г. НБ среди 64 пациентов с ПА выявили у 26,6%, а в исследовании 2020 г. — у 25% из 118 обследуемых с ПА [9–11]. Отсутствие крупных исследований распространен-

ности НБ среди пациентов с ПА в России и мире, взаимосвязь НБ с активностью, длительностью, отдельными клинико-лабораторными, инструментальными показателями и качеством жизни пациентов представляют собой большой пробел в понимании полной клинической картины данного заболевания, поскольку для практической медицины важно, что в условиях прогрессирования ПА и ХБС у пациентов может снижаться эффективность противовоспалительных и обезболивающих препаратов [12] и, как следствие, возникают недостаток комплаентности, утрата доверия к традиционной медицине. На практике даже при достижении стойкой клинико-лабораторной ремиссии или низкой активности ПА пациенты продолжают жаловаться на некоторые болевые ощущения, что зачастую определяется специалистом как обострение заболевания, не подразумевающая вовлечение в патологический процесс иных структур, отличных от суставного аппарата и околосуставных тканей. Отдельно следует отметить, что при ПА с ХБС наблюдается снижение качества жизни [13, 14]. Например, группа канадских авторов [15] в 2021 г. показала, что низкие показатели качества жизни могут быть предикторами прогрессирования заболевания при ПА. Таким образом, ПА, даже несмотря на своевременное применение базисной противовоспалительной и генно-инженерной биологической терапии, неотъемлемо сопровождается развитием ХБС и значительным снижением качества жизни пациента [16].

**Цель исследования:** определить у пациентов с ПА частоту встречаемости НБ, наличие связи между НБ и полом, активностью, стажем заболевания, центральной сенситизацией (ЦС), качеством жизни.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 88 пациентов с ПА в возрасте старше 18 лет на момент включения в исследование, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР». *Критериями включения* в исследование являлись диагноз ПА по критериям CASPAR 2006 г., подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании. *Критериями невключения* были: наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся ХБС иной этиологии (онкологические, метаболические, токсические, например сахарный диабет), наличие органической патологии головного мозга, психических заболеваний, соматических заболеваний в стадии декомпенсации; беременность и послеродовый период менее 6 мес. Исследование выполнялось в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации.

Клиническое обследование участников проводилось с подсчетом числа припухших суставов (ЧПС, 0–66) и числа болезненных суставов (ЧБС, 0–68). Оценка интенсивности боли проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ боли, 0–100 мм). Лабораторное обследование включало количественное определение С-ре-



активного белка (СРБ, мг/л). Активность ПА оценивалась по индексу Disease activity in psoriatic arthritis (DAPSA): при значениях DAPSA 0–4 балла определялась ремиссия, 4,1–14 баллов — низкая активность заболевания, 14,1–28 баллов — умеренная и  $\geq 28,1$  балла — высокая. Для выявления эрозивного периферического артрита проводили рентгенографию кистей и стоп в прямой проекции. Наличие НБ определяли с помощью русскоязычной версии опросника PainDetect (PDQ), который многократно показал надежность и валидность в работе с пациентами с ПА. НБ считали выявленной при значениях PDQ  $\geq 19$  баллов, при этом невролог проводил осмотр для исключения или подтверждения НБ [17]. ЦС определяли с помощью русскоязычной версии опросника CSI: при значениях  $\geq 30$  баллов ЦС считается выявленной и клинически значимой [18]. Качество жизни оценивали при помощи опросника The Short Form-36 (SF-36) с определением физического и психологического компонентов (ФК и ПК соответственно) здоровья. Данный опросник многократно показал надежность при использовании у пациентов с ПА [18].

Статистическая обработка проводилась с помощью программы IBM SPSS 26.0. Проверку распределения на нормальность выполняли по критерию Колмогорова — Смирнова с построением квантильных диаграмм (Q-Q Plots). Статистическую значимость различий нормально распределенных независимых переменных определяли по критерию Стьюдента для независимых выборок, нормально распределенных зависимых переменных — по критерию Стьюдента для парных выборок, для распределенных отлично от нормального переменных — по критерию Манна — Уитни для независимых и по критерию Уилкоксона — для зависимых выборок, для качественных независимых переменных — по критерию  $\chi^2$  Пирсона, зависимых — по критерию Мак-Немара. Для всех видов анализа данных различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Нормально распределенные показатели представлены как среднее значение (M), стандартное отклонение (CO) и 95% доверительный интервал (ДИ) (M $\pm$ CO; 95% ДИ), данные, распределение которых отличалось от нормального, — как медиана (Me), 25-й, 75-й процентиля и 95% ДИ (Me [25%; 75%]; 95% ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам обследования было сформировано 2 группы пациентов: с НБ (группа НБ+) и без НБ (группа НБ-) (см. таблицу).

Сформированные группы были сопоставимы по полу обследованных. Группу НБ+ составили пациенты более старшего возраста ( $p=0,001$ ). Разницы в длительности течения ПА в группах не обнаружено ( $p=0,385$ ), однако наблюдалась тенденция к большей длительности основного заболевания среди пациентов без НБ. Группы не различались по числу пациентов с эрозивным и неэрозивным ПА. Мы не выявили статистически значимых различий средних значений индекса DAPSA ( $p=0,213$ ) между группами, несмотря на прослеживаемые большие показатели такового у пациентов с НБ. В группе НБ+ определены большие средние значения по ВАШ боли, чем в группе НБ- ( $p=0,008$ ). Среднее ЧБС у пациентов с НБ превышало таковое в группе без НБ ( $p=0,014$ ). Среднее ЧПС в группах не различалось ( $p=0,197$ ). Различий в средних значениях уровня СРБ в группах не обнаружено ( $p=0,880$ ). У всех пациентов наблюдалось снижение качества жизни согласно опроснику SF-36, причем у пациентов группы НБ+

при сравнении с группой НБ- были снижены средние значения ФК ( $p=0,012$ ), но не ПК ( $p=0,239$ ). У 52 (59%) пациентов с ПА выявлена клинически значимая ЦС. Несмотря на высокую распространенность клинически значимой ЦС в обеих группах у пациентов группы НБ+ клинически значимая ЦС встречалась достоверно чаще ( $p=0,005$ ).

Нами выявлена высокая распространенность НБ и ЦС среди пациентов с ПА (20,4 и 59% соответственно). НБ достоверно чаще встречалась у пациентов более старшего возраста. Среди пациентов с подтвержденной НБ среднее ЧБС и показатели ВАШ боли были достоверно больше, однако средняя длительность основного заболевания, среднее ЧПС, средние значения индекса DAPSA и значения СРБ в группе пациентов с выявленной НБ не отличались от таковых у пациентов без НБ. Схожие результаты получены в исследовании [19], показавшем отсутствие связи между длительностью ПА и НБ. Мы считаем, что нейропатический компонент ХБС ассоциирован со столь выраженным болевым синдромом, что это может несколько «завышать» активность заболевания за счет субъективного восприятия пациентом выраженности и тяжести проявлений болезни и искажать представление врача об активности заболевания или быть показателем тяжелого и неконтролируемого хронического воспаления. Иными словами, у пациентов с НБ не исключается вклад невоспалительных факторов в формирование активности болезни. Наши выводы согласуются с данными группы исследователей, показавшими присутствие НБ у 24% пациентов с ПА, и их предположением о вкладе НБ в повышение значений ВАШ боли у пациентов с ПА [19]. Мы наблюдали снижение показателей ФК и ПК качества жизни среди всех пациентов с ПА, при этом средний показатель ФК у пациентов с НБ был достоверно ниже по сравнению с таковым у пациентов без НБ, что свидетельствует в пользу более выраженного болевого синдрома у пациентов с НБ. Полученные данные соотносимы с результатами исследования зарубежных авторов, отмечавших снижение качества жизни у пациентов с НБ при ПА [20]. Интересно, что у пациентов с ПА и подтвержденной НБ клинически значимая ЦС встречалась достоверно чаще, что может говорить о существенном вкладе последней в клиническую картину ХБС при данном заболевании. Результаты нашего исследования соотносятся с недавним зарубежным исследованием [21], которое обнаружило ЦС у 42,9% пациентов с ПА, авторы также указали на искажение индекса DAPSA у пациентов с ЦС. Наши результаты позволяют предполагать у пациентов с ПА «болевою сенсбилизацию», которая требует индивидуального и междисциплинарного подхода с учетом вариативности клиники основного заболевания.

Выводы нашей работы четко демонстрируют участие периферических и центральных нейрогенных механизмов в развитии ХБС при ПА.

Стоит указать и другую точку зрения. Так, авторы более ранней работы [22] указывают на необходимость принятия во внимание культурных и социальных факторов региона, к которым принадлежат когорты пациентов с наблюдаемой ЦС, подчеркивая именно их решающую роль, а не само бремя болезни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди пациентов с ПА выявлена частая встречаемость НБ — 20,1%, которая может несколько «завышать» активность заболевания за счет субъективных



**Таблица.** Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ПА в целом и в зависимости от наличия НБ  
**Table.** Clinical and laboratory characteristics of patients with PA in general and depending on the presence of NB

Показатель / Indicator	ПА / PA	Группа НБ+ NP+ group (n=18)	Группа НБ- NP- group (n=70)	p-value
Мужчины, n (%) / Males, n (%)	51 (57,96)	10 (55,6)	41 (58,6)	0,818
Женщины, n (%) / Females, n (%)	37 (42,04)	8 (44,4)	29 (41,4)	
Возраст, годы / Age, years	41 [35; 50]; 39,98–45,66	47,77±12,75; 37,97–57,58	41,76±9,26; 38,87–44,64	0,001
Стаж ПА, мес. / PA duration, months	127,92±114,96; 78,96–150,96	84 [54; 156]; 39,12–178,08	135,48±116,4; 74,16–158,64	0,385
Эрозивный артрит, n (%) / Erosive arthritis, n (%)	30 (34,1)	13 (72,2)	35 (50)	0,093
Неэрозивный артрит, n (%) / Non-erosive arthritis, n (%)	58 (65,9)	5 (27,8)	35 (50)	0,87
Балл по DAPSA / DAPSA score	27,12 [18,76; 41,92]; 28,03–40,55	37,22±22,81; 25,88–48,57	20,67 [17,69; 25,69]; 18,33–26,73	0,213
Число больных с активностью заболевания, n (%): Disease activity, n (%):				
ремиссия / remission	2 (2,27)	0	2 (2,85)	
низкая активность / low activity	19 (21,6)	1 (5,5)	18 (25,7)	
умеренная активность / moderate activity	35 (38,8)	7 (38,9)	28 (40)	
высокая активность / high activity	32 (36,36)	10 (55,6)	22 (31,45)	-
ЧБС, абс. / PJ number, abs.	12,78±12,55; 9,25–16,31	19,55±18; 5,71–33,3	11,33±10,8; 7,86–14,69	0,014
ЧПС, абс. / SJ number, abs.	4 [2; 8]; 4,4–8,84	9,96±8,88; 1,22–16,55	4 [2; 8]; 3,82–8,45	0,197
Значение по ВАШ, мм / VAS value, mm	51,76±19,25; 46,34–57,18	58,88±11,66; 49,92–67,85	50 [37,5; 62,5]; 43,91–56,56	0,008
СРБ, мг/л / C-reactive protein, mg/l	29,8±24,97; 22,77–36,82	28,71±17,39; 15,33–42,08	30±26,47; 21,78–38,28	0,880
SF-36, баллы / SF-36, scores:				
ПК / Psychic component	43,83±6,31; 42,05–45,6	43,49±5,67; 39,02–47,75	43,92±5,06; 41,89–45,95	0,239
ФК / Physical component	34,57±8,73; 32,12–37,03	31,63±7,84; 25,42–37,84	35,2±8,83; 32,45–37,96	0,012
Пациенты с клинически значимой ЦС, n (%) Patients with clinically important CS, n (%)	52 (59)	13 (72,2)	39 (55,7)	0,005

**Примечание.** p — сравнение показателей между группами НБ+ и НБ-.

**Note.** P — comparison of indicators between the NP+ and NP- groups, PA — psoriatic arthritis, NP — neuropathic pain, PJ number — the number of painful joints, DAPSA — Disease activity in psoriatic arthritis, SJ number — the number of swollen joints, CS — central sensitization, VAS — visual-analog scale.

суждений пациента о тяжести болезни, однако является показателем хронического течения воспаления и снижает качество жизни. Так, у пациентов с ПА значения ФК были достоверно ниже в группе НБ+, чем в группе НБ- ( $p=0,012$ ). Более чем у половины (59%) пациентов с ПА выявлена клинически значимая ЦС (в группе НБ+ достоверно чаще, чем в группе НБ- ( $p=0,005$ )). Дальнейшее изучение данной проблемы необходимо для более точной и своевременной диагностики ПА, в том числе болевого компонента, а также для реализации персонализированного подхода в оказании медицинской помощи и оптимизации терапевтической стратегии, необходимой для поддержания достойного уровня жизни пациентов с этой патологией.

### Литература

- Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю. и др. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориатическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):275–281. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-275-281.
- Ocampo D.V., Gladman D. Psoriatic arthritis. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665. DOI: 10.12688/f1000research.19144.1.
- Gladman D., Ritchlin C. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. (Electronic resource.) URL: <https://www.medilibrary.org/uptodate/show/7784> (access date: 13.03.2023).
- Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–69. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-60-69.
- Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. Современная ревматология. 2020;14(3):7–18. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-7-18.

- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Болевой синдром: некоторые диагностические аспекты. Клиницист. 2016;10(1):10–11. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-10-11.
- Rifbjerg-Madsen S., Christensen A.W., Christensen R. et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. PLoS One. 2017;12(7):e0180014. DOI: 10.1371/journal.pone.0180014.
- Harth M., Nielson W.R. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15(5):541–552. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1573675.
- Симонова Е.Н., Якупова С.П. Хронический болевой синдром и его особенности у пациентов с псориатическим артритом. Практическая медицина. 2016;4(96):100–101.
- Ramjeeawon A., Choy E. Neuropathic-like pain in psoriatic arthritis: evidence of abnormal pain processing. Clin Rheumatol. 2019;38(11):3153–3159. DOI: 10.1007/s10067-019-04656-5.
- Carlo M., Muto P., Benfaremo D. et al. The Neuropathic Pain Features in Psoriatic Arthritis: A Cross-sectional Evaluation of Prevalence and Associated Factors. J Rheumatol. 2020;47(8):1198–1203. DOI: 10.3899/jrheum.190906.
- Smart K.M., Blake C., Staines A., Doody C. Self-reported pain severity, quality of life, disability, anxiety and depression in patients classified with 'nociceptive', 'peripheral neuropathic' and 'central sensitisation' pain. The discriminant validity of mechanisms-based classifications of low back (±leg) pain. Man Ther. 2012;17(2):119–25. DOI: 10.1016/j.math.2011.10.002.
- Husni M.E., Merola J.F., Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(3):351–360. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.010.
- Ataoglu E., Tiftik T., Kara M. et al. Effects of chronic pain on quality of life and depression in patients with spinal cord injury. Spinal Cord. 2013;51:23–26. DOI: 10.1038/sc.2012.51.
- Gladman D.D., Ye J.Y., Chandran V. et al. Oligoarticular vs Polyarticular Psoriatic Arthritis: A Longitudinal Study Showing Similar Characteristics. J Rheumatol. 2021;48(12):1824–1829. DOI: 10.3899/jrheum.210434.
- Lubrano E., Mesina F., Caporali R. Clinical remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2018;36(5):900–910. PMID: 29600949.
- Rifbjerg-Madsen S., Wæhrens E.E., Danneskiold-Samsøe B. et al. Psychometric properties of the painDETECT questionnaire in rheumatoid arthritis, psoriatic

arthritis and spondyloarthritis: Rasch analysis and test-retest reliability. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15:110. DOI: 10.1186/s12955-017-0681-1.

18. Leung Y.Y., Tillett W., Hojgaard P. et al. Test-retest Reliability for HAQ-DI and SF-36 PF for the Measurement of Physical Function in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48(10):1547–1551. DOI: 10.3899/jrheum.210175.

19. Есин О.Р., Горобец Е.А., Хайруллин И.Х. Опросник центральной сенситизации — русскоязычная версия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):51–56. DOI: 10.17116/jnevro202012006151.

20. Ulutatar C.U., Ulutatar F. Neuropathic Pain: Unexplored and Significant Relationship With Psoriatic Arthritis and Functional Parameters. *Arch Rheumatol*. 2019;35(3):409–415. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7215.

21. Adami G., Gerratana E., Atzeni F. et al. Is central sensitization an important determinant of functional disability in patients with chronic inflammatory arthritides? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;15(13):1759720X21993252. DOI: 10.1177/1759720X21993252.

22. Bidad K., Gracey E., Hemington K.S. et al. Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:410–420. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.92.

## References

1. Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V., Loginova E.Yu. et al. The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis patients, data from Russian register. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(3):275–281 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2021-275-281.

2. Ocampo D.V., Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665. DOI: 10.12688/f1000research.19144.1.

3. Gladman D., Ritchlin C. Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis. (Electronic resource.) URL: <https://www.medilib.ir/uptodate/show/7784> (access date: 13.01.2023).

4. Korotaeva T.V., Korsakova Yu.I. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60–69 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-60-69.

5. Abdulganieva D.I., Bakulev A.L., Belousova E.A. et al. Early prescription of biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An expert's opinion. *Modern Rheumatology J*. 2020;14(3):7–18 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-7-18.

6. Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Pain syndrome: some diagnostic aspects. *The Clinician*. 2016;10(1):10–11 (in Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-10-11.

7. Ribjerg-Madsen S., Christensen A.W., Christensen R. et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180014 DOI: 10.1371/journal.pone.0180014.

8. Harth M., Nielson W.R. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(5):541–552. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1573675.

9. Simonova E.N., Yakupova S.P. The features of chronic pain syndrome in psoriatic arthritis. *Practical medicine*. 2016;4(96):100–101 (in Russ.).

10. Ramjeeawon A., Choy E. Neuropathic-like pain in psoriatic arthritis: evidence of abnormal pain processing. *Clin Rheumatol*. 2019;38(11):3153–3159. DOI: 10.1007/s10067-019-04656-5.

11. Carlo M., Muto P., Benfaremo D. et al. The Neuropathic Pain Features in Psoriatic Arthritis: A Cross-sectional Evaluation of Prevalence and Associated Factors. *J Rheumatol*. 2020;47(8):1198–1203. DOI: 10.3899/jrheum.190906.

12. Smart K.M., Blake C., Staines A., Doody C. Self-reported pain severity, quality of life, disability, anxiety and depression in patients classified with 'nociceptive', 'peripheral neuropathic' and 'central sensitisation' pain. The discriminant validity of mechanisms-based classifications of low back ( $\pm$ leg) pain. *Man Ther*. 2012;17(2):119–25. DOI: 10.1016/j.math.2011.10.002.

13. Husni M.E., Merola J.F., Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):351–360. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.010.

14. Ataoglu E., Tiftik T., Kara M. et al. Effects of chronic pain on quality of life and depression in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2013;51:23–26. DOI: 10.1038/sc.2012.51.

15. Gladman D.D., Ye J.Y., Chandran V. et al. Oligoarticular vs Polyarticular Psoriatic Arthritis: A Longitudinal Study Showing Similar Characteristics. *J Rheumatol*. 2021;48(12):1824–1829. DOI: 10.3899/jrheum.210434.

16. Lubrano E., Messina F., Caporali R. Clinical remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(5):900–910. PMID: 29600949.

17. Ribjerg-Madsen S., Wæhrens E.E., Danneskiold-Samsøe B. et al. Psychometric properties of the painDETECT questionnaire in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and spondyloarthritis: Rasch analysis and test-retest reliability. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15:110. DOI: 10.1186/s12955-017-0681-1.

18. Leung Y.Y., Tillett W., Hojgaard P. et al. Test-retest Reliability for HAQ-DI and SF-36 PF for the Measurement of Physical Function in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2021;48(10):1547–1551. DOI: 10.3899/jrheum.210175.

19. Esin O.R., Gorobets E.A., Khairullin I.Kh. et al. Central Sensitization Inventory — a Russian version. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):51–56 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202012006151.

20. Ulutatar C.U., Ulutatar F. Neuropathic Pain: Unexplored and Significant Relationship With Psoriatic Arthritis and Functional Parameters. *Arch Rheumatol*. 2019;35(3):409–415. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7215.

21. Adami G., Gerratana E., Atzeni F. et al. Is central sensitization an important determinant of functional disability in patients with chronic inflammatory arthritides? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;15(13):1759720X21993252. DOI: 10.1177/1759720X21993252.

22. Bidad K., Gracey E., Hemington K.S. et al. Pain in ankylosing spondylitis: a neuro-immune collaboration. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:410–420. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.92.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Акулинушкина Екатерина Юрьевна** — врач-ревматолог БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР»; 426000, Россия, г. Ижевск, ул. Ленина, д. 87Б; ORCID iD 0000-0002-9321-431X.

**Иванова Лариса Владимировна** — главный внештатный специалист МЗ УР по ревматологии, заведующая стационаром ревматологического отделения БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР»; 426000, Россия, г. Ижевск, ул. Ленина, д. 87Б; ORCID iD 0000-0003-0411-6118.

**Якупова Светлана Петровна** — к.м.н., главный внештатный специалист МЗ РТ по ревматологии, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0002-8590-4839.

**Якупов Эдуард Закирзянович** — д.м.н., профессор, директор ООО «НИМК «Ваше Здоровье»; 420097, Россия, г. Казань, ул. Достоевского, д. 52; ORCID iD 0000-0003-2965-1424.

**Контактная информация:** Акулинушкина Екатерина Юрьевна, e-mail: [katewenterly@gmail.com](mailto:katewenterly@gmail.com).

**Источник финансирования:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 20.01.2023.**

**Поступила после рецензирования 14.02.2023.**

**Принята в печать 14.03.2023.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Ekaterina Yu. Akulinushkina** — rheumatologist, Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic; 87B, Lenin str., Izhevsk, 426000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9321-431X.

**Larisa V. Ivanova** — chief external specialist in rheumatology of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Head of the Rheumatology Department Hospital, Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic; 87B, Lenin str., Izhevsk, 426000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0411-6118.

**Svetlana P. Yakupova** — C. Sc. (Med.), chief external specialist in rheumatology of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, associate professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8590-4839.

**Eduard Z. Yakupov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, LLC "Research Medical Complex "Vashe Zdorovie"; 52, Dostoevsky str., Kazan, 420097, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2965-1424.

**Contact information:** Ekaterina Yu. Akulinushkina, e-mail: [katewenterly@gmail.com](mailto:katewenterly@gmail.com).

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 20.01.2023.**

**Revised 14.02.2023.**

**Accepted 14.03.2023.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-118-123

# Интерфероны I типа, потребность в глюкокортикостероидах и коморбидность у пациентов с системной красной волчанкой

Д.Б. Алиев<sup>1</sup>, О.В. Инамова<sup>1,2</sup>, А.Л. Маслянский<sup>3</sup>, М.М. Костик<sup>4</sup>, И.З. Гайдукова<sup>1,2</sup><sup>1</sup>СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>4</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** коморбидность является одним из факторов, значимо снижающих продолжительность и качество жизни пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Интерфероны (ИФН) являются молекулами, изменение концентрации которых может способствовать формированию активных клинических проявлений СКВ и увеличению риска развития и тяжести коморбидных заболеваний. Участие ИФН- $\alpha$  в формировании коморбидности взрослой популяции больных СКВ при ее дебюте в детском и взрослом возрасте может отличаться и нуждается в уточнении.

**Цель исследования:** оценить взаимосвязь уровня ИФН- $\alpha$  с потребностью в глюкокортикостероидах (ГКС) и встречаемостью коморбидности у взрослых пациентов с разным возрастом дебюта СКВ.

**Материал и методы:** в неинтервенционное исследование включены пациенты с СКВ ( $n=71$ ) (критерии SLICC (2012) / EULAR (2019)), не получавшие генно-инженерных биологических препаратов: 43 (60%) пациента с дебютом СКВ в возрасте до 18 лет составили группу ювенильной СКВ (юСКВ), 28 (40%) пациентов с дебютом СКВ в 18 лет и старше были включены в группу взрослой СКВ (вСКВ). Активность заболевания оценивали на момент осмотра с помощью расчета индекса SLEDAI-2K. Уровень сывороточного ИФН- $\alpha$  был определен с помощью метода иммуноферментного анализа. Коморбидность оценивали с помощью индексов коморбидности Чарлсон и CIRS-G.

**Результаты исследования:** уровень сывороточного ИФН- $\alpha$  был выше у пациентов с вСКВ и ассоциировался с большими дозами ГКС. У пациентов с вСКВ индексы коморбидности Чарлсон и CIRS-G были выше, а среди сопутствующих заболеваний достоверно чаще встречались язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и нарушение менструального цикла у женщин. Указанная коморбидность была взаимосвязана с уровнем ИФН- $\alpha$ .

**Выводы:** уровень сывороточного ИФН- $\alpha$  ассоциирован с применением больших доз ГКС и большими индексами коморбидности Чарлсон и CIRS-G, а также встречаемостью поражения ЖКТ и нарушениями менструального цикла у женщин. Применение противointерфероновой терапии может быть перспективным путем уменьшения стероидозависимости и связанной с ней коморбидности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** системная красная волчанка, интерферон, анифролумаб, глюкокортикостероиды, коморбидность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Алиев Д.Б., Инамова О.В., Маслянский А.Л. и др. Интерфероны I типа, потребность в глюкокортикостероидах и коморбидность у пациентов с системной красной волчанкой. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):118–123. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-118-123.

## Type I interferon, the need for glucocorticosteroids and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus

D.B. Aliev<sup>1</sup>, O.V. Inamova<sup>1,2</sup>, A.L. Maslyansky<sup>3</sup>, M.M. Kostik<sup>4</sup>, I.Z. Gaydukova<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Clinical Rheumatological Hospital No. 25, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup>V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation<sup>4</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** comorbidity is one of the factors which considerably reduce life expectancy and affect quality of life of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Interferons (IFNs) are molecules whose changing concentrations may induce the active clinical manifestations of SLE and the increase in risk of comorbidities and their higher severity. The involvement of IFN- $\alpha$  in the development of comorbidities in the adult population of SLE patients may have distinguishing characteristics in cases of childhood-onset SLE and will need further research for better understanding its role.

**Aim:** to assess the relationship between the level of IFN- $\alpha$  and the need for glucocorticosteroids (GCs) and the prevalence of comorbidities in adult SLE patients with different onset ages.

**Patients and Methods:** this non-interventional study included SLE patients ( $n=71$ ) (SLICC (2012) / EULAR (2019) Criteria) who did not receive genetically engineered biological agents: 43 (60%) patients with SLE onset under the age of 18 years comprised the group of juvenile SLE (jSLE) and 28 (40%) patients with SLE onset at 18 years or older age were included in the group of adult SLE (aSLE). For determining SLE activity during physical examination of patients, the SLEDAI-2K index was used. Serum IFN- $\alpha$  levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The Charlson comorbidity index (CCI) and the CIRS-G scale were used for assessing comorbidities.



**Results:** in patients with aSLE, serum IFN- $\alpha$  levels were higher and associated with higher GC doses. Also, aSLE patients had higher CCI and CIRS-G scores. As regards comorbid diseases, a statistically significant higher prevalence of peptic (stomach and duodenal) ulcers and menstrual disorders in women was observed. These comorbidities correlated with IFN- $\alpha$  levels.

**Conclusion:** serum IFN- $\alpha$  levels are associated with the use of high GS doses and high CCI and CIRS-G scores, as well as the prevalence of GI diseases and menstrual disorders in women. The anti-interferon therapy seems to be a promising option for reducing "steroid addiction" and related comorbidities.

**KEYWORDS:** systemic lupus erythematosus, interferon, anifrolumab, glucocorticosteroids, comorbidity.

**FOR CITATION:** Aliev D.B., Inamova O.V., Maslyansky A.L. et al. Type I interferon, the need for glucocorticosteroids and comorbidities in patients with systemic lupus erythematosus. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(3):118–123 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-118-123.

## ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) относится к аутоиммунным заболеваниям неизвестной этиологии, характеризуется клинической гетерогенностью, поражением жизненно важных органов, что приводит к накоплению повреждения органов и тканей и развитию коморбидных заболеваний [1, 2]. Несмотря на появление возможностей ранней диагностики заболевания, наличие новых методов лечения, при СКВ сохраняется высокий риск развития сопутствующих заболеваний и смертности. В настоящее время важнейшую роль в патогенезе СКВ отводят интерферонам (ИФН) I типа (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ ) [3]. Данные исследований свидетельствуют о том, что наследственно обусловленные высокие уровни ИФН- $\alpha$  являются определяющими в патогенезе СКВ [4], также ИФН- $\alpha$  является маркером тяжелого течения СКВ с поражением жизненно важных органов [5]. V. Oke et al. [6] в своем исследовании показали, что высокая активность ИФН I типа связана с поражением почек, суставов, кожи и слизистых и с высокими титрами анти-SSA и анти-SSB антинуклеарных антител. Согласно данным M.G. Tektonidou et al. [7], которые проанализировали выживаемость пациентов с ювенильным и взрослым дебютом СКВ, выживаемость пациентов улучшалась с 1950 по 1990 г. Затем этот показатель вышел на плато, несмотря на появление новых методов диагностики и лечения СКВ [7]. Это указывает на недостаточную эффективность используемых подходов и обосновывает актуальность поиска новых препаратов для лечения СКВ, особенно направленных на блокаду интерферонового механизма развития заболевания.

Важно оценить роль ИФН- $\alpha$  в формировании коморбидных состояний, в том числе при разном возрастном дебюте, так как ранее было показано, что при начале заболевания до 18 лет уровень ИФН не повышен и эффективность противоинтерфероновой терапии ниже [8, 9]. Изучение роли ИФН при разных клинических вариантах СКВ позволит лучше понять профиль пациентов, у которых блокада ИФН будет клинически наиболее эффективной.

**Цель исследования:** оценить взаимосвязь уровня ИФН- $\alpha$  с потребностью в глюкокортикостероидах (ГКС) и встречаемостью коморбидности у взрослых пациентов с разным возрастом дебюта СКВ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование носило неинтервенционный характер, в него были включены пациенты (n=71), проходившие лечение на базе СПб ГБУЗ «КРБ № 25» г. Санкт-Петербурга. *Критериями включения* в исследование были: согласие пациента участвовать в исследовании; возраст старше 18 лет на момент включения в исследование; установ-

ленный диагноз СКВ, соответствующий критериям SLICC (2012) / EULAR (2019). В исследование *не включали* пациентов, клинический или лабораторный профиль которых мог быть изменен по причине наличия сопутствующих заболеваний или их лечения (инфекции, опухоли, прием препаратов интерферонов и др.), в том числе с использованием генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). Исследование было одобрено комитетом по этике СПб ГБУЗ «КРБ № 25».

Пациенты были разделены на группы в зависимости от возраста дебюта клинических проявлений СКВ: 43 (60%) пациента с дебютом клинических проявлений СКВ в возрасте до 18 лет составили группу ювенильной СКВ (юСКВ), 28 (40%) пациентов с дебютом СКВ в 18 лет и старше были включены в группу взрослой СКВ (вСКВ).

Активность заболевания оценивали на момент осмотра с помощью расчета индекса SLEDAI-2K [10]. Для оценки тяжести и исходов СКВ использовали индекс повреждения SLICC/DI (SDI).

Коморбидность оценивали с помощью индексов коморбидности Чарлсон [11] и CIRS-G [12]. Данные о сопутствующих заболеваниях были получены из карт пациентов, а также по результатам обследования в СПб ГБУЗ «КРБ № 25».

Для определения уровня сывороточного ИФН- $\alpha$  использовали иммуноферментный анализ, который проводили на аппарате Hitachi с применением реактивов «Биотех» в соответствии с рекомендованной производителем методикой. Чувствительность метода составила не менее 20 пг/мл.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро — Уилка. Показатели, распределение которых соответствовало нормальному, представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для сравнения показателей применяли критерий  $\chi^2$ , критерий Фишера. Силу корреляционной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Различия и взаимосвязи считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Различия, выявленные у пациентов с юСКВ и вСКВ, закономерны. Пациентов с индексом активности SLEDAI-2K  $\geq 5$  было больше при ювенильном дебюте заболевания, тогда как среди пациентов с ремиссией и низкой степенью активности СКВ было больше лиц



**Таблица 1.** Демографические данные, индексы активности и повреждения у пациентов с юСКВ и вСКВ**Table 1.** Demographic data, activity and damage indices in patients with jSLE and aSLE

Показатель Indicator	Все пациенты All patients (n=71)	Пациенты с юСКВ Patients with jSLE (n=43)	Пациенты с вСКВ Patients with aSLE (n=28)	p-критерий для различий юСКВ и вСКВ p-value for jSLE and aSLE differences
Женщины / Women, n (%)	65 (92)	39 (90)	26 (92)	0,96
Возраст, годы / Age, years, M±SD	34,1±8,63	31,09±8,57	38,89±6,11	0,0001
Длительность заболевания, годы Duration of the disease, years, M±SD	6,15±6,65	7,02±7,18	4,82±5,62	≥0,05
SLEDAI-2K, у.е. / SLEDAI-2K, score, M±SD	4,81±3,58	5,58±3,66	3,64±3,35	0,01
Число лиц с низкой активностью СКВ (SLEDAI-2K 0-4 у.е.) / Number of persons with low SLE activity (SLEDAI-2K 0-4 scores), n (%)	38 (53)	17 (45)	21 (55)	0,037
Число лиц с умеренной или высокой активностью СКВ (SLEDAI-2K 5-19 у.е.) / Number of persons with moderate SLE activity (SLEDAI-2K 5-19 scores), n (%)	33 (47)	26 (79)	7 (21)	0,004
Индекс повреждения SDI, у.е. Slicc damage index (SDI) score, M±SD	1,4±1,27	1,48±1,40	1,28±1,05	≥0,05

**Таблица 2.** Уровень ИФН-α и дозы ГКС у пациентов с СКВ в зависимости от возраста дебюта и активности заболевания (M±SD)**Table 2.** IFN-α levels and GC doses in SLE patients depending on the age of onset and disease activity (M±SD)

Показатель Indicator	Пациенты с юСКВ Patients with jSLE (n=43)	Пациенты с вСКВ Patients with aSLE (n=28)	p
Уровень сывороточного ИФН-α, пг/мл / Serum IFN-α level, pg/ml	7,98±8,05	16,19±16,41	0,0009
Средняя доза ГКС в преднизолоновом эквиваленте, мг Mean GC dose in prednisone equivalent, mg			
в дебюте заболевания / at disease onset	48,85±30,25	38,39±25,20	0,11
в процессе лечения / during treatment	12,2±7,91	13,83±9,58	0,65
у пациентов с умеренной и высокой активностью in patients with moderate and high activity (SLEDAI-2K≥5)	15,19±8,24	25,7±11,33	0,04

с дебютом заболевания после 18 лет. У пациентов с разным дебютом СКВ достоверной разницы по индексу повреждения SDI не было ( $p \geq 0,05$ ), но обнаружена прямая корреляционная связь с уровнем ИФН-α ( $r=0,39$ ,  $p < 0,05$ ) для пациентов с вСКВ.

Ранее мы установили и в настоящей работе подтвердили, что у пациентов с вСКВ, прежде не получавших ГИБТ, уровень сывороточного ИФН-α выше, чем у пациентов с юСКВ ( $p=0,0009$ ) [9]. Пациентам с вСКВ с активной СКВ требовалось назначение более высоких доз ГКС в сравнении с пациентами с юСКВ ( $15,19 \pm 8,24$  и  $25,7 \pm 11,33$  мг/сут соответственно,  $p=0,04$ ), тогда как средняя доза ГКС вне зависимости от активности заболевания достоверно не различалась у пациентов с разным дебютом СКВ (табл. 2).

В таблице 3 приведены данные индексов коморбидности Чарлсон и CIRS-G, согласно которым у пациентов с вСКВ они были статистически значимо выше, чем у пациентов с юСКВ ( $p=0,017$  и  $p=0,036$  соответственно). Также обращала на себя внимание прямая корреляция дозы ГКС, назначенной в дебюте заболевания, с индексом коморбидности CIRS-G у пациентов с вСКВ ( $r=0,44$ ,  $p < 0,05$ ). В струк-

туре сопутствующих заболеваний у пациентов с вСКВ чаще, чем при юСКВ, встречалась язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (14 и 0% соответственно,  $p=0,021$ ); у 27% женщин из этой же когорты пациентов отмечалось НМЦ ( $p=0,005$ ) (см. табл. 3). Нужно отметить, что различий в частоте использования терапии циклофосфамидом у пациенток с вСКВ и юСКВ обнаружено не было (46 и 44% соответственно,  $p=0,8$ ). Несмотря на отсутствие достоверных различий в заболеваемости ХБП у пациентов с юСКВ и вСКВ, установлена корреляция с индексом коморбидности CIRS-G у пациентов с вСКВ ( $r=0,50$ ,  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Первые предположения об участии ИФН-α в патогенезе СКВ были опубликованы в 1969 г. Было показано, что введение ИФН мышцам приводило к увеличению выработки аутоантител (АТ), в том числе АТ к ДНК [13]. Связь экспрессии генов ИФН с уровнем АТ к ДНК показана в работе M. Petri et al. [14]: у пациентов с СКВ высокий уровень экспрессии генов ИФН был достоверно связан с иммунологическим феноменом в виде повышения уровня

**Таблица 3.** Индексы коморбидности и структура коморбидных заболеваний у пациентов с разным дебютом СКВ  
**Table 3.** Comorbidity indices and structure of comorbid diseases in patients with SLE onset at different ages

Показатель Indicator	Пациенты с юСКВ Patients with jSLE (n=43)	Пациенты с вСКВ Patients with aSLE (n=28)	p
Индекс Чарлсон, баллы / Charlson comorbidity index, scores, M±SD	1,51±0,98	1,89±1,03	0,017*
Индекс CIRS-G, баллы / CIRS-G, scores, M±SD	5,14±1,73	6,46±2,66	0,036*
<b>Сопутствующие заболевания / Comorbid diseases, n (%)</b>			
ХСН I-III ФК / HF, FC I-III	0	1 (3,5)	0,39**
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	9 (21)	6 (21)	1,0**
ОНМК / ACVA	2 (5)	0	0,51**
Мигрень / Migraine	6 (14)	6 (21)	0,52**
Бронхиальная астма / Asthma	0	1 (3,5)	0,39**
Тромбозы в анамнезе / Thromboses in medical history	3 (7)	2 (7)	1,0**
Анемия / Anemia	15 (35)	10 (35)	1,0**
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	2 (5)	1 (3,5)	1,0**
Ожирение (ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> ) / Obesity (BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> )	4 (9)	4 (14)	0,7**
Гипотиреоз / Hypothyroidism	6 (14)	5 (17,5)	0,74**
Хронический пиелонефрит / Chronic pyelonephritis	1 (2)	1 (3,5)	1,0**
Мочекаменная болезнь / Urolithiasis	1 (2)	0	1,0**
ХБП С1-С4 стадия / CRD, C1-C4 stage	10 (23)	8 (28)	0,78**
Хронический гастрит / Chronic gastritis	4 (9)	1 (3,5)	0,64**
Язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки Peptic (stomach/duodenal) ulcer	0	4 (14)	0,021**
ЖНАБ / NAFLD	3 (7)	2 (7)	1,0**
НМЦ / MD	1/39 (2)	7/26 (27)	0,005**.#

**Примечание.** Анализ выполнен с аджаментом по возрасту. ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП — хроническая болезнь почек, ЖНАБ — жировая неалкогольная болезнь печени, НМЦ — нарушение менструального цикла, # — исключены пациенты в постменопаузе. \* — использован критерий  $\chi^2$ , \*\* — использован точный критерий Фишера.

**Note.** The analysis is made with age adjustment. HF — heart failure, FC — functional class, ACVA — acute cerebrovascular accident, CRD — chronic renal disease, NAFLD — nonalcoholic fatty liver disease, MD — menstrual disorders, # — menopausal patients are excluded. \* —  $\chi^2$  criterion is used, \*\* — Fischer's exact test is used.

АТ к ДНК и вследствие этого — с агрессивным течением заболевания, что подтверждают данные нашего исследования [14].

Мы впервые показали, что лица с дебютом СКВ во взрослом возрасте демонстрируют более высокий уровень ИФН- $\alpha$ , чем при юСКВ, и разную потребность в глюкокортикоидной терапии, в частности назначение значительных доз ГКС пациентам, не получающим лечение генно-инженерными препаратами [9]. Полученные нами результаты согласуются с данными исследований TULIP, продемонстрировавшими большую эффективность подавления активности ИФН- $\alpha$  анифролумабом при вСКВ по сравнению с юСКВ [15]. При этом в дебюте заболевания пациентам с юСКВ назначалась более высокая доза ГКС, что говорит о том, что интерфероновый механизм развития СКВ в разной степени представлен при юСКВ и вСКВ. Это определяет различную активность СКВ с разным возраст-

ным дебютом и разный коморбидный профиль взрослых пациентов, заболевших до и после 18 лет [16].

Так, нами обнаружено, что коморбидность была выше у пациентов с вСКВ, в структуре заболеваний преобладали язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и НМЦ у женщин, эти результаты мы связываем с большей стероидной нагрузкой в данной когорте пациентов. Указанная нагрузка взаимосвязана с большей активацией интерферонового звена у взрослых пациентов. В литературе отсутствуют данные о прямом влиянии ИФН на заболевания ЖКТ и нарушения гормонального фона у женщин, в связи с чем можно сделать вывод, что данные состояния связаны с терапией большими дозами ГКС.

Несмотря на неоднозначное влияние уровня ИФН- $\alpha$  на активность СКВ, которое продемонстрировано во многих работах, включая исследование Н. Enocsson et al., показавших обратную взаимосвязь между активностью

заболевания и уровнем ИФН- $\alpha$  [17], и в нашей ранее опубликованной работе [9], мы считаем, что уровень ИФН- $\alpha$  определяет активное течение заболевания у пациентов с вСКВ, требующее назначения больших доз ГКС, что обуславливает нарастание общего бремени коморбидности и встречаемость отдельных коморбидных состояний в данной популяции. Высокий уровень ИФН- $\alpha$  при высокой потребности в ГКС у пациентов позволяет предположить, что пациенты с дебютом СКВ после 18 лет в первую очередь будут нуждаться в лечении ингибитором ИФН. Подтверждением этому могут служить результаты работы, посвященной опыту применения анифролумаба в лечении резистентных форм СКВ [18].

Ограничениями настоящего исследования являются отсутствие информации об уровне ИФН у пациентов с СКВ на момент дебюта заболевания (в его безлекарственной фазе), отсутствие данных об экспрессии генов, ответственных за синтез ИФН, а также данных проспективного наблюдения за изучаемыми группами пациентов с оценкой выявленных взаимосвязей в динамике. Потому указанная работа будет продолжена: будет изучена экспрессия генов, ответственных за синтез ИФН (так называемая «интерфероновая подпись»), продолжено проспективное наблюдение за пациентами.

## Выводы

1. У взрослых пациентов с дебютом СКВ после 18 лет по сравнению со взрослыми пациентами с развитием болезни до 18 лет отмечается более высокий уровень ИФН- $\alpha$  и большая потребность в ГКС в процессе лечения, а также с большими индексами коморбидности Чарлсон и CIRS-G, более частой встречаемостью язвенного поражения верхних отделов ЖКТ и НМЦ.
2. Снижение уровня ИФН посредством назначения антиинтерфероновых препаратов представляется перспективным способом преодоления стероидозависимости и связанной с ней коморбидности.

## Литература / References

1. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. Под ред. Мазурова В.И. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Е-нот; 2021. [Clinical rheumatology. Guide for doctors. Mazurov V.I., ed. 3<sup>rd</sup> ed., revised. M.: E-noto; 2021 (in Russ.).]
2. Kuo C.F., Chou I.J., Rees F. et al. Temporal relationships between systemic lupus erythematosus and comorbidities. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):840–848. DOI: 10.1093/rheumatology/key335.
3. Bengtsson A.A., Sturfelt G., Truedsson L. et al. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus*. 2000;9(9):664–671. DOI: 10.1191/096120300674499064.
4. Niewold T.B., Hua J., Lehman T.J. et al. High serum IFN- $\alpha$  activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*. 2007;8(6):492–502. DOI: 10.1038/sj.gene.6364408.
5. Baechler E.C., Batliwalla F.M., Karypis G. et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2610–2615. DOI: 10.1073/pnas.0337679100.
6. Oke V., Gunnarsson I., Dorschner J. et al. High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):107. DOI: 10.1186/s13075-019-1878-y.
7. Tektonidou M.G., Lewandowski L.B., Hu J. et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*.

2017;76(12):2009–2016. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211663. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2018;77(3):472.

8. Morand E.F., Furie R., Tanaka Y. et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211–221. DOI: 10.1056/NEJMoa1912196.

9. Алиев Д.Б., Гайдукова И.З. Интерферон- $\alpha$  и особенности системной красной волчанки у пациентов с ювенильным и взрослым началом заболевания. *РМЖ*. 2022;6:3–6.

[Aliyev D.B., Gaydukova I.Z. Interferon- $\alpha$  and patterns of systemic lupus erythematosus in patients with juvenile and adult disease onset. *RMJ*. 2022;6:3–6 (in Russ.).]

10. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288–291. PMID: 11838846.

11. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40(5):373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

12. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992;41(3):237–248. DOI: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.

13. Steinberg A.D., Baron S., Talal N. The pathogenesis of autoimmunity in New Zealand mice. I. Induction of antinuclear acid antibodies by polyinosinic-polycytidylic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1969;63(4):1102–1107. DOI: 10.1073/pnas.63.4.1102.

14. Petri M., Fu W., Ranger A. et al. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Med Genomics*. 2019;12(1):4. DOI: 10.1186/s12920-018-0468-1.

15. Vital E.M., Merrill J.T., Morand E.F. et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(7):951–961. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221425.

16. Fayed A., El Menyawi M.M., Ghanema M. et al. Measurement of serum interferon alpha in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus and evaluation of its effect on disease activity: a case-control study. *Reumatismo*. 2020;72(3):145–153. DOI: 10.4081/reumatismo.2020.1308.

17. Enocsson H., Wetterö J., Eloranta M.L. et al. Comparison of Surrogate Markers of the Type I Interferon Response and Their Ability to Mirror Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2021;12:688753. DOI: 10.3389/fimmu.2021.688753.

18. Лейнман Я.А., Бессалова А.Ю., Алиев Д.Б. и др. Опыт применения ингибитора интерферона I типа при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2022;16(4):69–73. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-69-73.

[Leineman Ya.A., Bessalova A.Yu., Aliyev D.B. et al. Experience with type I interferon inhibitor in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):69–73 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-69-73.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Алиев Дамир Бурганович** — врач-ревматолог СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Курочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-8367-4622.

**Инамова Оксана Владимировна** — к.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; заместитель директора по работе с клиническими базами НИИ ревматологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, доцент кафедры терапии, ревматологии, экспедиции временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Курочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

**Маслянский Алексей Леонидович** — д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией ревматологии

и иммунопатологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0003-2427-4148.

**Костик Михаил Михайлович** — главный внештатный детский специалист ревматолог Северо-Западного федерального округа Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0002-1180-8086.

**Гайдукова Инна Зурабиевна** — д.м.н., заместитель директора НИИ ревматологии, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

**Контактная информация:** Гайдукова Инна Зурабиевна, e-mail: ubp1976@list.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов** отсутствует.

**Статья поступила** 03.02.2023.

**Поступила после рецензирования** 02.03.2023.

**Принята в печать** 28.03.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Damir B. Aliev** — rheumatologist, Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 40, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8367-4622.

**Oksana V. Inamova** — C. Sc. (Med.), Chief Medical Officer of the Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyakskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation;

Deputy Director for Work with Clinical Bases of the Research Institute of Rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; Associate Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

**Aleksey L. Maslyansky** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Research Rheumatology and Immunology Laboratory, V.A. Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2427-4148.

**Mikhail M. Kostik** — Chief outsourcing pediatric specialist-rheumatologist of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, Professor of the Department of Hospital Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1180-8086.

**Inna Z. Gaydukova** — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Rheumatology, Professor of the Department of Internal Medicine, Rheumatology, Examination of Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 40, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

**Contact information:** Inna Z. Gaydukova, e-mail: ubp1976@list.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 03.02.2023.

**Revised** 02.03.2023.

**Accepted** 28.03.2023.





Российская академия наук



# Конгресс ревматологов, посвященный 100-летию со Дня рождения В.А. Насоновой

5 - 7 июля  
2023г.



Конгресс проводится Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» при поддержке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Российской академии наук, а также Общероссийской общественной организацией «Общество врачей России».

Конгресс будет посвящен современным достижениям в изучении диагностики и лечения аутоиммунных и аутовоспалительных ревматических заболеваний у взрослых и детей, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, системные заболевания соединительной ткани, ювенильный идиопатический артрит, подагра, остеоартрит и другие ревматические заболевания.

Особое внимание будет уделено обсуждению значения механизмов аутоиммунитета и аутовоспаления для других медицинских специальностей - терапии, дерматологии, кардиологии, неврологии, нефрологии, эндокринологии, гастроэнтерологии, педиатрии.

В Конгрессе примут участие ведущие специалисты в области ревматологии Российской Федерации, стран ближнего зарубежья и Западной Европы.

Место проведения:

г.Москва, Краснопресненская набережная 12,  
“Центр международной торговли”.

Онлайн-формат: <https://rheumatolog.ru>

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

По вопросам участия:  
[info@rheumatolog.ru](mailto:info@rheumatolog.ru)

  
МедиАр

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-124-136

# Стратификация декомпенсированной формы остеоартрита и современные возможности предоперационной терапии препаратом Хондрогард® на основе фено- и эндотипирования

Т.Б. Минасов<sup>1</sup>, А.М. Лила<sup>2,3</sup>, А.Г. Назаренко<sup>4</sup>, И.В. Сарвилина<sup>5</sup>, Н.В. Загородний<sup>4,6</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия<sup>2</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия<sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия<sup>5</sup>ООО «МЦ «Новомедицина», Ростов-на-Дону, Россия<sup>6</sup>ФГАУ ВО РУДН, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** ретроспективный анализ динамики структурно-функциональных особенностей суставных тканей и биомаркеров в сыворотке крови пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС) III стадии по Kellgren — Lawrence и функциональной недостаточностью суставов 2-й степени с учетом выделенных фенотипов и эндотипов ОА КС на фоне приема высокоочищенного хондроитина сульфата (ХС) в парентеральной форме (Хондрогард®).

**Материал и методы:** проведен ретроспективный анализ результатов выполненного ранее этапа открытого проспективного контролируемого рандомизированного исследования, включавшего 67 пациентов с ОА КС, направленных на операцию тотального эндопротезирования КС (ТЭК). Все пациенты получали НПВП в стандартной суточной дозе и на этапе открытого проспективного рандомизированного клинического исследования были разделены на контрольную группу (КГ, n=35) и основную группу (ОГ, n=32). Пациенты ОГ в дополнение к НПВП получали курс парентеральной формы ХС за 2 мес. до проведения ТЭК. Ретроспективно в ОГ и КГ выделены подгруппы пациентов с тремя фенотипами заболевания: воспалительным, обусловленным синовитом (КГ: n=13; ОГ: n=11); связанным с травмой (наличие предшествующей травмы сустава) (КГ: n=10; ОГ: n=10) и эндокринным (КГ: n=12; ОГ: n=11). В соответствии с выделенными фенотипами оценивали биообразцы субхондральной кости, суставного хряща бедренной и большеберцовой костей, суставной капсулы, полученные в ходе операции ТЭК, а также содержание гиалуроновой кислоты, ультрачувствительного СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лептина, адипсина, PIIANP, СТХ-1, остеокальцина, ММП-3 и ММП-13, СОМР, склеростина, 25(OH)D<sub>3</sub> в крови исходно (визит 0), при выписке из стационара (визит 1) и через 3 мес. после ТЭК (визит 3).

**Результаты исследования:** результаты морфологического анализа суставных тканей и лабораторного тестирования крови позволили охарактеризовать на уровне эндотипов 3 клинико-патогенетических фенотипа ОА КС (воспалительный, посттравматический и эндокринный). У пациентов разных фенотипов ОА КС были выявлены различия в интенсификации процессов адаптивной перестройки во всех слоях суставного хряща и выраженности ограничения воспаления в синовиальной оболочке КС, а также явлений деградации в области субхондральной кости после двухмесячного дооперационного курса терапии Хондрогардом. Более выраженное и значимое снижение уровня всех лабораторных тестов в крови при существенном увеличении уровня остеокальцина и 25(OH)D<sub>3</sub> в крови отмечено у пациентов всех фенотипов ОА КС в ОГ по сравнению с аналогичной динамикой лабораторных тестов у пациентов всех фенотипов в КГ.

**Заключение:** выраженность противовоспалительного, обезболивающего, метаболического и структурно-модифицирующего эффектов ХС может определяться эндотипом при конкретном фенотипе ОА. Полученные данные могут служить основанием для выработки персонализированных режимов терапии Хондрогардом ОА разных локализаций, стадии и степени нарушения функции с учетом отношения пациента к тому или иному фено- и эндотипу.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеоартрит, фенотип, эндотип, биомаркеры, суставной хрящ, синовиальная оболочка, морфология, хондроитина сульфат, Хондрогард, эндопротезирование.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Минасов Т.Б., Лила А.М., Назаренко А.Г. и др. Стратификация декомпенсированной формы остеоартрита и современные возможности предоперационной терапии препаратом Хондрогард® на основе фено- и эндотипирования. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):124–136. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-124-136.

## Stratification of decompensated osteoarthritis and modern options of the preoperative therapy using Chondroguard® based on pheno- and endotyping

T.B. Minasov<sup>1</sup>, A.M. Lila<sup>2,3</sup>, A.G. Nazarenko<sup>4</sup>, I.V. Sarvilina<sup>5</sup>, N.V. Zagorodniy<sup>4,6</sup><sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation



<sup>4</sup>N.N. Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>LLC Medical Center "Novomeditsina", Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>6</sup>Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to perform a retrospective analysis of the pattern of changes in the structural and functional characteristics of articular cartilage and biomarkers in the blood serum of patients with knee osteoarthritis (OA), Kellgren-Lawrence Grade 3, and Grade 2 joint dysfunction, taking into consideration the identified phenotypes and endotypes of knee OA during the parenteral treatment with highly purified chondroitin sulfate (CS, Chondroguard®).

**Patients and Methods:** the authors performed a retrospective analysis of the results of the earlier stage of an open prospective controlled randomized study, which included 67 patients with knee OA. The patients were referred to total knee arthroplasty (TKA). All patients received NSAIDs in a standard daily dose. At the stage of open prospective randomized clinical study, the patients were split into the control group (CG, n=35) and the study group (SG, n=32). In addition to NSAIDs, the SG patients received a course of parenteral CS two months prior to TKA. Retrospectively, patients in the SG and CG were divided into subgroups according to three disease phenotypes: an inflammatory phenotype caused by synovitis (CG: n=13; SG: n=11); injury-related phenotype (joint injury in the medical history) (CG: n=10; SG: n=10), and endocrine phenotype (CG: n=12; SG: n=11). Based on the identified phenotypes, the biosamples of the subchondral bone, articular cartilage of the femur and tibia, and the articular capsule obtained during TKA surgery procedure were assessed. Also, the levels of hyaluronic acid, ultrasensitive CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, adipisin, PIIANP, CTX-1, osteocalcin, MMP-3 and -13, COMP, sclerostin, 25(OH)D<sub>3</sub> were determined in the blood at the baseline (visit 0), release from the hospital (visit 1) and 3 months after TKA (visit 3).

**Results:** the morphological analysis of joint tissues and the laboratory blood tests provided a basis for characterizing at the endotype level the following three clinical and pathogenetic knee OA phenotypes: inflammatory, posttraumatic and endocrine. In patients with distinct phenotypes of knee OA, differences were revealed in the intensification of adaptive structural modifications in all layers of the articular cartilage and the extent of inflammation restriction in the synovial membrane of the knee joint, as well as the degradation manifestations in the subchondral bone after a two-month preoperative treatment course with Chondroguard®. A more pronounced and considerable decrease in the blood levels of all tested compounds along with a significant increase in the blood levels of osteocalcin and 25(OH)D<sub>3</sub> were reported in patients with all phenotypes of knee OA in SG as compared to the changes in the lab tests detected in patients with all phenotypes of knee OA in CG.

**Conclusion:** the extent of CS anti-inflammatory, analgetic, metabolic and structure-modifying effects may depend on endotypes determined in patients with specific OA phenotypes. These findings may pave the way for personalized Chondroguard® therapy to be used in patients with OA of various locations, stages, and degrees of functional impairment by identifying their specific OA phenotypes and endotypes.

**KEYWORDS:** osteoarthritis, phenotype, endotype, biomarkers, hyaline cartilage, synovial membrane, morphology, chondroitin sulfate, Chondroguard, arthroplasty.

**FOR CITATION:** Minasov T.B., Lila A.M., Nazarenko A.G. et al. Stratification of decompensated osteoarthritis and modern options of the preoperative therapy using Chondroguard® based on pheno- and endotyping. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(3):124–136 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-124-136.

## ВВЕДЕНИЕ

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что остеоартритом (ОА) страдают более 300 млн человек во всем мире [1]. Ожидается существенное увеличение распространенности ОА в развитых странах с высоким уровнем старения населения к 2050 г. [2]. В исследовании [3] утверждается, что заболеваемость ОА намного выше и оценивается примерно в 7% населения всего мира, что составляет более 500 млн человек.

Деградация и потеря суставного хряща (СХ) является главным отличительным признаком ОА, который лежит в основе сильной боли, потери функции сустава и снижения качества жизни пациента [4, 5].

Диагностика ОА различной локализации, стадии и функциональной недостаточности в реальной клинической практике предполагает применение клиничко-anamnestических данных пациентов, функциональных, рентгенологических данных и результатов оценки артроскопических шкал [6]. Однако ОА — это гетерогенное заболевание, характеризующееся поражением одного или нескольких суставов, разнообразием клинических признаков, а также большой палитрой биохимических и молекулярных характеристик [7], что в совокупности предполагает существование множества фенотипов и эндотипов ОА. Сегодня ОА рассматрива-

ют как часть мультисистемного активного патологического процесса в организме человека, запускаемого группой системных (генетических, транскриптомных, метаболомных, протеомных, нейроиммуноэндокринных) и местных (биомеханических) факторов.

Поэтому необходимо сформулировать обновленное определение ОА, включающее эндотипы и фенотипы заболевания, которые предполагают всеобъемлющую клеточную таксономию болезни, выходящую за пределы биологии хондроцитов. Фенотипы ОА можно определить как подтипы ОА, в основе которых лежат патобиологические и болевые механизмы, а также их структурные и функциональные последствия. Молекулярные эндотипы ОА — это подтипы заболевания, которые определяются различными молекулярными механизмами и сигнальными путями развития.

В настоящее время для выявления пациентов с быстрым прогрессированием ОА применяют стратегию стратификации с выявлением клиничко-патобиологических кластеров, описывающих молекулярные эндотипы, с помощью которых выполняют разработку биотаргетных лекарственных средств. Разные клинические фенотипы ОА могут состоять из перекрывающихся молекулярных эндотипов, которые идентифицируют по наличию специфических клеток или молекул биомаркеров в крови либо синови-

альной жидкости. Выявление фенотипов и эндотипов ОА дает возможность разработать целенаправленное лечение для определенных подгрупп пациентов с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хондропротекторов, биотаргетных и иммунобиологических препаратов [8].

Сегодня разрабатываются новые инструменты прогнозирования течения и фенотипирования ОА — шкалы для выявления пациентов с высоким риском формирования и прогрессирования ОА, создающиеся на основе применения мультидисциплинарных алгоритмов и базы данных открытого доступа для интеграции этой информации [9].

К.В. Корочина и соавт. [10] предложили следующие группы фенотипов ОА коленного сустава: этиопатогенетические, клинико-патогенетические, клинико-структурные, связанные с коморбидностью, психогенные болевые.

Наиболее интересной представляется следующая классификация фенотипов ОА и связанных с ними эндотипов:

- ♦ фенотип, обусловленный травмой (эндотип с высоким распадом агреггана);
- ♦ метаболический фенотип (эндотип с высоким уровнем ацилкарнитиннов и низким уровнем карнитина, эндотип с низким уровнем ацилкарнитиннов и высоким уровнем карнитина);
- ♦ фенотип, обусловленный клеточной активностью в хряще (эндотип с низким уровнем формирования СХ (PIIINP, PIIINP); эндотип, включающий профиль с пролиферацией хондроцитов, регипертрофическими хондроцитами, хондроцитами волокнистого хряща, эффекторными хондроцитами, регуляторными хондроцитами, гомеостатическими хондроцитами);
- ♦ воспалительный фенотип (эндотип с высоким уровнем системного воспаления (CRPM, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 и др.); эндотип с высоким уровнем локального воспаления (С1М, С3М, гиалуронан, эндостатин и др.), эндотип с активацией макрофагов и нейтрофилов (VEGF, MMP-3, TIMP-1, sICAM-1, sVCAM-1, MCP-1));
- ♦ фенотип, обусловленный процессами в субхондральной кости (эндотип с высокой костной резорбцией (альфа СТХ-1));
- ♦ фенотип, обусловленный старением (эндотип с высоким уровнем гликированных, окисленных и нитрированных аминокислот (глюкозепан, дитиروزин)) [11].

Стратификация декомпенсированной формы ОА на основе фено- и эндотипирования представляется крайне важной при планировании эндопротезирования крупных суставов, так как в ходе него крайне редко применяются прогностические инструментальные и лабораторные маркеры, позволяющие формировать подгруппы больных с ожидаемыми субоптимальными результатами эндопротезирования суставов, способствующие разработке и внедрению эффективных и безопасных способов профилактики осложнений эндопротезирования и вспомогательной терапии на этапах реабилитации после операции [12].

Известны функциональные группы биомаркеров, характеризующих эндотипы ОА, необходимые для прогноза осложнений и характера течения этапа реабилитации после тотального эндопротезирования, оценки эффективности и безопасности новых режимов периоперационной терапии, которые применяются для предупреждения остеолита с асептической нестабильностью, появления рефрактерной послеоперационной боли, воспаления: биомаркеры кост-

ного метаболизма, метаболизма в хрящевой ткани и коллагена II типа, синовиального и системного воспаления, системных эндокринных нарушений и связанных метаболических изменений в суставах тканей, старения и механического повреждения [13–15].

Сегодня крайне актуальными являются разработка, внедрение и оценка с позиций доказательной медицины эффективности и безопасности активных соединений, ключевым механизмом действия которых при ОА разной локализации выступает блокада структурных изменений в суставах с улучшением биологических, структурно-механических свойств и функций тканей сустава, лежащих в основе феноэндотипирования ОА. Данную группу активных соединений относят к категории средств, применяемых при ОА и модифицирующих заболевание (disease modifying anti-osteoarthritis drugs, DMOADs), которые также нередко называют хондропротекторами [16].

В качестве «золотого стандарта», предложенного регулирующими органами для квалификации агента как формирующего DMOAD-положительный эффект при ОА, рассматривается влияние активного соединения на рентгенологическое сужение суставной щели на стандартных сериях рентгенограмм. Однако данное требование не соответствует современным знаниям о существующих фенотипах и эндотипах ОА.

Новые фармакологические (болезньмодифицирующие препараты (DMOADs)) [17–19] и биологические вмешательства, тестируемые в настоящее время, требуют новых подходов к стандартизации, новых определений и классификаций, проведения клинических и обсервационных исследований, результаты которых могут быть одобрены регулирующими органами.

Считаем, что к препаратам DMOADs нового поколения можно отнести активные соединения, применяемые для профилактики и вспомогательной терапии ОА разной локализации, соответствующие следующим требованиям: параметрам фармацевтической стандартизации, имеющие улучшенные фармакокинетические параметры (раннее начало действия и высокий показатель биодоступности), экспериментальные и клинические доказательства болезньмодифицирующего эффекта с учетом параметров фенотипирования и эндотипирования ОА, высокий уровень безопасности, оптимальный коэффициент затраты/эффективность.

В выполненном ранее исследовании [12] мы показали, что применение парентеральной формы хондроитина сульфата (ХС) (препарат Хондрогард®) в установленном эффективном и безопасном режиме за 2 мес. до проведения ТЭКС целесообразно с целью улучшения ближайших и отдаленных функциональных результатов оперативного вмешательства, прежде всего в отношении контралатерального сустава, на основании доказанных признаков адаптивной перестройки во всех слоях гиалинового хряща и уменьшения выраженности воспаления в синовиальной оболочке, сопровождавшихся закономерной динамикой биомаркеров прогрессирования ОА в крови.

**Цель исследования:** ретроспективный анализ динамики структурно-функциональных особенностей суставных тканей и биомаркеров в сыворотке крови пациентов с ОА КС III стадии по Kellgren — Lawrence (K–L) и функциональной недостаточностью суставов 2-й степени с учетом выделенных фенотипов и эндотипов ОА КС на фоне приема высокоочищенного ХС в парентеральной форме (Хондрогард®).



## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов выполненного ранее этапа — открытого проспективного контролируемого рандомизированного исследования, в ходе которого операция ТЭКС была выполнена 67 пациентам. В зависимости от получаемой до операции терапии было сформировано 2 группы: контрольная группа (КГ,  $n=35$ ), в которой пациенты получали только НПВП (целекоксиб, диклофенак, мелоксикам) в стандартной суточной дозе, и основная группа (ОГ,  $n=32$ ), в которой пациенты в дополнение к НПВП получали курс парентеральной формы ХС (Хондроград®) за 2 мес. до проведения ТЭКС [12].

С учетом анализа представленных в научной медицинской литературе классификаций фенотипов ОА [11] в ретроспективном исследовании выделили пациентов с тремя фенотипами заболевания: воспалительным, обусловленным синовитом (КГ:  $n=13$ ; ОГ:  $n=11$ ); связанным с травмой (наличие предшествующей травмы сустава) (КГ:  $n=10$ ; ОГ:  $n=10$ ), эндокринным (индекс массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$ , наличие метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа) (КГ:  $n=12$ ; ОГ:  $n=11$ ). С целью формирования однородных подгрупп пациентов с ОА, относящихся к определенному фенотипу, на этапе отбора пациентов для открытого проспективного клинического исследования исключали пациентов с профессиональными факторами риска ОА и регулярными занятиями спортом в анамнезе.

Средний возраст пациентов с различными фенотипами ОА КС в декомпенсированной форме составил  $58 \pm 12$  лет. Средняя клиническая длительность ОА КС  $10 \pm 3$  года, заболевание дебютировало в возрасте  $52 \pm 5$  лет.

Проведен анализ содержания следующих лабораторных показателей крови, полученных в рамках открытого проспективного контролируемого рандомизированного исследования методом иммуноферментного анализа на визитах 0, 1 и 2 в подгруппах выделенных фенотипов: гиалуроновой кислоты (ГК), ультрачувствительного С-реактивного белка (СРБ), ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лептина, адипсина, N-концевого пропептида коллагена I $\alpha$  (PIANP), C-концевого телопептида коллагена I типа (CTX-1), остеокальцина, матриксных металлопротеиназ (ММП) 3 и 13, олигомерного матричного белка хряща (COMP), склеростина, 25-гидроксивитамина D ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) в сыворотке и плазме крови [12].

Выполнена гистологическая оценка биообразцов СХ, полученных в ходе операции ТЭКС, с описанием морфологических фенотипов и их динамики при приеме ХС в подгруппах выделенных фенотипов. Методы гистологического исследования биообразцов СХ описаны в [12, 20].

Для определения тяжести ОА использовали Шкалу полуколичественной гистохимической оценки состояния хряща по Н. Mankin (1971) в модификации V.B. Kraus et al. [21, 22], учитывающей структуру поверхности хряща (0–8 баллов), содержание протеогликанов в окраске толуидиновым синим (0–6), плотность расположения хондроцитов и кластеризацию (0–3), целостность остеохондральной линии (0–1) и наличие остеофитов, а также Шкалу оценки гистопатологии хряща OARS1 (2006) [23].

Статистическую обработку данных проводили в среде пакета статистических программ для биомедицинских исследований Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США), XLSTAT version 2019.3.2 (Addinsoft, США). Формирование подгрупп пациентов проводили на основе текущего файла данных пациентов с применением стратифицирующих переменных

и выделением клинического фенотипа [12]. Оценку нормальности распределения количественных данных морфологического и лабораторного тестирования проводили с применением теста Колмогорова — Смирнова. Данные представлены как медиана и квартили Me (Q1; Q3), среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Межгрупповые различия оценивали с помощью U-теста Манна — Уитни. Критерием статистически значимых различий результатов считали величину  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

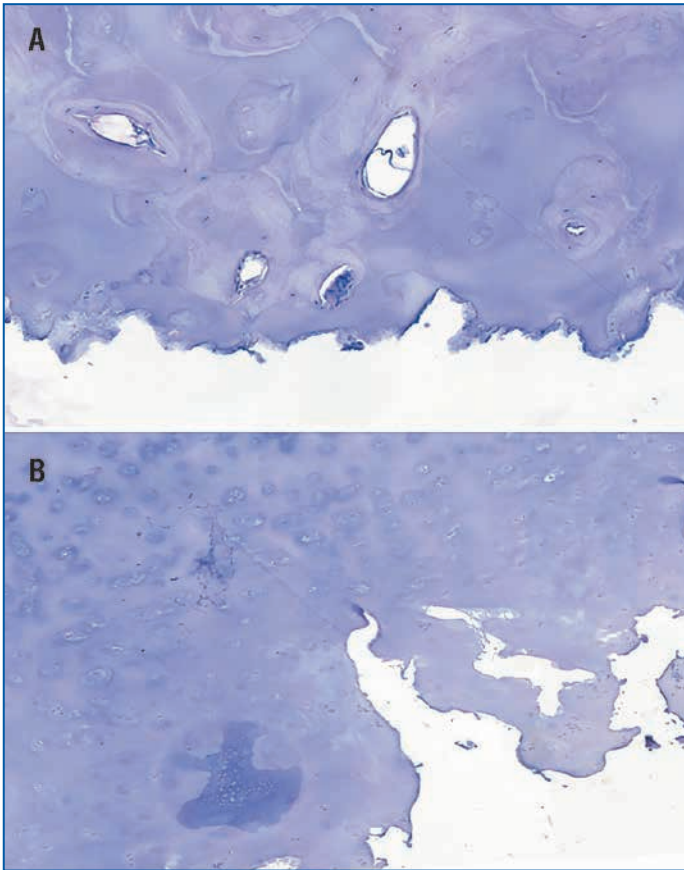
Ранее нами было показано [12], что у пациентов КГ гистоархитектоника гиалинового хряща бедренной и большеберцовой костей, полученного в момент выполнения ТЭКС, характеризовалась значительными участками деструкции, преимущественно в поверхностной и глубокой зонах, деформированными остеоонами в промежуточной зоне, участками с дистрофическими изменениями в виде запустевших лакун на границе с костью в глубокой зоне хряща, участками гомогенного и равномерно окрашенного основного вещества, и участками с частично нарушенными тинкториальными свойствами в межклеточном матриксе, значительным количеством капиллярных петлей, проникающих в хрящевую ткань со стороны субхондральной кости.

Подробный гистологический анализ СХ пациентов КГ с различными клинико-патогенетическими фенотипами выявил характерные различия в гистоархитектонике СХ.

При *посттравматическом фенотипе* ОА КС отмечены существенные изменения зонального строения СХ со значительным уменьшением его общей толщины, с глубокими трещинами по краю хряща с проникновением в промежуточную зону, определялись мелкие, расположенные неравномерно и кластерами хондроциты во всех зонах СХ с единичными хондроцитами в фазе гибели, негомогенный экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) с очаговым или пространственным разволокнением, отсутствие базофильной линии, формирование сосудистых каналов с проникновением в СХ, наличие у части пациентов синовиального паннуса на поверхности хряща (рис. 1). Оценка выраженности синовита по шкале GSS составила  $4,4 \pm 0,6$  балла и соответствовала среднеуровневому синовиту 2-й степени.

У пациентов КГ с *эндокринным фенотипом* ОА КС отмечено менее выраженное, в сравнении с посттравматическим фенотипом ОА, нарушение зонального строения СХ, выявлены поверхностные хондроциты, представлена структура промежуточной и глубокой зон СХ, кальцификация хряща, неровная суставная поверхность с неглубокими трещинами, в составе изогенных групп регистрировали по 2–5 хондроцитов, отделенных друг от друга ЭЦМ с умеренно выраженным разволокнением, интенсивная васкуляризация хрящевой ткани, образование новой костной ткани вокруг сосудистых каналов и разрушение хряща в области субхондральной кости, базофильная линия либо отсутствовала, либо имела неровные контуры с нарушением целостности, проникновение изогенных групп хондроцитов и сосудов из субхондральной кости (рис. 2). Оценка выраженности синовита по шкале GSS составила  $4,4 \pm 0,5$  балла и соответствовала низкоуровневому синовиту 2-й степени.

У пациентов КГ с *воспалительным фенотипом* ОА КС выявлены: нарушение зональности СХ при наличии его поверхностной зоны, комбинация от незначительных по краю



**Рис. 1.** Суставной хрящ КС пациента КГ при посттравматическом фенотипе ОА.

*A — глубокий дефект суставного хряща до субхондральной кости;  
B — дефект суставного хряща в пределах средней зоны.*

*Здесь и на рис. 2–4: окраска гематоксилином и эозином. ×125*

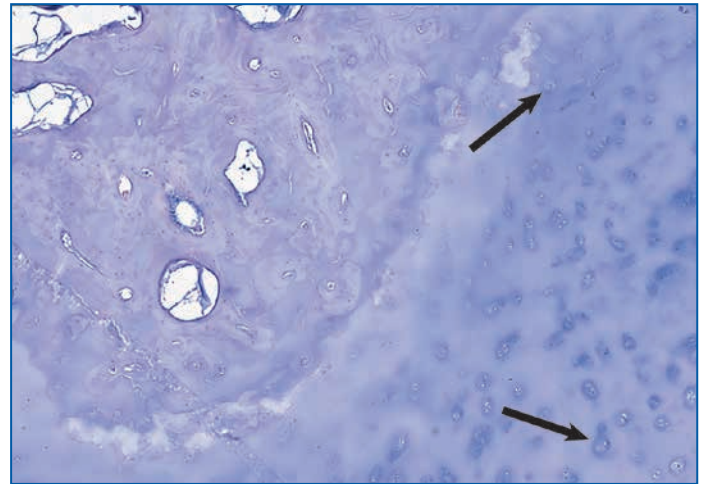
**Fig. 1.** Knee articular cartilage of the CG patient with post-traumatic OA phenotype.

*A — deep defect of articular cartilage affecting the subchondral bone;  
B — defect of articular cartilage within the middle zone.*

*Herein and in Fig. 2–4: H&E staining. ×125*

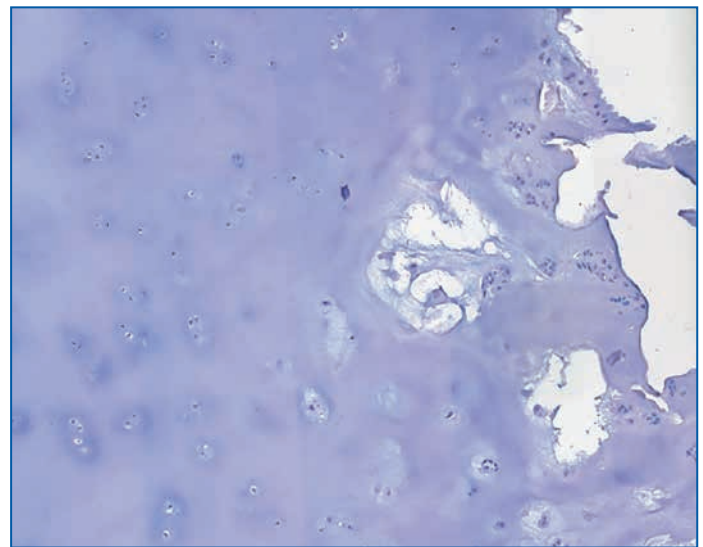
хряща до глубоких трещин с распространением в кальцифицированный хрящ, кластеры (15–30 клеток) гипертрофированных клеток в глубокой зоне СХ с большими участками ЭЦМ, редкие группы хондроцитов (6–7 клеток), расположенные равномерно по всему хрящу, потеря структуры и разволокнение ЭЦМ, замещение гиалинового хряща волокнистым, прерывистая базофильная линия, интенсивное прорастание сосудистых каналов из субхондральной кости в хрящ с его разрушением и оссификацией (рис. 3). При анализе элементов синовиальной оболочки обнаружены признаки выраженного хронического экссудативного воспаления с полнокровием сосудов на уровне посткапилляров и венул с формированием участков склерозирования и рубцевания за счет аморфных коллагеновых фибрилл, характерных для рыхлой неоформленной соединительной ткани на различных этапах ее дифференцировки. Оценка выраженности синовита по шкале GSS составила  $6,4 \pm 0,5$  балла и соответствовала высокоуровневому синовиту 3-й степени.

Суставной хрящ бедренной и большеберцовой костей пациентов ОГ находился в фазе адаптивной перестройки разной степени выраженности в ряду по нарастанию ее интенсивности: посттравматический фенотип — эндокринный фенотип — воспалительный фенотип (рис. 4).



**Рис. 2.** Суставной хрящ КС пациента КГ при эндокринном фенотипе ОА (сахарный диабет 2 типа). Дистрофия хондроцитов в лакунах

**Fig. 2.** Knee articular cartilage of the CG patient with endocrine OA phenotype (type 2 diabetes mellitus). Dystrophy of chondrocytes in the lacunae

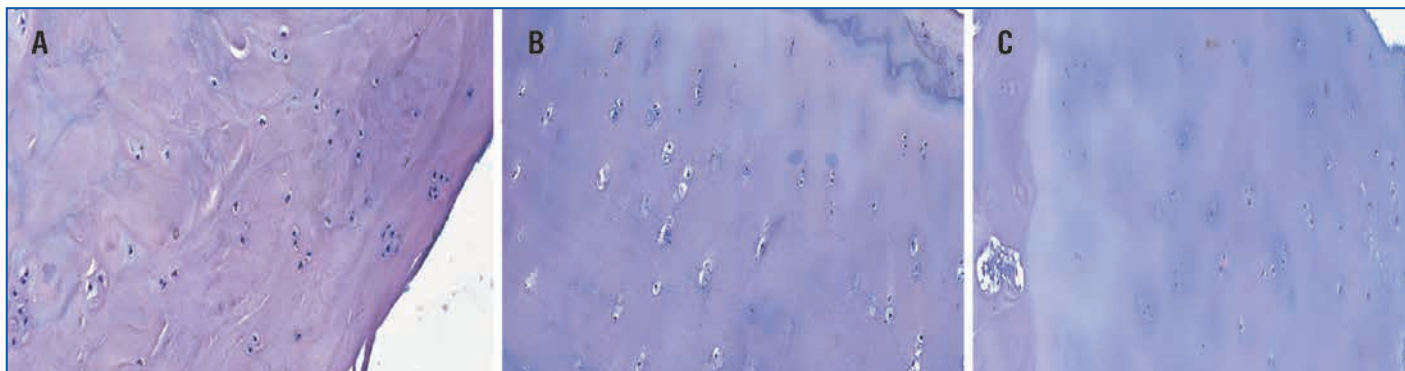


**Рис. 3.** Поверхностный дефект суставного хряща КС пациента КГ при воспалительном фенотипе ОА

**Fig. 3.** Superficial defect of knee articular cartilage of the CG patient with inflammatory OA phenotype

Фаза адаптивной перестройки СХ включала следующие процессы разной степени выраженности в зависимости от клинко-патогенетического фенотипа ОА: под поверхностным слоем регистрировали малодифференцированные хондроциты, в гомогенном матриксе встречались регенераты из малодифференцированных хондробластов, глубокая и промежуточная зоны СХ интенсивно воспринимали краситель, особенно вокруг изогенных групп хондроцитов, количество хондроцитов в лакунах составило 2 и более клеток с четко визуализируемыми базофильными ядрами, в регенератах и колонкообразных структурах интенсивная окраска свидетельствовала об активном синтезе гликозаминогликанов. Следовательно, морфологическая структура хряща в момент выполнения ТЭКС пациентам ОГ, принимавшим ХС, характеризовалась активными регенераторными процессами и наличием недифференцированных клеток.





**Рис. 4.** Суставной хрящ КС с элементами адаптивной перестройки и формированием изогенных групп хондроцитов в глубокой зоне при посттравматическом (А), эндокринном (В) и воспалительном (С) фенотипах ОА. Основная группа

**Fig. 4.** Knee articular cartilage with adaptive structural modification components and the development of isogenic groups of chondrocytes in the deep zone in patients with post-traumatic (A), endocrine (B) and inflammatory (C) OA phenotypes. The study group

Морфометрический анализ показал, что плотность изогенных групп хондроцитов в глубокой зоне хряща бедренной кости в подгруппах пациентов, принимавших ХС до ТЭКС, с учетом фенотипа составила в ряду по увеличению значения показателя: при посттравматическом фенотипе —  $1579 \pm 46,5$  единиц/мм<sup>2</sup> (ОГ/КГ:  $p=0,0002$ ), при эндокринном фенотипе —  $1787 \pm 38,6$  единиц/мм<sup>2</sup> (ОГ/КГ:  $p=0,0001$ ), при воспалительном фенотипе —  $1888 \pm 37,3$  единиц/мм<sup>2</sup> (ОГ/КГ:  $p=0,0001$ ), что в каждой из подгрупп пациентов было достоверно выше, чем в подгруппах пациентов, принимавших НПВП до ТЭКС, где с учетом фенотипа плотность составила в ряду увеличения показателя: при посттравматическом фенотипе —  $1154 \pm 42,4$  единиц/мм<sup>2</sup>, при эндокринном фенотипе —  $1295 \pm 9,3$  единиц/мм<sup>2</sup>, при воспалительном фенотипе —  $1492 \pm 15,4$  единиц/мм<sup>2</sup>.

Прием курса Хондрогарда до выполнения ТЭКС способствовал уменьшению выраженности морфологических проявлений синовита при ОА КС со снижением интенсивности этого процесса в ряду: воспалительный фенотип (GSS  $2,5 \pm 0,5$  балла; ОГ/КГ:  $p=0,0001$ ) — эндокринный фенотип (GSS  $1,5 \pm 0,5$  балла; ОГ/КГ:  $p=0,0001$ ) — посттравматический фенотип (GSS  $1,4 \pm 0,5$  балла; ОГ/КГ:  $p=0,0001$ ), что в каждой из подгрупп пациентов было достоверно ниже, чем в подгруппах пациентов КГ.

При сравнительном полуколичественном анализе морфологии СХ пациентов с воспалительным, посттравматическим и эндокринным фенотипами ОА КС в КГ выявлена выраженная структурно-функциональная трансформация СХ (табл. 1): существенные различия между подгруппами пациентов отмечены по шкале Mankin — наихудшие показатели состояния хряща констатировали при посттравматическом фенотипе, наилучшие — при эндокринном фенотипе. Согласно оценке СХ с помощью шкалы OARSI минимальные значения были получены при эндокринном фенотипе. Статистически значимые различия между подгруппами посттравматического и воспалительного фенотипа отсутствовали.

Прием Хондрогарда за 2 мес. до ТЭКС сопровождался значимым снижением баллов по шкале Mankin у пациентов всех фенотипов ОА КС с наименьшим количеством баллов у пациентов с воспалительным фенотипом, а также существенным снижением баллов по шкале OARSI у пациентов всех фенотипов с наименьшим уровнем баллов у пациентов с эндокринным фенотипом (см. табл. 1).

При включении в исследование (визит 0) статистически значимых различий ни по одному из лабораторных показателей в КГ и ОГ выявлено не было (табл. 2). Однако установлены существенные различия по показателям биомаркеров костного метаболизма, метаболизма в хряще-

**Таблица 1.** Результаты морфологического исследования ткани суставного хряща у пациентов с воспалительным, посттравматическим и эндокринным фенотипами ОА КС в основной и контрольной группах (Ме (Q1; Q3))

**Table 1.** The results of morphological assessment of articular cartilage tissue in in patients with knee OA inflammatory, post-traumatic and endocrine phenotypes in the study and control groups (Me (Q1; Q3))

Шкала / Scale	Фенотип / Phenotype			p (U-критерий Манна — Уитни) p (U-Mann-Whitney criterion)
	воспалительный inflammatory (1)	посттравматический post-traumatic (2)	эндокринный endocrine (3)	
<b>Контрольная группа / Control group (n=35)</b>				
Mankin, баллы / score	10,8 (10,5; 11,1)	12,6 (12,2; 12,9)	10,2 (9,9; 10,5)	$p_{1-2} < 0,001$ ; $p_{1-3} = 0,01$ ; $p_{2-3} < 0,001$
OARSI, степень / grade	3,2 (2,9; 3,5)	3,4 (3,2; 3,6)	2,6 (2,4; 2,8)	$p_{1-2} = 0,44$ ; $p_{1-3} = 0,002$ ; $p_{2-3} < 0,001$
<b>Основная группа / Study group (n=32)</b>				
Mankin, баллы / score	7,9 (7,7; 8,2), $p < 0,001^*$	10,5 (10,3; 10,9), $p < 0,001$	9,7 (9,5; 9,9), $p = 0,01$	$p_{1-2} < 0,001$ ; $p_{1-3} < 0,001$ ; $p_{2-3} = 0,0001$
OARSI, степень / grade	2,4 (2,2; 2,6), $p = 0,0001^*$	2,6 (2,4; 2,8), $p < 0,001$	2,2 (2,0; 2,3), $p = 0,005$	$p_{1-2} = 0,11$ ; $p_{1-3} = 0,18$ ; $p_{2-3} = 0,005$

**Примечание.** \* — статистическая значимость различий по сравнению с соответствующим показателем КГ (U-критерий Манна — Уитни).

**Note.** \* — statistical significance of the differences as compared to the relevant indicator in the CG (U-Mann-Whitney criterion).



**Таблица 2.** Сравнительный анализ результатов исследования биомаркеров в крови у пациентов основной и контрольной групп в зависимости от фенотипа до и после операции (Me (Q1; Q3))  
**Table 2.** Comparative analysis of the measurements of blood biomarkers in patients of the study and control groups by phenotype: before and after surgery (Me (Q1; Q3))

Визит Visit	Контрольная группа / Control group				Основная группа / Study group			
	воспалительный фенотип inflammatory phenotype (1)	посттравматический фенотип post-traumatic phenotype (2)	эндокринный фенотип endocrine phenotype (3)	<i>p</i> (U-критерий Манна – Уитни) <i>p</i> (U-Mann-Whitney criterion)	воспалительный фенотип inflammatory phenotype (1)	посттравматический фенотип post-traumatic phenotype (2)	эндокринный фенотип endocrine phenotype (3)	<i>p</i> (U-критерий Манна – Уитни) <i>p</i> (U-Mann-Whitney criterion)
<b>ГК, нг/мл / Hyaluronic acid, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	72,5 (71,7; 74)	67 (65; 68,25)	68 (67; 69)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,06$	72,5 (71,75;74) ** $p=0,29$	67 (66; 67) ** $p=0,97$	68,5 (68; 69) ** $p=0,62$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,002$
Визит 1 Visit 1	70 (69; 71) * $p<0,001$	62 (60; 64,5) * $p=0,001$	62 (61; 64) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,64$	70 (69; 71) * $p<0,001$ ** $p=0,13$	58 (57; 58) * $p=0,0005$ ** $p=0,0002$	57,5 (57; 58) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,62$
Визит 2 Visit 2	71 (70; 72) * $p<0,001$	63 (62; 64) * $p=0,0001$	62 (61; 62) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,006$	71 (70; 72) * $p<0,001$ ** $p=0,13$	57 (56; 58) * $p=0,0002$ ** $p=0,001$	57 (56; 58) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,69$
<b>СРБ ультрачувствительный, мкг/мл / High-sensitivity C-reactive protein, µg/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	7,7 (7,6; 7,8)	6,5 (6,4; 6,6)	7,4 (7; 7,5)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0002$ $p_{2-3}=0,0001$	7,7 (7,6; 7,7) ** $p=0,32$	6,5 (6,4; 6,6) ** $p=0,88$	7,25 (7; 7,6) ** $p=0,89$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	5 (4,47; 5,1) * $p<0,001$	4,5 (4,4; 4,6) * $p=0,0002$	5,4 (5,2; 5,8) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,11$ $p_{1-3}=0,0007$ $p_{2-3}=0,0001$	2,9 (2,8; 3) * $p<0,001$ ** $p<0,001$	3,4 (3,3; 3,4) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	4 (3,9; 4,1) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 2 Visit 2	5,8 (5,5; 6) * $p<0,001$	4,7 (4,3; 4,8) * $p=0,0002$	4,5 (4,4; 4,6) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,66$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,59$	3,6 (3,5; 3,7) * $p<0,001$ ** $p<0,001$	3,3 (3,3; 3,4) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	2,85 (2,7; 3) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0006$
<b>Адипсин, мкг/мл / Adipsin, µg/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	4 (3,87; 4,02)	3,3 (3,3; 3,4)	4,4 (4,4; 4,5)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$	4 (3,87; 4,02) ** $p=0,43$	3,4 (3,3; 3,4) ** $p=0,71$	4,5 (4,4; 4,6) ** $p=0,32$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	3,6 (3,5; 3,72) * $p<0,001$	3 (3; 3,1) * $p=0,0003$	3,9 (3,8; 4) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$	3,1 (3,0; 3,2) * $p<0,001$ ** $p<0,001$	2,9 (2,8; 2,9) * $p=0,004$ * $p=0,0002$	3 (2,9; 3,1) * $p=0,0001$ * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,03$
Визит 2 Visit 2	3,5 (3,4; 3,52) * $p<0,001$	3,1 (3; 3,2) * $p=0,002$	3,8 (3,7; 3,9) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$	3 (2,8; 3) * $p<0,001$ ** $p<0,001$	2,9 (2,8; 2,9) * $p=0,002$ ** $p=0,0002$	2,9 (2,8; 3) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,23$ $p_{1-3}=0,62$ $p_{2-3}=0,83$
<b>Лептин, нг/мл / Leptin, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	40 (39; 41)	37 (36; 38)	44 (43; 45)	$p_{1-2}=0,0006$ $p_{1-3}=0,0006$ $p_{2-3}=0,0001$	40 (39; 42) ** $p=0,98$	37 (36; 37) ** $p=0,41$	44 (44; 45) ** $p=0,83$	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	36 (36; 37,25) * $p<0,001$	35 (34; 35) * $p=0,0005$	42 (40; 42) * $p=0,0003$	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$	36 (36; 37,25) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	30 (30; 31) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	35 (34; 35) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,0006$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 2 Visit 2	35 (35; 36,25) * $p<0,001$	34 (33; 34) * $p=0,0002$	37 (36; 38) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,0001$	34 (33; 35) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	31 (31; 32) * $p=0,0005$ ** $p=0,07$	33 (32; 33) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,12$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,007$
<b>PIIАНР, мкг/мл / N-terminal propeptide of collagen IIα, µg/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	3,85 (3,77; 4)	4,2 (4,2; 4,3)	4 (3,9; 4)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,14$ $p_{2-3}=0,0001$	3,9 (3,8; 3,9) ** $p=0,77$	4,2 (4,2; 4,2) ** $p=0,49$	3,9 (3,8; 3,9) ** $p=0,46$	$p_{1-2}=0,0002$ $p_{1-3}=0,46$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	3,85 (3,67; 3,9) * $p=0,12$	4,1 (4; 4,2) * $p=0,02$	3,9 (3,8; 3,9) * $p=0,03$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,38$ $p_{2-3}=0,0002$	3,4 (3,3; 3,4) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	3,2 (3,1; 3,3) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	3,4 (3,3; 3,5) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}=0,72$ $p_{2-3}=0,006$
Визит 2 Visit 2	3,7 (3,57; 3,72) * $p=0,001$	4,1 (4,1; 4,1) * $p=0,01$	3,8 (3,7; 3,8) * $p=0,0005$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,08$ $p_{2-3}=0,0001$	3,4 (3,3; 3,5) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	3,2 (3,1; 3,3) * $p=0,0002$ ** $p=0,76$	3,4 (3,4; 3,5) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,77$ $p_{2-3}=0,0006$

Продолжение таблицы 2

Table 2 (continued)

Визит Visit	Контрольная группа / Control group				Основная группа / Study group			
	воспалительный фенотип inflammatory phenotype (1)	посттравматический фенотип post-traumatic phenotype (2)	эндокринный фенотип endocrine phenotype (3)	$p$ (U-критерий Манна – Уитни) $p$ (U-Mann-Whitney criterion)	воспалительный фенотип inflammatory phenotype (1)	посттравматический фенотип post-traumatic phenotype (2)	эндокринный фенотип endocrine phenotype (3)	$p$ (U-критерий Манна – Уитни) $p$ (U-Mann-Whitney criterion)
<b>СТХ-1, нг/мл / C-terminal telopeptide of collagen type I, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	0,58 (0,57; 0,58)	0,61 (0,61; 0,62)	0,58 (0,58; 0,59)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,11$ $p_{2-3}=0,0001$	0,58 (0,57; 0,58) ** $p=0,86$	0,61 (0,6; 0,61) ** $p=0,26$	0,59 (0,58; 0,59) ** $p=0,55$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,08$ $p_{2-3}=0,0003$
Визит 1 Visit 1	0,57 (0,56; 0,58) * $p=0,02$	0,6 (0,59; 0,6) * $p=0,004$	0,56 (0,55; 0,56) 3,9/0,0001	$p_{1-2}=0,0003$ $p_{1-3}=0,13$ $p_{2-3}=0,0001$	0,54 (0,53; 0,54) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	0,52 (0,51; 0,53) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	0,53 (0,52; 0,54) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0009$ $p_{1-3}=0,11$ $p_{2-3}=0,01$
Визит 2 Visit 2	0,55 (0,55; 0,56) 4,1/0,0001	0,6 (0,59; 0,6) * $p=0,004$	0,56 (0,55; 0,57) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,24$ $p_{2-3}=0,0001$	0,54 (0,53; 0,54) * $p=0,002$ ** $p=0,0001$	0,52 (0,51; 0,53) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	0,53 (0,52; 0,53) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,006$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,14$
<b>Остеокальцин, нг/мл / Osteocalcin, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	3,0 (3; 3,1)	2,3 (2,2; 2,3)	2,4 (2,3; 2,5)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,008$	3,1 (3; 3,1) ** $p=0,27$	2,3 (2,2; 2,3) ** $p=0,82$	2,4 (2,4; 2,5) ** $p=0,44$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,002$
Визит 1 Visit 1	3,4 (3,3; 3,5) * $p=0,0001$	2,6 (2,5; 2,8) * $p=0,0003$	2,9 (2,8; 3) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0006$	4,2 (4; 4,3) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	4,2 (4,1; 4,3) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	3,6 (3,5; 3,7) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,72$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0002$
Визит 2 Visit 2	3,4 (3,3; 3,4) * $p=0,0001$	2,7 (2,6; 2,7) * $p=0,0002$	2,9 (2,8; 3) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,0001$	4,2 (4,1; 4,3) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	4,1 (4,1; 4,2) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	3,5 (3,4; 3,6) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,97$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
<b>ММП-3, нг/мл / Matrix metalloproteinase 3, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	39 (39; 40)	47 (46; 48)	37 (37; 38)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0004$ $p_{2-3}=0,0001$	40 (39; 40) ** $p=0,88$	46 (46; 47) ** $p=0,23$	38 (37; 38) ** $p=0,13$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	38 (38; 39) * $p=0,02$	45 (45; 46) 2,57/0,01	35 (35; 36) * $p=0,003$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,11$	34 (33; 34) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	33 (32; 34) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	35 (34; 35) * $p=0,03$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,23$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,01$
Визит 2 Visit 2	38 (37; 38) * $p=0,0004$	45 (45; 45) * $p=0,004$	35 (34; 35) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$	34 (33,5; 35) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	29 (28; 30) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	33,5 (33; 34) * $p=0,01$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,29$ $p_{2-3}=0,0001$
<b>ММП-13, нг/мл / Matrix metalloproteinase 13, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	0,8 (0,8; 0,9)	1,2 (1; 1,2)	1,1 (1; 1,1)	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0003$ $p_{2-3}=0,03$	0,8 (0,8; 0,9) ** $p=0,10$	1,2 (1,1; 1,2) ** $p=0,94$	1 (0,9; 1,1) ** $p=0,93$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	0,8 (0,77; 0,82) * $p=0,11$	1 (0,9; 1,1) * $p=0,03$	1 (0,9; 1) * $p=0,09$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,0002$ $p_{2-3}=0,11$	0,7 (0,6; 0,7) * $p=0,003$ ** $p=0,001$	0,8 (0,7; 0,9) * $p=0,0003$ ** $p=0,0002$	0,8 (0,8; 0,9) * $p=0,001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,09$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,2$
Визит 2 Visit 2	0,8 (0,8; 0,9) * $p=0,17$	1 (0,9; 1) * $p=0,002$	0,9 (0,9; 1) * $p=0,03$	$p_{1-2}=0,0004$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,21$	0,7 (0,6; 0,7) * $p=0,001$ ** $p=0,003$	0,8 (0,7; 0,8) * $p=0,0002$ ** $p=0,0002$	0,7 (0,6; 0,8) * $p=0,0003$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,45$ $p_{2-3}=0,11$
<b>СОМР, нг/мл / Cartilage oligomeric matrix protein, ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	874 (862; 890)	878 (867; 885)	810 (793; 848)	$p_{1-2}=0,62$ $p_{1-3}=0,0004$ $p_{2-3}=0,001$	882 (870; 890,5) ** $p=0,93$	874 (868; 884) ** $p=0,96$	822 (804; 831) ** $p=0,27$	$p_{1-2}=0,53$ $p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 1 Visit 1	790 (760; 798) 4,3/0,0001	810 (790; 825) * $p=0,0002$	762 (753; 783) * $p=0,0003$	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,07$ $p_{2-3}=0,004$	712 (694; 722) * $p=0,0001$ ** $p=0,001$	768 (758; 772) * $p=0,0007$ ** $p=0,0002$	714 (702; 720) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,67$ $p_{2-3}=0,0001$
Визит 2 Visit 2	742 (738; 750) * $p=0,0001$	790 (781; 809) * $p=0,0002$	740 (737; 757) * $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,0001$ $p_{1-3}=0,74$ $p_{2-3}=0,0001$	725 (704; 732) * $p=0,003$ ** $p=0,001$	700 (688; 711) * $p=0,0003$ ** $p=0,0002$	717 (705; 721) * $p=0,0001$ ** $p=0,0001$	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,20$ $p_{2-3}=0,09$

Окончание таблицы 2

Table 2 (continued)

Визит Visit	Контрольная группа / Control group				Основная группа / Study group			
	воспалительный фенотип inflammatory phenotype (1)	посттравматический фенотип post-traumatic phenotype (2)	эндокринный фенотип endocrine phenotype (3)	p (U-критерий Манна – Уитни) p (U-Mann-Whitney criterion)	воспалительный фенотип inflammatory phenotype (1)	посттравматический фенотип post-traumatic phenotype (2)	эндокринный фенотип endocrine phenotype (3)	p (U-критерий Манна – Уитни) p (U-Mann-Whitney criterion)
<b>ИЛ-6, пг/мл / Interleukin 6, pg/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	85 (84; 86)	86 (85; 87)	78 (76; 79)	p <sub>1-2</sub> =0,20 p <sub>1-3</sub> =0,0004 p <sub>2-3</sub> =0,001	85 (84; 86) **p=0,45	86 (85; 87) **p=0,79	79 (77; 81) **p=0,29	p <sub>1-2</sub> =0,11 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,0001
Визит 1 Visit 1	80 (80; 82) *p<0,001	76 (75; 77) *p=0,0002	75 (74; 76) *p=0,002	p <sub>1-2</sub> =0,02 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,13	68 (66; 70) *p<0,001 **p<0,001	68 (68; 69) *p=0,0003 **p=0,0002	70 (68; 72) *p=0,0007 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,09 p <sub>1-3</sub> =0,67 p <sub>2-3</sub> =0,0001
Визит 2 Visit 2	82 (81; 82) *p<0,001	71 (70; 73) *p=0,0002	76 (74; 77) *p=0,008	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,0004	64 (62; 65) *p<0,001 **p<0,001	62 (60; 64) *p=0,0003 **p=0,0002	69,5 (68; 71) *p=0,0001 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,03 p <sub>1-3</sub> =0,20 p <sub>2-3</sub> =0,09
<b>ФНО-α, пг/мл / Tumor necrosis factor α, pg/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	141 (139; 144)	130 (127; 133)	134 (133; 135)	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,11	142 (140,5; 143) **p=0,92	130 (127; 131) **p=0,63	133,5 (130; 135) **p=0,71	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,03
Визит 1 Visit 1	140 (138; 141) *p=0,002	126 (125; 128) *p=0,02	115 (112; 118) *p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,00001	118 (115; 121,5) *p<0,001 **p<0,001	110 (107; 112) *p=0,0003 **p=0,0002	107 (105; 110) *p=0,002 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,002 p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,36
Визит 2 Visit 2	137 (135; 140) *p<0,001	114 (112; 115) *p=0,0002	113 (112; 114) *p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,84	124 (121,5; 126) *p<0,001 **p<0,001	100 (97; 102) *p=0,0003 **p=0,0002	107,5 (106; 109) *p=0,0002 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,0001
<b>Склеростин, пмоль/мл / Sclerostin, pmol/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	21,3 (20,9; 21,8)	30,6 (29,4; 31,3)	22,5 (22; 23,5)	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,002 p <sub>2-3</sub> =0,0001	21,1 (20,4; 21,5) **p=0,31	30,8 (29,2; 31,1) **p=0,57	22,3 (21,5; 23) **p=0,46	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,008 p <sub>2-3</sub> =0,0001
Визит 1 Visit 1	20,3 (19,8; 20,6) *p=0,002	26,8 (26,3; 27,3) *p=0,0002	20,7 (20,5; 21,7) *p=0,003	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,003 p <sub>2-3</sub> =0,0001	17,9 (17,2; 18,5) *p=0,0001 **p=0,0001	20,6 (20,2; 21,5) *p=0,0003 **p=0,0002	18,4 (17,9; 19,1) *p=0,0001 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,09 p <sub>2-3</sub> =0,0003
Визит 2 Visit 2	19,9 (19,6; 20,3) *p=0,0001	25,6 (24,4; 25,9) *p=0,0002	19,6 (19,5; 21) *p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,38 p <sub>2-3</sub> =0,0001	17,6 (17,4; 17,8) *p=0,0001 **p=0,0001	17,5 (16,8; 17,8) *p=0,0003 **p=0,0002	18,4 (17,7; 19,6) *p=0,002 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,48 p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,001
<b>25 (ОН)D<sub>3</sub>, нг/мл / ng/ml</b>								
Визит 0 Visit 0	20,1 (19,5; 20,7)	19,8 (19,1; 20,3)	20,4 (19,4; 20,9)	p <sub>1-2</sub> =0,49 p <sub>1-3</sub> =0,41 p <sub>2-3</sub> =0,11	20,4 (19,8; 20,8) **p=0,40	19,2 (18,9; 20,1) **p=0,63	19,9 (19,4; 20,4) **p=0,23	p <sub>1-2</sub> =0,006 p <sub>1-3</sub> =0,25 p <sub>2-3</sub> =0,12
Визит 1 Visit 1	21,3 (20,7; 21,8) *p=0,002	21,6 (20,7; 22,4) *p=0,001	21,5 (21,3; 22,3) *p=0,0008	p <sub>1-2</sub> =0,95 p <sub>1-3</sub> =0,11 p <sub>2-3</sub> =0,47	23,4 (22,8; 23,8) *p=0,0001 **p=0,0001	23,8 (23,3; 24,3) *p=0,0007 **p=0,0002	22,6 (22,1; 23,2) *p=0,01 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,14 p <sub>1-3</sub> =0,28 p <sub>2-3</sub> =0,03
Визит 2 Visit 2	20,6 (20,2; 21,2) *p=0,16	21,8 (21,4; 22,1) *p=0,0002	22,2 (22; 22,7) *p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0004 p <sub>1-3</sub> =0,0001 p <sub>2-3</sub> =0,05	23,2 (22,6; 23,4) *p=0,0001 **p=0,0001	25,9 (25,1; 26,4) *p=0,0003 **p=0,0002	23,7 (23,4; 24,1) *p=0,0001 **p=0,0001	p <sub>1-2</sub> =0,0001 p <sub>1-3</sub> =0,01 p <sub>2-3</sub> =0,0001

Примечание. \* — внутригрупповые различия по сравнению с визитом 0, \*\* — статистическая значимость различий по сравнению с соответствующим показателем КГ.

Note. \* In-group differences compared to visit 0, \*\* — statistical significance of the differences as compared with the relevant indicator in the CG.

вой ткани и коллагена II типа, синовиального и системного воспаления, гормоноподобных соединений в крови в зависимости от клинко-патогенетического фенотипа: у паци-

ентов с воспалительным фенотипом ОА КС имели место самые высокие уровни ГК, СРБ, остеокальцина, ФНО-α и самые низкие уровни ММП-13, склеростина по сравне-



нию с аналогичными показателями у пациентов с посттравматическим и эндокринным фенотипами при более высоких концентрациях адипсина, лептина,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и более низких показателях СТХ-1 при сравнении с аналогичными показателями в условиях посттравматического фенотипа, при более низких концентрациях адипсина, лептина в крови и более высоких показателях ММП-3, СОМР по сравнению с аналогичными показателями в условиях эндокринного фенотипа. Не получено статистически значимых различий по показателям концентрации РИАНР, СТХ-1 в крови пациентов с воспалительным и эндокринным фенотипами, концентрации СОМР при воспалительном и посттравматическом фенотипах, а также по содержанию  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в крови пациентов с воспалительным, посттравматическим фенотипами, с одной стороны, и эндокринным фенотипом — с другой (см. табл. 2).

На визите 1 (при выписке из стационара) регистрировали более выраженное статистически значимое снижение значений всех лабораторных тестов при существенном увеличении уровня остеокальцина и  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в крови пациентов всех фенотипов в ОГ по сравнению с КГ, за исключением концентрации ГК в крови пациентов с воспалительным фенотипом, значения которой не отличались от значений пациентов КГ с воспалительным фенотипом (см. табл. 2).

Через 3 мес. после проведения ТЭКС (визит 2) у пациентов всех фенотипов в ОГ отмечено дальнейшее существенное снижение всех биомаркеров в крови при значимом увеличении уровней остеокальцина и  $25(\text{OH})\text{D}_3$  по сравнению с КГ. Установлено, что на данном сроке наблюдения концентрация ГК у пациентов с воспалительным фенотипом в обеих группах, а также уровни лептина и РИАНР в крови пациентов с посттравматическим фенотипом обеих групп статистически значимо не различались (см. табл. 2).

Полученные результаты лабораторного тестирования крови позволили охарактеризовать на уровне эндотипов 3 клинко-патогенетических фенотипа ОА КС (воспалительный, посттравматический и эндокринный), а также детализировать механизмы противовоспалительного, обезболивающего, метаболического и структурно/болезньмодифицирующего эффектов ХС (препарат Хондрогард®).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных морфологической оценки гистоархитектоники СХ и результатов лабораторного тестирования крови у пациентов с ОА КС III стадии по К–L, перенесших операцию ТЭКС, и ОА контралатерального КС II стадии по К–L с высоким уровнем нагрузки на него в период реабилитации после ТЭКС, позволил охарактеризовать 3 клинко-патогенетических фенотипа ОА КС (воспалительный, посттравматический и эндокринный) с учетом эндотипических особенностей, а также детально представить механизмы противовоспалительного, обезболивающего, метаболического и структурно-модифицирующего эффектов ХС в парентеральной форме (препарат Хондрогард®) и обосновать эффективность и безопасность методов предоперационной фармакотерапии ОА, оказывающей влияние на качество послеоперационного периода.

Результаты морфологического анализа СХ пациентов КГ свидетельствуют об увеличении количества дистрофически измененных хондроцитов (крупные пустоты в клетках, деструкция цитоплазмы, полное разрушение цитоплазмы и ядра клетки, лакунообразные пустоты вокруг клеток,

рыхло расположенный зернистый компонент (протеогликаны), редкие отдельные тонкие коллагеновые фибриллы). Необходимо отметить, что самая высокая степень выраженности деструктивных процессов в СХ с нарушением зональности, дистрофических процессов в хондроцитах и нарушения метаболизма в ЭЦМ отмечена при посттравматическом фенотипе ОА КС.

Известно, что дегенеративный процесс, который мы наблюдали при всех фенотипах ОА, может привести к гипертрофии хондроцитов и их активации с aberrантной экспрессией провоспалительных и катаболических генов [24, 25]. Изменения в фенотипическом состоянии хондроцитов в поверхностной, промежуточной и глубокой зонах СХ при ОА КС сопровождаются нарушением синтеза коллагена II типа, а также коллагенов III, IX, XI и VI типов, регулирующих механотрансдукцию хондроцитов, опосредуя механические свойства перичеллюлярного матрикса [26]. Считают, что потеря коллагена II типа ускоряет гипертрофию хондроцитов через костный морфогенетический белок посредством сигнального пути SMAD1 [27].

Отмеченное выше нарушение структуры ЭЦМ, в КГ в наибольшей степени выраженное при посттравматическом фенотипе ОА, вероятно, отражает изменение метаболической активности и функции протеогликанов, имеющих одну или несколько цепей гликозаминогликанов, представленного агреганом, являющимся самым большим из них, образующим мультимолекулярный комплекс с ГК, где гликозаминогликаны кератан-сульфат и ХС должны присоединяться и стабилизироваться связывающими белками [28]. Этот процесс, вероятно, существенно нарушен при посттравматическом фенотипе ОА.

Обнаруженные нами морфологические признаки хронического экссудативного воспаления высокого уровня в синовиальной оболочке КС пациентов КГ, несмотря на прием НПВП до операции ТЭКС, в наибольшей степени выражены в подгруппе пациентов с воспалительным фенотипом ОА КС. Прием НПВП до операции ТЭКС позволил, вероятно, устранить в ближнесрочной перспективе острую фазу воспаления в клетках суставных тканей, однако не оказывал влияния на долгосрочные процессы, связанные с нарушением гомеостаза клеток суставных тканей, включая фенотипические изменения синовиоцитов и хондроцитов, активацию ферментов, разрушающих матрикс с одновременным дисбалансом экспрессии поверхностных рецепторов к различным цитокинам и ростовым факторам [29].

Прием НПВП до ТЭКС пациентами с эндокринным фенотипом ОА КС сопровождался менее выраженным в сравнении с посттравматическим фенотипом ОА нарушением зонального строения СХ, однако отмечена интенсификация патологических процессов СХ со стороны субхондральной кости (разрушение хряща в области субхондральной кости, отсутствие либо неровные контуры базофильной линии, проникновение сосудов из субхондральной кости), что свидетельствует о необходимости оптимизации предоперационной терапии с включением лекарственных средств, в механизме действия которых присутствует влияние на процессы ремоделирования в субхондральной кости и костный метаболизм, т. е. обладающих структурно/болезньмодифицирующим эффектом. Хроническое экссудативное воспаление средней степени выраженности в синовиальной оболочке КС у этой подгруппы пациентов, сохраняющееся после проведения стандартного предопе-

рационального курса НПВП, доказывает необходимость включения в предоперационную подготовку лекарственных средств, в спектре фармакологических эффектов которых присутствует как противовоспалительный, так и иммуномодулирующий эффект в отношении активности клеток врожденного и приобретенного иммунитета, широко представленных в суставных тканях и играющих ключевую роль в том числе в поддержании хронического экссудативного воспаления в синовиальной оболочке при эндокринном фенотипе ОА КС в неблагоприятных условиях нарушенного функционирования иммуноэндокринных сетевых взаимодействий.

Морфологические проявления механизма действия высокоочищенного ХС в парентеральной форме включали снижение интенсивности экссудативного воспаления и дегенеративной атрофии в синовиальной оболочке, наиболее выраженные в условиях посттравматического фенотипа ОА КС, признаки адаптивной перестройки СХ, наиболее выраженные при воспалительном фенотипе ОА КС: малодифференцированные хондроциты в поверхностном слое, регенераты из малодифференцированных хондробластов в гомогенном матриксе, увеличение плотности изогенных групп хондроцитов и количества хондроцитов с четко визуализируемыми базофильными ядрами, активный синтез гликозаминогликанов.

Морфологические проявления механизма противовоспалительного, обезболивающего, метаболического и структурно-модифицирующего эффектов ХС в парентеральной форме на уровне СХ и синовиальной оболочки и их выраженность в условиях трех клинико-патогенетических фенотипов ОА КС в декомпенсированной форме обусловлены специфической динамикой биомаркеров костного метаболизма, метаболизма хрящевой ткани и коллагена II типа, синовиального и системного воспаления, системных эндокринных нарушений и связанных метаболических изменений в СХ и синовиальной оболочке сустава, механического повреждения суставных тканей в крови.

Обнаруженное нами более выраженное, по сравнению с КГ, снижение уровня таких лабораторных показателей крови, как СРБ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, лептин, адипсин, PIIANP, СТХ-1, ММП-3 и ММП-13, СОМР, склеростин при существенном увеличении уровня остеокальцина и 25(ОН) D<sub>3</sub> в крови пациентов всех фенотипов ОА КС в ОГ свидетельствует об интенсификации следующих молекулярных процессов в клетках суставных тканей: устранение тормозящего влияния склеростина на Wnt/ $\beta$ -катенин-сигнальную систему со снижением концентрации  $\beta$ -катенина в цитоплазме и ядре остеобласта и усилением пролиферации и дифференцировки остеобластов [30], стабилизация процессов костного ремоделирования с предотвращением дестабилизации хрящевой ткани со стороны субхондральной кости (СТХ-1, PIIANP, остеокальцин) [31], увеличение обмена коллагена I типа в костной ткани с активацией механизмов ремоделирования костной ткани у больных ОА в оперированном и контралатеральном КС [32–34], увеличение уровня синтеза коллагена II типа в хряще при ОА контралатерального КС (PIIANP), что соответствует данным других авторов [35], снижение степени системного и локального воспаления (синовит), ограничение дегенерации ЭЦМ и стабилизация уровня катаболических факторов в хрящевой ткани (СРБ, ГК, лептин, адипсин, ФНО- $\alpha$ , ММП-3) с замедлением темпов дегенерации хрящевой ткани в контралатеральном суставе [36–38], ограничение пато-

логического распада коллагена II типа и агрегана в хрящевой ткани контралатерального сустава, а также процессов дегенерации в субхондральной кости в обоих КС (ММП-13) [39, 40], уменьшение выраженности болевого синдрома (ИЛ-6, СОМР) [41]. Выявленность динамики содержания биомаркеров ключевых патологических процессов и регулируемых ими патобиохимических процессов различалась в подгруппах пациентов с разными фенотипами ОА КС, принимавших ХС в парентеральной форме до ТЭКС в предоперационном периоде: наиболее выраженное снижение уровня СРБ, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, СОМР (противовоспалительный и обезболивающий эффекты ХС) отмечено у пациентов с воспалительным фенотипом, уровня адипсина и лептина (противовоспалительный и метаболический эффекты ХС) — у пациентов с эндокринным фенотипом, концентрации ММП-13 — у пациентов с эндокринным и посттравматическим фенотипами (структурно/болезнь-модифицирующий эффект), концентрации склеростина, СТХ-1, PIIANP, ММП-3 при более значимом увеличении уровня остеокальцина (структурно/болезнь-модифицирующий эффект) — у пациентов с посттравматическим фенотипом; различия в увеличении уровня 25(ОН)D<sub>3</sub> (структурно/болезнь-модифицирующий эффект) получены в подгруппах посттравматического и эндокринного фенотипов ОА КС.

Следовательно, высокоочищенный ХС (препарат Хондрогард®), применявшийся в составе предоперационной подготовки к проведению ТЭКС у пациентов с ОА КС, продемонстрировал плеiotропное фармакологическое действие, включавшее противовоспалительный, обезболивающий, метаболический структурно/болезнь-модифицирующий эффекты, выраженность которых отличалась в условиях воспалительного, посттравматического и эндокринного фенотипов ОА КС.

Интересным представляется тот факт, что, несмотря на статистически значимое снижение уровня ГК в крови пациентов с воспалительным фенотипом в КГ и ОГ, отсутствовали статистически значимые различия в показателях ее концентрации в крови в обеих группах на визитах 1 и 2, а также существенные различия в уровнях лептина и PIIANP в крови пациентов с посттравматическим фенотипом в ОГ и КГ через 3 мес. после проведения ТЭКС. Полученные данные требуют проведения дополнительных исследований механизма формирования описанных эффектов ХС в отношении биомолекул — ГК и PIIANP с выполнением предварительного биоинформационного анализа межмолекулярных взаимодействий и их динамики при приеме парентеральной формы ХС (препарат Хондрогард®).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании у пациентов были выявлены различия в интенсификации процессов адаптивной перестройки во всех слоях СХ и выраженности ограничения воспаления в синовиальной оболочке КС, а также явлений дегенерации в области субхондральной кости после двухмесячного дооперационного курса терапии парентеральной формой ХС. Данные различия объясняются наличием у каждого конкретного пациента определенного клинико-патогенетического фенотипа ОА КС декомпенсированной формы (воспалительного, посттравматического, эндокринного) с особенностями исходной патоморфологической перестройки СХ. Лабораторное тестирование при прогрессирующей форме ОА КС продемонстриро-

вало, что применение предоперационного курса терапии парентеральной формой ХС (Хондрогард®) восстанавливает баланс содержания биомаркеров, относящихся к следующим кластерам: костного метаболизма (эффект наиболее выражен при посттравматическом фенотипе), метаболизма в хрящевой ткани и коллагена II типа (эффект наиболее выражен при посттравматическом и эндокринном фенотипах), синовиального и системного воспаления (эффект наиболее выражен при воспалительном фенотипе), механического повреждения (эффект наиболее выражен при посттравматическом фенотипе). Выраженность противовоспалительного, обезболивающего, метаболического и структурно/болезньмодифицирующего эффектов высокоочищенного ХС в парентеральной форме определяется эндотипом ОА, т. е. набором преобладающих биомаркеров (костного метаболизма, метаболизма в хряще и коллагена II типа, синовиального и системного воспаления, механического повреждения или их сочетания) в кластере с высокой экспрессией при конкретном фенотипе ОА. Полученные данные могут служить основанием для разработки персонализированных режимов терапии парентеральной формой ХС ОА разных локализаций, стадии и степени нарушения функции с учетом отнесения пациента к тому или иному фенотипу и эндотипу ОА.

Таким образом, проведенное исследование позволяет рекомендовать применение препарата Хондрогард® курсом 25 инъекций за 2 мес. до проведения ТЭКС с целью улучшения как непосредственных, так и отдаленных функциональных результатов оперативного вмешательства, а также проведение дополнительных исследований механизма действия ХС в отношении биомолекул ГК и ПИАНР. ▲

### Литература / References

- Kloppenborg M., Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(3):242–248. DOI: 10.1016/j.joca.2020.01.002.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- Hunter D.J., March L., Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10264):1711–1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3.
- Buckwalter J.A., Mankin H.J., Grodzinsky A.J. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect*. 2005;54:465–480. PMID: 15952258.
- Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1145–1153. DOI: 10.1016/j.joca.2013.03.018.
- Samuel A.J., Kanimozhi D. Outcome measures used in patient with knee osteoarthritis: With special importance on functional outcome measures. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2019;13(1):52–60. PMID: 30842718.
- Druban J.B., Sittler M.R., Barbe M.F., Balasubramanian E. Is osteoarthritis a heterogeneous disease that can be stratified into subsets? *Clin Rheumatol*. 2010;29(2):123–131. DOI: 10.1007/s10067-009-1301-1.
- Сарвилина И.В., Шавловская О.А., Громова О.А. и др. Современные достижения в фармакотерапии остеоартрита на основе эндо- и фенотипирования. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(3):379–405. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.105. [Sarvilina I.V., Shavlovskaya O.A., Gromova O.A. Modern achievements in pharmacotherapy of osteoarthritis based on endo- and phenotyping. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (3): 379–405 (in Russ.)). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.105.
- Торшин И.Ю., Лила А.М., Загородний Н.В. и др. Разработка верифицированной шкалы риска остеоартрита на основе кросс-секционного исследования клинико-anamnestических параметров и фармакологического анамнеза пациентов. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(1):70–79. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.158. [Torshin I.Yu., Lila A.M., Zagorodniy N.V. et al. Development of a verified osteoarthritis risk scale based on a cross-sectional study of clinical and anamnestic parameters and pharmacological anamnesis of patients. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(1):70–79 (in Russ.)). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.158.
- Korochina K., Chernysheva T., Korochina I. et al. Stratification of knee osteoarthritis: to the problem of phenotypes. *Rheumatology (Bulgaria)*. 2022;30(2):35–50. DOI: 10.35465/30.2.2022.pp28-43.
- Luo Y., Samuels J., Krasnokutsky S. et al. A low cartilage formation and repair endotype predicts radiographic progression of symptomatic knee osteoarthritis. *J Orthop Traumatol*. 2021;22:10. DOI: 10.1186/s10195-021-00572-0.
- Сарвилина И.В., Минасов Т.Б., Лила А.М. и др. Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периоперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов. *РМЖ*. 2022;7:7–16. [Sarvilina I.V., Minasov T.B., Lila A.M. et al. On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty. *RMJ*. 2022;7:7–16 (in Russ.)).
- Mertens M., Singh J. Biomarkers in arthroplasty: a systematic review. *Open Orthop J*. 2011;5:92–105. DOI: 10.2174/1874325001105010092.
- Jordan J., Kraus V. Biomarkers in osteoarthritis: a clinical trials perspective. *Future Rheumatology*. 2006;1(5):587–596. DOI: 10.2217/17460816.1.5.587.
- Henrotin Y. Osteoarthritis in year 2021: biochemical markers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2):237–248. DOI: 10.1016/j.joca.2021.11.001.
- Oo W.M., Little Ch., Duong V., Hunter D.J. The Development of Disease-Modifying Therapies for Osteoarthritis (DMOADs): The Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:2921–2945. DOI: 10.2147/DDDT.S295224.
- Latourte A., Kloppenburg M., Richette P. Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(12):673–688. DOI: 10.1038/s41584-020-00518-6.
- Sabha M., Siaton B.C., Hochberg M.C. Lorecivivint, an intra-articular potential disease-modifying osteoarthritis drug. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(12):1339–1346. DOI: 10.1080/13543784.2020.1842357.
- Ghouri A., Conaghan P.G. Prospects for Therapies in Osteoarthritis. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(3):339–350. DOI: 10.1007/s00223-020-00672-9.
- Krenn V., Morawietz L., Burmester G.R. et al. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology*. 2006;49(4):358–364. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02508.x.
- Mankin H.J. Biochemical and metabolic aspects of osteoarthritis. *Orthop Clin North Am*. 1971;2(1):19–31. PMID: 4940528.
- Kraus V.B., Huebner J.L., DeGroot J., Bendele A. The OARSI histopathology initiative — recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 3(Suppl 3):S35–S52. DOI: 10.1016/j.joca.2010.04.015.
- Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990. [Avtandilov G.G. Medical morphometry. M.: Meditsina; 1990 (in Russ.)).
- Kozhemyakina E., Lassar A., Zelzer E. A pathway to bone: signaling molecules and transcription factors involved in chondrocyte development and maturation. *Development*. 2015;142(5):817–831. DOI: 10.1242/dev.105536.
- Goldring M., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(5):471–478. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
- Graham H.K., Holmes D.F., Watson R.B., Kadler K.E. Identification of collagen fibril fusion during vertebrate tendon morphogenesis. The process relies on unipolar fibrils and is regulated by collagen-proteoglycan interaction. *J Mol Biol*. 2000;295(4):891–902. DOI: 10.1006/jmbi.1999.3384.
- Chengjie L., Wang X., Qiu X. et al. Collagen type II suppresses articular chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis progression by promoting integrin  $\beta$ 1-SMAD1 interaction. *Bone Res*. 2019;7:8. DOI: 10.1038/s41413-019-0046-y.



28. Roughley P. Articular cartilage and changes in arthritis: noncollagenous proteins and proteoglycans in the extracellular matrix of cartilage. *Arthritis Res.* 2001;3(6):342–347. DOI: 10.1186/ar326.
29. Mow V., Guo X. Mechano-electrochemical properties of articular cartilage: their inhomogeneities and anisotropies. *Annu Rev Biomed Eng.* 2002;4:175–209. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.4.110701.120309.
30. Hay E., Bouaziz W., Funck-Brentano T., Cohen-Solal M. Sclerostin and bone aging: a mini-review. *Gerontology.* 2016;62(6):618–623. DOI: 10.1159/000446278.
31. Enikő C., Tímea K., Juliánna A. et al. Correlation of Serum and Synovial Osteocalcin, Osteoprotegerin and Tumor Necrosis Factor-Alpha with the Disease Severity Score in Knee Osteoarthritis. *Acta Medica Marisiensis.* 2014;60(3):102–105. DOI: 10.2478/amma-2014-0021.
32. Hochberg M., Altman R., April K. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):465–474. DOI: 10.1002/acr.21596.
33. McAlindon T., Bannuru R., Sullivan M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363–388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
34. Kadler K. Matrix loading: assembly of extracellular matrix collagen fibrils during embryogenesis. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2004;72(1):1–11. DOI: 10.1002/bdrc.20002.
35. Brody L.T. Knee osteoarthritis: Clinical connections to articular cartilage structure and function. *Phys Ther Sport.* 2015;16(4):301–316. DOI: 10.1016/j.ptsp.2014.12.001.
36. Kiani C., Chen L., Wu Y.J. et al. Structure and function of aggrecan. *Cell Res.* 2002;12(1):19–32. DOI: 10.1038/sj.cr.7290106.
37. Nakagawa Y., Muneta T., Otabe K. et al. Cartilage derived from bone marrow mesenchymal stem cells expresses lubricin in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148777. DOI: 10.1371/journal.pone.0148777.
38. Ulrich-Vinther M., Maloney M.D., Schwarz E.M. et al. Articular cartilage biology. *J Am Acad Orthop Surg.* 2003;11(6):421–430. DOI: 10.5435/00124635-200311000-00006.
39. Melrose J., Fuller E.S., Roughley P.J. et al. Fragmentation of decorin, biglycan, lumican and keratan is elevated in degenerate human meniscus, knee and hip articular cartilages compared with age-matched macroscopically normal and control tissues. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(4):R79. DOI: 10.1186/ar2453.
40. Sadatsuki R., Kaneko H., Kinoshita M. et al. Perlecan is required for the chondrogenic differentiation of synovial mesenchymal cells through regulation of Sox9 gene expression. *J Orthop Res.* 2017;35(4):837–846. DOI: 10.1002/jor.23318.
41. Van Vlijven J.P., Luijsterburg P.A., Verhagen A.P. et al. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(8):809–821. DOI: 10.1016/j.joca.2012.04.008.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Минасов Тимур Булатович** — д.м.н., профессор, профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0003-1916-3830.

**Лила Александр Михайлович** — д.м.н., член-корр. РАН, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-6068-3080.

**Назаренко Антон Герасимович** — д.м.н., профессор РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России; 127299, Россия, г. Москва, ул. Приорова, д. 10; ORCID iD 0000-0003-1314-2887.

**Сарвилина Ирина Владиславовна** — д.м.н., клинический фармаколог, генеральный директор ООО «МЦ «Новомедицина»; 344002, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, д. 74; ORCID iD 0000-0002-5933-5732.

**Загородний Николай Васильевич** — д.м.н., член-корр. РАН, профессор кафедры травматологии и ортопедии, руководитель клиники эндопротезирования суставов ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России; 127299, Россия, г. Москва, ул. Приорова, д. 10; заведующий кафедрой травматологии и ортопедии медицинского факультета ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-6736-9772.  
**Контактная информация:** Сарвилина Ирина Владиславовна, e-mail: isarvilina@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 16.01.2023.**

**Поступила после рецензирования 08.02.2023.**

**Принята в печать 07.03.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Timur B. Minasov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1916-3830.

**Aleksandr M. Lila** — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; Head of the Rheumatology Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6068-3080.

**Anton G. Nazarenko** — Dr. Sc. (Med.), Professor of RAS, Director of N.N. Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics; 10, Priorov str., Moscow, 127299, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1314-2887.

**Irina V. Sarvilina** — Dr. Sc. (Med.), clinical pharmacologist, Director General of LLC Medical Center "Novomeditsina"; 74, Sotsialisticheskaya str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5933-5732.

**Nikolay V. Zagorodny** — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of RAS, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Head of the Arthroplasty Clinic, N.N. Priorov National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics; 10, Priorov str., Moscow, 127299, Russian Federation; Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Medical Faculty, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6736-9772.

**Contact information:** Irina V. Sarvilina, e-mail: isarvilina@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 16.01.2023.**

**Revised 08.02.2023.**

**Accepted 07.03.2023.**

АКТИВНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСТЕОХОНДРОЗА И ОСТЕОАРТРИТА

# ХОНДРОГАРД®



ПОБЕДИТЕЛЬ  
НАЦИОНАЛЬНОЙ  
ПРЕМИИ  
«ТОВАР ГОДА 2022»

В НОМИНАЦИИ  
ВОССТАНОВЛЕНИЕ  
ТКАНЕЙ ХРЯЦА  
СУСТАВОВ,  
российский  
производитель

СПОСОБСТВУЕТ:

УМЕНЬШЕНИЮ  
БОЛИ<sup>1</sup>

СОХРАНЕНИЮ  
ХРЯЦА<sup>1</sup>

УЛУЧШЕНИЮ  
ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ<sup>1</sup>

ХС\* включен в  
клинические  
рекомендации  
МЗ РФ 2021<sup>2,3</sup>, 2020<sup>4,5</sup>



\*ХС-хондроитина сульфат

## ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного  
и внутрисуставного введения  
1 мл № 10, 2 мл № 10, 2 мл № 25

- ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА<sup>2,3,4,5,6</sup>,
- УДОБНАЯ УПАКОВКА № 25 НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Хондрогард®. РУ ЛП-Н [000042]-(РГ-РУ) от 19.03.2020, обновлена 02.12.2022; 2. 2021 Гонартроз [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1); 3. 2021 Коксартроз [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1); 4. 2020 Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/616\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/616_1); 5. 2020 Падения у пациентов пожилого и старческого возраста [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/600\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/600_2); 6. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустьян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 388-399. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066>.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама





DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-137-143

## Эффективность и безопасность иксекизумаба при лечении спондилоартритов в реальной клинической практике

А.Д. Мешков<sup>1</sup>, В.С. Остапенко<sup>1,2</sup>, В.С. Пыхтина<sup>1</sup><sup>1</sup>ОСП РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность иксекизумаба при лечении анкилозирующего спондилита (АС) и псориатического артрита (ПсА) в реальной клинической практике.

**Материал и методы:** проведено ретроспективное исследование, в которое были включены пациенты, страдающие АС и ПсА, получавшие терапию иксекизумабом в период с февраля 2021 г. по апрель 2022 г. Оценка активности заболевания проводилась 1 раз в 3–6 мес. по индексам BASDAI и ASDAS для АС, по индексам DAPSA и PASI для ПсА. В качестве лабораторного маркера активности использовали С-реактивный белок (СРБ).

**Результаты исследования:** проанализированы данные 27 пациентов, из них 10 — с диагнозом АС, 17 — ПсА. У всех пациентов проведена оценка безопасности лечения, данные 9 (АС) и 16 (ПсА) пациентов включены в анализ эффективности терапии. В группе АС (4 мужчины и 5 женщин) медиана возраста на момент начала терапии составила 34 [32; 41,5] года, в группе ПсА (11 мужчин и 6 женщин) — 40 [32,5; 48,5] лет. У всех пациентов отмечалась неэффективность или непереносимость стандартной терапии. Большинство пациентов до лечения иксекизумабом не получало таргетных препаратов, из 27 больных 4 получали генно-инженерные биологические препараты / таргетные синтетические препараты, которые не позволили добиться ремиссии / низкой активности заболевания. В группе АС повышение уровня СРБ выявлено у 7 (77,8%) пациентов, индекс ASDAS соответствовал активному заболеванию у всех больных, активность болезни по индексу BASDAI наблюдалась у 7 (77,8%) пациентов. На фоне лечения отмечена тенденция к уменьшению доли пациентов с высокой активностью заболевания по индексам ASDAS, BASDAI и доли пациентов с повышенным уровнем СРБ, причем для индекса BASDAI показатели были статистически значимы ( $p=0,031$ ).

В группе ПсА повышение уровня СРБ отмечалось у 62,5% пациентов, значения индекса DAPSA соответствовали умеренной или высокой активности у 75,0% больных. В результате лечения уменьшилась доля пациентов с повышенными показателями DAPSA и СРБ, однако динамика не достигла статистической значимости. Побочные эффекты были зарегистрированы у 7,4% пациентов, при этом серьезных побочных эффектов не выявлено.

**Заключение:** согласно полученным нами данным, иксекизумаб продемонстрировал эффективность и безопасность при лечении ПсА и АС в реальной клинической практике.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** иксекизумаб, реальная клиническая практика, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, генно-инженерные биологические препараты.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Мешков А.Д., Остапенко В.С., Пыхтина В.С. Эффективность и безопасность иксекизумаба при лечении спондилоартритов в реальной клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):137–143. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-137-143.

## The efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of spondyloarthritis under the conditions of real clinical practice

A.D. Meshkov<sup>1</sup>, V.S. Ostapenko<sup>1,2</sup>, V.S. Pykhtina<sup>1</sup><sup>1</sup>Autonomous Structural Unit — Russian Gerontology Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to assess the efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of ankylosing spondyloarthritis (AS) and psoriatic arthritis (PA) in real clinical practice.

**Patients and Methods:** this retrospective study included patients with AS and PA who received ixekizumab therapy from February 2021 to April 2022. Disease activity was evaluated every 3–6 months, using BASDAI and ASDAS scores for AS and DAPSA и PASI scores for PA. C-reactive protein (CRP) served as a serologic marker of disease activity.

**Results:** the analysis included the data received for 27 patients, of whom 10 persons had AS and 17 — PA. The safety of treatment was assessed in all patients, and the data of 9 AS and 16 PA patients were included in the analysis of the treatment efficacy. In the AS group (4 males and 5 females), the median age at the therapy initiation was 34 [32; 41.5] years and in the PA group (11 males and 6 females — 40 [32.5; 48.5] years. Failure or intolerance of the standard therapy was reported in all patients. Prior to ixekizumab treatment, most patients did not receive targeted therapies. Of 27 patients, 4 received genetically engineered biological drugs / targeted synthesized drugs which failed to achieve remission / low disease activity. In the AS group, the elevated levels of CRP were revealed in 7 (77.8%) patients, ASDAS demonstrated the presence of disease activity in all patients. According to BASDAI, disease activity was recorded in 7 (77.8%) cases. During



the treatment, there was a downtrend in the percentage of patients with high disease activity as shown by ASDAS and BASDAI scores, as well as in the percentage of patients with elevated levels of CRP, while the BASDAI values were statistically significant ( $p=0.031$ ). In the PA group, elevated CRP levels were reported in 62.5% of patients, and DAPSA scores represented moderate to high activity in 75.0% of patients. As a result of the treatment, there was a decrease in the percentage of patients with higher DAPSA scores and elevated CRP levels, but the changes did not achieve statistical significance. Side effects were reported in 7.4% of patients, but there were no serious adverse events.

**Conclusion:** according to our data ixekizumab has shown efficacy and safety in the treatment of PA and AS in real clinical practice.

**KEYWORDS:** ixekizumab, real clinical practice, psoriatic arthritis, ankylosing spondyloarthritis, genetically engineered biological drugs.

**FOR CITATION:** Meshkov A.D., Ostapenko V.S., Pykhtina V.S. The efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of spondyloarthritis under the conditions of real clinical practice. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(3):137–143 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-137-143.

## ВВЕДЕНИЕ

Анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА) — самые распространенные заболевания из группы спондилоартритов [1], которые могут существенно снижать качество жизни больного и ее продолжительность. В настоящее время продолжают появляться новые препараты или регистрируются новые показания у ранее разработанных лекарств для лечения этой группы заболеваний.

Иксекизумаб, представитель группы ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 17, зарегистрирован в РФ по показаниям псориаза, ПсА и АС в 2019 г., позднее в показания добавлен нерентгенологический спондилоартрит<sup>1</sup>. Имеются особенности терминологии, в соответствии с которыми в Европе хроническое воспалительное заболевание с поражением осевого скелета относят к аксиальному спондилоартриту (аксСпА), который, в свою очередь, включает рентгенологический аксСпА (р-аксСпА), также называемый АС, и нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) [2–4]. Разница между ними заключается в наличии или отсутствии достоверного сакроилиита на обычной рентгенограмме. В соответствии с российской версией модифицированных Нью-Йоркских критериев<sup>2</sup> к АС может быть отнесен как рентгенологический аксСпА (классический АС с рентгенологическими проявлениями), так и нр-аксСпА, который верифицирован при выявлении достоверных МР-признаков аксиального поражения и также называется АС. Тем не менее расхождения в терминологии не меняют сути происходящего процесса.

У пациентов с аксСпА (АС) отмечается хроническая воспалительная боль в спине. Кроме этого, возможны внеаксиальные проявления в виде периферического артрита, энтезита, дактилита, увеита, псориаза или воспалительных заболеваний кишечника [4, 5–7]. Пациенты с р-аксСпА (АС) и персистирующей активностью заболевания (например, индекс BASDAI более 4), а также недостаточным ответом на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или их непереносимостью, нуждаются в лечении генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными препаратами [4]. В настоящее время для лечения акс-СпА используются ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ), ИЛ-17 и ингибиторы янус-киназ.

Иксекизумаб представляет собой высокоаффинное моноклональное антитело, избирательно воздей-

ствующее на ИЛ-17А [8] и продемонстрировавшее эффективность и безопасность в трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях III фазы, два из которых включали пациентов с активным р-аксСпА, не получавших ранее ГИБП (COAST-V) [9, 10] или ранее получавших один или два ингибитора ФНО (COAST-W) [9, 11].

При ПсА главным образом наблюдается воспаление периферических суставов (артрит), пальцев кистей и стоп (дактилит), энтезисов (энтезит), а также может отмечаться воспаление в аксиальных структурах — телах позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленениях (сакроилиит)<sup>3</sup>.

Псориатический артрит выявляется у 19,7% больных псориазом и у 24,6% пациентов с умеренной и высокой тяжестью псориаза [2]. При ПсА воспалительный процесс затрагивает не только скелетно-мышечные структуры (суставы, позвоночник, энтезы), но и кожу, ногти (псориаз), желудочно-кишечный тракт (воспалительные заболевания кишечника) и органы зрения (увеит, иридоциклит).

Терапия ПсА включает применение лекарственных средств, уменьшающих симптомы артрита: НПВП, глюкокортикоидов, вводимых внутрисуставно, синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), таргетных синтетических БПВП (тсБПВП) и ГИБП с различными механизмами действия, в частности иФНО- $\alpha$ , ИЛ 12/23 и 17 [1, 2–4].

Эффективность иксекизумаба при ПсА изучена в программе SPIRIT. SPIRIT-H2H — рандомизированное клиническое исследование (РКИ) III фазы, в котором оценивали эффективность двух схем дозирования иксекизумаба по сравнению с адалимумабом у пациентов со среднетяжелым и рефрактерным ПсА, ранее не получавших ГИБП. Иксекизумаб стал первым препаратом, который продемонстрировал более высокую эффективность при прямом сравнении с адалимумабом в отношении одновременного достижения ACR50 и PASI100 [12].

Несмотря на наличие РКИ, убедительно доказывающих эффективность и безопасность препарата [9, 10, 12, 13], несомненный интерес представляют данные реальной клинической практики. Пациенты, получающие лечение вне рамок клинических исследований, могут представлять собой более разнородную группу (с учетом отсутствия необходимости соответствовать критериям включения), иметь большее количество коморбидных состояний; кроме того, в реальной практике может чаще нарушаться ре-

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талс. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b93c320e-262c-4fe1-9391-58c707c4c01a&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b93c320e-262c-4fe1-9391-58c707c4c01a&t=) (дата обращения: 18.01.2023).

<sup>2</sup> Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева). 2018. (Электронный ресурс.) URL: [https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr\\_175/](https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/) (дата обращения: 18.01.2023).

<sup>3</sup> Клинические рекомендации. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. 2021.

жим введения препарата, что может влиять на его конечную эффективность. При этом сложностью анализа данных из клинической практики является не всегда полный комплект данных, что связано с консультациями различными специалистами и в различных центрах. Также анализ усложняет различная продолжительность терапии больных, однако с учетом достаточно быстрого эффекта препаратов мы сочли возможным включение всех пациентов, получавших лечение 3 мес. и более.

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность иксекизумаба при лечении АС и ПсА в реальной клинической практике.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное наблюдательное исследование были включены пациенты, страдающие АС и ПсА, получавшие терапию иксекизумабом в РГНКЦ с февраля 2021 г. по апрель 2022 г. У 3 пациентов терапия была инициирована в других лечебных учреждениях, в связи с чем данные для анализа оказались неполными. Также критерием включения являлось наличие письменного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Диагноз АС был установлен в соответствии с российской версией модифицированных Нью-Йоркских критериев [14], ПсА — в соответствии с критериями CASPAR<sup>4</sup>. Всем пациентам перед началом биологической терапии и во время лечения проводился скрининг на инфекции и контроль лабораторных показателей в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями<sup>4,5</sup>.

Оценка активности заболевания проводилась 1 раз в 3–6 мес. по индексам BASDAI и ASDAS для АС, по индексам DAPSA и PASI для ПсА. Сохранению активности заболевания соответствовали значения индексов BASDAI  $\geq 4$ , ASDAS  $\geq 1,3$ , PASI  $> 4$  [15, 16]. Уровень СРБ считался повышенным при значениях  $> 5$  мг/л. Для пациентов, у которых инициация терапии проводилась в других учреждениях, показатели получены из предоставленной медицинской документации (при наличии).

Также у всех пациентов проводился лабораторный контроль безопасности и эффективности терапии в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. При контроле безопасности как для АС, так и для ПсА оценивалось, в первую очередь, наличие цитопений, снижение СКФ и повышение активности трансаминаз. В качестве лабораторного маркера активности использовался СРБ, который входит в индекс ASDAS (для АС) и DAPSA (для ПсА). Все использованные исследования, критерии и тесты представлены в российских клинических рекомендациях по лечению АС и ПсА. Объективное обследование включало в себя подсчет количества болезненных и припухших суставов, подсчет индекса PASI при наличии псориаза.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM® SPSS® Statistics version 23.0 (SPSS Inc., США). Проверка на нормальность распределения не проводилась, в связи с чем использовались непараметрические методы статистики. Результаты представлены

как медиана и 25-й и 75-й процентиля (Me [25%; 75%]). Для оценки динамики показателей внутри одной группы на фоне лечения использовали критерии Уилкоксона и  $\chi^2$  МакНемара. Динамику показателя на фоне терапии оценивали по показателю  $\Delta\%$ , который рассчитывали по формуле:  $(n_1 - n_0) / n_1 \times 100\%$ . Статистически значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Характеристика участников.** В анализ включено 27 пациентов, среди них с диагнозом «анкилозирующий спондилит» — 10 человек, с диагнозом «псориатический артрит» — 17 человек. У всех пациентов проведена оценка безопасности лечения, 9 (АС) и 16 (ПсА) пациентов включены в анализ эффективности терапии.

В группе АС (4 мужчины и 5 женщин в возрасте от 29 до 64 лет) медиана возраста на момент начала терапии составила 34 [32; 41,5] года, в группе ПсА (11 мужчин и 6 женщин в возрасте от 19 до 56 лет) — 40 [32,5; 48,5] лет.

У всех пациентов отмечалась неэффективность или непереносимость стандартной терапии. Большинство пациентов до лечения иксекизумабом не получало таргетных препаратов, из 27 больных 4 получали ГИБП/ТСП, которые не позволили добиться ремиссии / низкой активности заболевания: 1 пациент — этанерцепт (ПсА), 1 — апремиласт (ПсА), 1 — натакимаб (ПсА), и у 1 пациента с АС за время лечения болезни оказались неэффективными 5 иФНО, натакимаб и секукинумаб или отмечалось последовательное ускользание их эффекта.

### АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

В анализ эффективности включено 9 из 10 пациентов с АС (1 пациент прекратил лечение после первой инъекции по личным обстоятельствам). В связи с тем, что пациенты были включены в исследование в условиях реальной клинической практики, продолжительность терапии у них была разной — от 3 до 9 мес. (медиана 4,3 [3; 6] мес.): 7 человек получали терапию от 2 до 4 мес., 2 человека — 8 и 9 мес. Принимая во внимание быструю динамику на фоне лечения иксекизумабом (по данным исследований, достоверное улучшение отмечалось уже на 12–16-й неделе [11, 13]), такой период мы сочли допустимым для анализа. Иксекизумаб вводился в соответствии с инструкцией к препарату 80 мг каждые 4 нед.<sup>6</sup>

Данные о динамике показателей BASAI, ASDAS до лечения и на фоне терапии представлены в таблице. Отмечалась выраженная положительная динамика, причем медиана индекса BASDAI и значения СРБ достигли низкой активности и нормальных показателей соответственно. Отмечено снижение ASDAS на 58,1 [69,6; 30,8] %, BASDAI на 71,4 [94,0; 50,6] % и уровня СРБ на 89,3 [92,8; 45,3] %.

В группе АС повышение уровня СРБ отмечалось у 7 (77,8%) из 9 пациентов, индекс ASDAS соответствовал активному заболеванию у всех больных, активность болезни по индексу BASDAI отмечалась у 77,8% пациентов. На фоне лечения отмечена тенденция к уменьшению доли паци-

<sup>4</sup> Клинические рекомендации. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. 2021.

<sup>5</sup> Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (болезнь Бехтерева). 2018. (Электронный ресурс.) URL: [https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr\\_175/](https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_175/) (дата обращения: 18.01.2023).

<sup>6</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талс. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b93c320e-262c-4fe1-9391-58c707c4c01a&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b93c320e-262c-4fe1-9391-58c707c4c01a&t=) (дата обращения: 18.01.2023).

**Таблица.** Динамика показателей активности АС и ПсА**Table.** Changes in the indicators of AS and PA activity over time

Показатель Indicator	До лечения Before treatment	На фоне лечения During treatment	Динамика показателя Indicator changes, Δ%	р
<b>АС / AS (n=9)</b>				
<b>ASDAS, баллы / ASDAS, scores</b>	3,7 [2,8; 3,9]	1,5 [1,1; 1,76]	-58,1 [-69,6; -30,8]	<b>0,008</b>
<b>BASDAI, баллы / BASDAI, scores</b>	4,3 [3,6; 6,2]	1,2 [0,3; 1,9]	-71,4 [-94,0; -50,6]	<b>0,015</b>
<b>СРБ, мг/л / CRP, mg/l</b>	19,0 [5,2; 74,3]	3,2 [1,5; 6,5]	-89,3 [-92,8; -45,3]	<b>0,008</b>
<b>ПсА / PA (n=16)</b>				
<b>DAPSA, баллы / DAPSA, scores</b>	23,0 [13,8; 38,6]	6,7 [3,4; 9,2]	-71,4 [-83,3; -21,2]	<b>0,009</b>
<b>PASI, баллы / PASI, scores</b>	13,2 [0,9; 22,8]	1,8 [0; 5,9]	-78,1 [-95,0; -39,3]	0,068
<b>СРБ, мг/л / CRP, mg/l</b>	6,4 [3,9; 26,8]	4,6 [1,7; 7,8]	-52,4 [-72,4; -18,8]	<b>0,048</b>

ентов с высокой активностью заболевания по индексам ASDAS, BASDAI и доли пациентов с повышенным уровнем СРБ, причем для индекса BASDAI показатели были статистически значимы (рис. 1).

Таким образом, на фоне лечения отмечалось значимое снижение активности АС по показателям СРБ, ASDAS и BASDAI и уменьшение доли пациентов с активностью болезни по индексу BASDAI.

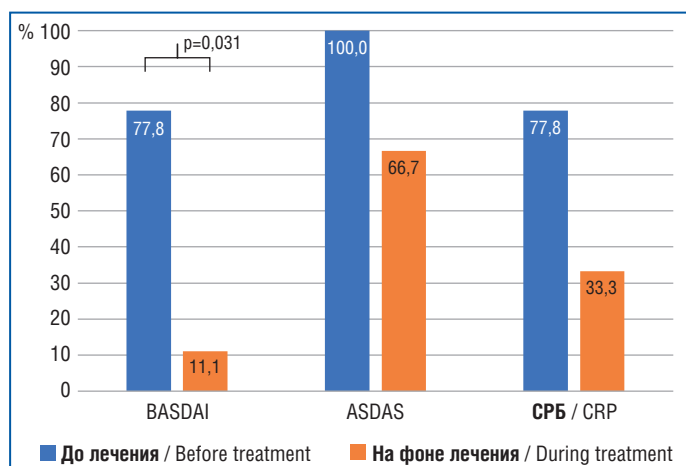
#### ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

В анализ эффективности включено 16 из 17 пациентов с ПсА (не проводился анализ данных 1 пациента в связи с недостаточным периодом наблюдения). Продолжительность терапии варьировала от 3 до 22 мес., медиана составила 3,5 [3; 11,8] мес. У 9 пациентов продолжительность терапии была менее 4 мес., у 6 — 9–14 мес., и 1 пациент получал терапию в течение 22 мес. С учетом достаточно быстрой динамики на фоне лечения иксекизумабом данный период был сочтен допустимым для анализа. Иксекизумаб вводили в соответствии с инструкцией к препарату 160 мг при инициации и далее 80 мг каждые 4 нед.

Данные о динамике показателей DAPSA, PASI и СРБ до лечения и на фоне терапии представлены в таблице. Отмечалась выраженная положительная динамика DAPSA и СРБ, причем медиана значений СРБ достигла нормы. Для индекса PASI не достигнута статистическая значимость в связи с малым числом наблюдений (n=4). В результате лечения отмечено снижение индекса DAPSA на 71,4 [83,3; 21,2] %, уровня СРБ на 52,4 [72,4; 18,8] %.

Повышение уровня СРБ отмечалось у 62,5% пациентов, значения индекса DAPSA соответствовали умеренной или высокой активности у 75,0% больных. DAPSA был повышен не у всех пациентов, так как у части больных (n=4) отмечалась минимальная активность аксиального или суставного процесса при тяжелом поражении кожи, что не учитывается при подсчете данного показателя. Данные о СРБ в динамике представлены у 14 пациентов. В результате лечения уменьшилась доля пациентов с повышенными показателями DAPSA и СРБ, однако динамика не достигла статистической значимости (рис. 2).

Информация об индексе PASI в динамике касалась 4 пациентов. Значения индекса до лечения варьировали от 0 до 48,6 балла. В результате проводимой терапии иксекизумабом значение индекса снизилось в среднем на 78,1 [95,0;

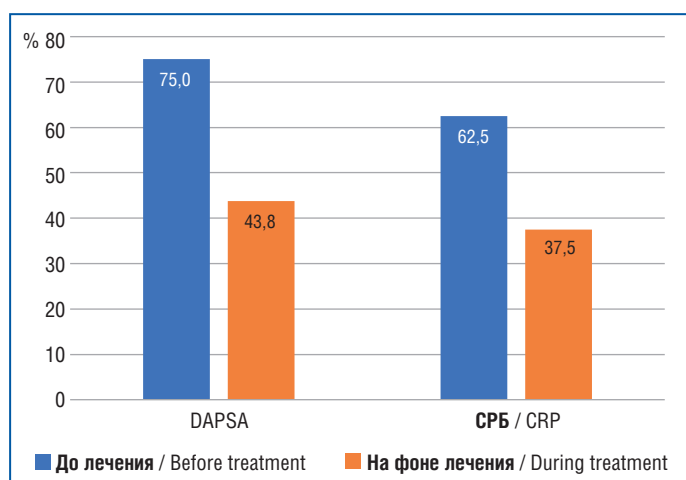


**Рис. 1.** Динамика показателей BASDAI, ASDAS и СРБ на фоне терапии иксекизумабом в группе АС (n=9).

Здесь и на рис. 2 указан % пациентов с активностью заболевания или повышенным уровнем СРБ до лечения и на фоне терапии

**Fig. 1.** Changes in BASDAI, ASDAS scores and CRP levels during ixekizumab treatment in the AS group (n=9).

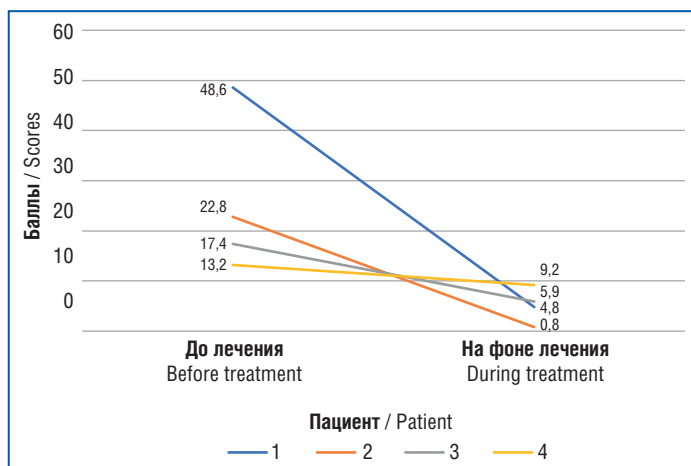
This illustration and Fig. 2, show % of patients with disease activity or elevated CRP levels before and during therapy



**Рис. 2.** Динамика показателей DAPSA и СРБ на фоне терапии иксекизумабом в группе ПсА (n=16)

**Fig. 2.** Changes in DAPSA scores and CRP levels during ixekizumab treatment in the PA group (n=16)





**Рис. 3.** Динамика PASI у пациентов с ПсА на фоне терапии иксекизумабом

**Fig. 3.** Changes in PASI scores in PA patients during ixekizumab treatment

39,3] % ( $p=0,068$ ), однако статистическая значимость достигнута не была. Изменения показателя PASI у 4 больных представлены на рисунке 3.

Таким образом, на фоне лечения отмечалось статистически значимо выраженное снижение активности ПсА по показателям СРБ, DAPSA и тенденция к снижению активности кожного поражения по индексу PASI.

#### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Нежелательные явления отмечены у двух пациентов. У пациентки 22 лет с ПсА развился глубокий фурункул в области правой орбиты, в связи с чем инъекция иксекизумаба была выполнена на 2 нед. позже, после заживления фурункула на фоне антибактериальной терапии; связь с проводимой терапией иксекизумабом не доказана. У мужчины 43 лет, также с ПсА, отмечались однократная гиперемия и отек в области инъекции препарата, причем через 6 мес. терапии. Вероятно, это было связано с недостаточным временем нагревания препарата, эпизод был купирован в/м введением антигистаминных препаратов, в дальнейшем такая реакция не наблюдалась. Смертельных исходов и тяжелых побочных эффектов не было.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Уникальность исследования состоит в самой большой в России когорте пациентов, получающих иксекизумаб в реальной клинической практике. При анализе нашей когорты пациентов получены данные, подтверждающие эффективность и безопасность иксекизумаба в лечении спондилоартритов. При анализе русскоязычной литературы обнаружены отдельные наблюдения эффективности терапии иксекизумабом, публикаций с анализом групп пациентов, получавших данную терапию, не выявлено, что делает представленные данные уникальными.

Полученные результаты, в первую очередь, интересно сопоставить с данными, полученными в регистрационных клинических исследованиях. Сложность сопоставления результатов состоит в смешанной когорте больных (бионаивные и после предшествующей терапии), различной продолжительности терапии, различных критериях оценки активности в РКИ и клинической практике. Таким образом,

данное сопоставление носит условный характер, однако, вероятно, позволяет охарактеризовать ряд отмечавшихся тенденций.

#### АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

С учетом преобладания бионаивных пациентов с АС в нашей группе сопоставление проводилось с данными исследования COAST V [10]. Наиболее приближенной к нашим исходным данным была подгруппа иксекизумаба с режимом введения 1 раз в 4 нед. с оценкой результатов к 16-й неделе.

Среди наших пациентов с АС повышение уровня СРБ отмечалось у 7 (77,8%) больных и у 52 (64%) в COAST-V. Медиана уровня СРБ до лечения в нашем наблюдении составила 19,0 [5,15; 74,30] мг/л, в COAST-V —  $12,2 \pm 13,3$  мг/л. Вероятно, более частое повышение уровня СРБ и более высокие значения показателя в нашей когорте связаны с направлением на терапию ГИБП изначально более тяжелых и прогностически неблагоприятных пациентов, чем в РКИ.

Исходный индекс BASDAI в нашем исследовании до лечения (медиана) составил 4,3 [3,6; 6,2] балла, в COAST-V —  $6,8 \pm 1,3$  балла. В результате проводимой терапии иксекизумабом BASDAI 50 достигли 8 (88,9%) и 34 (42%) пациента в нашем и рандомизированном исследованиях соответственно. Более низкие значения BASDAI, возможно, связаны с тем, что несколько пациентов были направлены на таргетную терапию, в первую очередь, в связи с повышением уровня СРБ, который не учитывается в данном индексе, при умеренном значении BASDAI.

Медиана ASDAS до лечения составила 3,7 [2,8; 3,9] балла, в COAST-V среднее значение составило  $3,7 \pm 0,7$  балла, что позволяет говорить о близких показателях в двух исследованиях. В результате проводимой терапии иксекизумабом индекс в среднем снизился на 58,1 [69,6; 30,8] % ( $p=0,008$ ) в нашем исследовании и на 13,8 [5,2; 22,3] % ( $p=0,0074$ ) в исследовании COAST-V. Ремиссии (ASDAS менее 1,3) в нашем наблюдении достигли 3 (33,33%) пациента, в COAST-V — 13 (16%) пациентов; низкой активности (ASDAS менее 2,1) — 8 (88,9%) и 35 (43%) больных соответственно. Таким образом, можно говорить о более выраженном снижении индекса ASDAS в нашем наблюдении при близких исходных значениях. Неясно, почему в нашей группе отмечалась более выраженная положительная динамика BASDAI и ASDAS. Из возможных вариантов объяснения можно рассматривать более частое включение фенотипа АС с повышенным уровнем СРБ, который может иметь наилучший ответ на иксекизумаб [17].

#### ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

С учетом преобладания бионаивных пациентов с ПсА в нашей группе сопоставление проводилось с данными исследования SPIRIT-P1 [18].

Среди наших пациентов с ПсА повышение уровня СРБ отмечалось у 9 (56,25%) из 16. Медиана уровня СРБ до лечения в нашем наблюдении составила 6,4 [3,9; 26,8] мг/л, среднее значение в SPIRIT-P1 —  $9,8 \pm 13,5$  мг/л.

В нашем наблюдении ключевым индексом активности был DAPSA, при этом в рандомизированных исследованиях использовались отдельные показатели активности (число болезненных суставов, энтезитов и т. п.), в связи с чем сопоставление данного показателя на исходном уровне и оценка динамики невозможны.

Медиана PASI до лечения составила 13,2 [0,9; 22,8] балла, в SPIRIT-P1 среднее значение — 6,5±6,9 балла, что свидетельствует о более выраженном кожном поражении в нашем наблюдении. PASI 75 и PASI 90 достигли 4 (66,7%) из 6 пациентов, PASI 100 — 2 (33,3%) из 6 больных. В SPIRIT-P1 значения составили 71,0, 58,8 и 48,9% соответственно, однако сопоставление результатов в данном случае невозможно в связи с недостаточным количеством наших наблюдений. Тем не менее, учитывая достаточно выраженный кожный псориаз до старта терапии, у пациентов наблюдался хороший клинический ответ кожного поражения на терапию иксекизумабом.

Отдельно необходимо отметить, что в наше исследование была включена пациентка 64 лет с АС. Несмотря на поздний возраст дебюта АС (около 60 лет), наличие болезни сомнений не вызывало в связи с четким соответствием классификационным критериям. С учетом более высоких рисков, которые могут сопровождать использование таргетных препаратов в старших возрастных группах [19], у данной пациентки проводилось особенно тщательное мониторинговое наблюдение безопасности терапии. Тем не менее побочных эффектов терапии отмечено не было. В целом среди всех наблюдавшихся пациентов тяжелых побочных эффектов не отмечалось. При этом, безусловно, к ограничениям исследования необходимо отнести менее продолжительный (по сравнению с регистрационными исследованиями) период наблюдения и существенно меньшую выборку; также необходимо подчеркнуть, что исходная оценка переносимости препарата у части пациентов была невозможна в связи с инициацией терапии в других центрах.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях реальной клинической практики иксекизумаб продемонстрировал эффективность и безопасность при лечении АС и ПсА. Полученные данные не противостоят результатам крупных рандомизированных исследований. К преимуществам наблюдения можно отнести гетерогенность описываемой когорты (в отличие от клинических исследований с четкими критериями набора), в которой у пациентов с различной предшествующей терапией, активностью болезни и широким возрастным диапазоном наблюдается улучшение на фоне лечения иксекизумабом. Малое число пациентов и ограниченная продолжительность наблюдения не позволили в ряде случаев достигнуть статистической значимости динамики и провести сравнительный анализ подгрупп. Тем не менее описываемая когорта является одной из самых больших в России. Для дальнейшего анализа эффективности и безопасности иксекизумаба необходимо увеличение длительности наблюдения за пациентами и объединение с данными других центров.

## Литература

1. Stolwijk C., van Onna M., Boonen A., van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320–1331. DOI: 10.1002/acr.22831.
2. Sieper J., Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4.
3. Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1000–1008. DOI: 10.1002/art.20990.

4. Ward M.M., Deodhar A., Gensler L.S. et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10):1599–1613. DOI: 10.1002/art.41042.
5. Dougados M., Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127–2137. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8.
6. Stolwijk C., van Tubergen A., Castillo-Ortiz J.D., Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):65–73. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203582.
7. Elewaut D., Maticci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1029–1035. DOI: 10.1093/rheumatology/kep146.
8. Liu L., Lu J., Allan B.W. et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res*. 2016;9:39–50. DOI: 10.2147/JIR.S100940.
9. Dougados M., Wei J.C., Landewé R. et al.; COAST-V and COAST-W Study Groups. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*. 2020;79(2):176–185. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216118.
10. Van der Heijde D., Cheng-Chung Wei J., Dougados M. et al.; COAST-V study group. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10163):2441–2451. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9.
11. Deodhar A., Poddubnyy D., Pacheco-Tena C. et al.; COAST-W Study Group. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):599–611. DOI: 10.1002/art.40753.
12. Mease P.J., Smolen J.S., Behrens F. et al.; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;(1):123–131. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215386.
13. Nash P. et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial // *Lancet (London, England)*. *Lancet*, 2017. Vol. 389, № 10086. P. 2317–2327.
14. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Dubinina T.V., Rummyantseva O.A., Смирнов А.В. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):365–367. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1245.
15. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю. и др. Псориазический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;12(2):22–35. DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-22-35.
16. Дубинина Т.В., Гайдук И.З., Годзенко А.А. и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344–350.
17. Marzo-Ortega H., Juanola X., Okano T. et al. POS0926 Normalization of high sensitivity crp versus clinical response to ixekizumab at week 16 in patients with radiographic & non-radiographic axial spondyloarthritis: results from the coast studies. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(Suppl 1):725–726. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2079.
18. Van der Heijde D., Gladman D.D., Kishimoto M. et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol*. 2018;45(3):367–377. DOI: 10.3899/jrheum.170429.
19. Мешков А.Д., Остапенко В.С. Особенности лечения воспалительных ревматических заболеваний у пожилых. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;3(7):319–331. DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-319-331.

## References

1. Stolwijk C., van Onna M., Boonen A., van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1320–1331. DOI: 10.1002/acr.22831.
2. Sieper J., Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390(10089):73–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4.



3. Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1000–1008. DOI: 10.1002/art.20990.
4. Ward M.M., Deodhar A., Gensler L.S. et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1599–1613. DOI: 10.1002/art.41042.
5. Dougados M., Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet.* 2011;377(9783):2127–2137. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8.
6. Stolwijk C., van Tubergen A., Castillo-Ortiz J.D., Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):65–73. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203582.
9. Elewaut D., Maticci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1029–1035. DOI: 10.1093/rheumatology/kep146.
8. Liu L., Lu J., Allan B.W. et al. Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J Inflamm Res.* 2016;9:39–50. DOI: 10.2147/JIR.S100940.
9. Dougados M., Wei J.C., Landewé R. et al.; COAST-V and COAST-W Study Groups. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2):176–185. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216118.
10. Van der Heijde D., Cheng-Chung Wei J., Dougados M. et al.; COAST-V study group. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10163):2441–2451. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9.
11. Deodhar A., Poddubnyy D., Pacheco-Tena C. et al.; COAST-W Study Group. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(4):599–611. DOI: 10.1002/art.40753.
12. Mease P.J., Smolen J.S., Behrens F. et al.; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis.* 2020;(1):123–131. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215386.
13. Nash P. et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial // *Lancet (London, England).* *Lancet.* 2017. Vol. 389, № 10086. P. 2317–2327.
14. Erdes S.F., Bochkova A.G., Dubinina T.V., Rummyantseva O.A., Smirnov A.V. Early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):365–367 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1245.
15. Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L., Loginova E.Yu. et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):22–35 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35.
16. Dubinina T.V., Gaidukova I.Z., Godzenko A.A. et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):344–350 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-344-350.
17. Marzo-Ortega H., Juanola X., Okano T. et al. POS0926 Normalization of high sensitivity crp versus clinical response to ixekizumab at week 16 in patients with radiographic & non-radiographic axial spondyloarthritis: results from the coast studies. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):725–726. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2079.
18. Van der Heijde D., Gladman D.D., Kishimoto M. et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). *J Rheumatol.* 2018;45(3):367–377. DOI: 10.3899/jrheum.170429.
19. Meshkov A.D., Ostapenko V.S. Features of inflammatory rheumatic diseases treatment in older people. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2021;3(7):319–331 (in Russ.). DOI: 10.37586/2686-8636-3-2021-319-331.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Мешков Алексей Дмитриевич** — к.м.н., врач-ревматолог, старший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы ОСП РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; ORCID iD 0000-0002-5187-0108.

**Остапенко Валентина Сергеевна** — к.м.н., врач-гериатр, заведующая отделением гериатрической терапии ОСП РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; доцент кафедры болезней старения РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-1222-3351.

**Пыхтина Валентина Сергеевна** — к.м.н., врач-ревматолог ОСП РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; ORCID iD 0000-0003-0622-1886.

**Контактная информация:** Мешков Алексей Дмитриевич, e-mail: alexeymeshkov@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 25.01.2023.**

**Поступила после рецензирования 17.02.2023.**

**Принята в печать 14.03.2023.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Aleksey D. Meshkov** — C. Sc. (Med.), rheumatologist, senior researcher of the Laboratory of Musculoskeletal System Diseases, Autonomous Structural Unit — Russian Gerontology Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1<sup>st</sup> Leonov str., Moscow, 129226, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5187-0108.

**Valentina S. Ostapenko** — C. Sc. (Med.), geriatrician, Head of the Department of Geriatric Therapy, Autonomous Structural Unit — Russian Gerontology Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1<sup>st</sup> Leonov str., Moscow, 129226, Russian Federation; associate professor of the Department of Aging-Associated Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1222-3351.

**Valentina S. Pykhtina** — C. Sc. (Med.), rheumatologist, Autonomous Structural Unit — Russian Gerontology Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University; 16, 1<sup>st</sup> Leonov str., Moscow, 129226, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0622-1886.

**Contact information:** Aleksey D. Meshkov, e-mail: alexeymeshkov@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 25.01.2023.**

**Revised 17.02.2023.**

**Accepted 14.03.2023.**



DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-144-149

# Современные критерии диагностики основных диспластических фенотипов (синдром Марфана и синдром Черногубова — Элерса — Данло): достаточность и применимость в медицинской практике

И.А. Викторова<sup>1</sup>, Д.С. Иванова<sup>1</sup>, А.М. Полтавцева<sup>1</sup>, Д.Б. Тулкибаева<sup>1</sup>, А.М. Адырбаев<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия<sup>2</sup>БУЗОО «КМХЦ» МЗОО, Омск, Россия

## РЕЗЮМЕ

Синдром Черногубова — Элерса — Данло и синдром Марфана являются одними из наиболее распространенных дифференцированных моногенных синдромов дисплазии соединительной ткани, с которыми могут столкнуться врачи разных специальностей. Для их диагностики были разработаны согласительные критерии, в соответствии с которыми необходимо проведение тщательного углубленного обследования. В статье изложены трудности применения этих критериев в клинической практике, в связи с чем в русскоязычных источниках пациенты с этими синдромами формально исключаются из научных исследований, при этом широко используется термин «недифференцированная дисплазия соединительной ткани». Описаны полисистемные полиорганные диспластические поражения при моногенных синдромах, которые не в полной мере учитываются в современных критериях диагностики. В то же время отмечено, что несвоевременная диагностика моногенных синдромов может стать причиной отсутствия настороженности в отношении состояний, которые могут обусловить осложненное течение физиологических процессов (например, беременность) или даже стать причиной летального исхода. Подчеркивается необходимость разработки технологий интеллектуальной поддержки врачебных решений для более широкой и своевременной диагностики моногенных синдромов, что обеспечит повышение качества оказания медицинской помощи.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром Марфана, синдром Элерса — Данло, дисплазия соединительной ткани, диспластический фенотип, эктазия твердой мозговой оболочки, Гентские критерии, Вильфраншские критерии.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Викторова И.А., Иванова Д.С., Полтавцева А.М. и др. Современные критерии диагностики основных диспластических фенотипов (синдром Марфана и синдром Черногубова — Элерса — Данло): достаточность и применимость в медицинской практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):144–149. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-144-149.

## Modern criteria of diagnosis of the main dysplasia phenotypes (Marfan and Chernogubov-Ehlers-Danlos syndromes): sufficiency and applicability to medical practice

I.A. Viktorova<sup>1</sup>, D.S. Ivanova<sup>1</sup>, A.M. Poltavtseva<sup>1</sup>, D.B. Tulkibaeva<sup>1</sup>, A.M. Adyrbaev<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation<sup>2</sup>Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Omsk Region, Omsk, Russian Federation

## ABSTRACT

Chernogubov-Ehlers-Danlos and Marfan syndromes belong to the most common differentiated monogenic disorders of connective tissue dysplasia, and health care providers of various specialties may deal with such patients. The agreed diagnostic criteria have been devised for these diseases and they should be used for conducting a thorough medical examination. The article refers to some difficulties associated with the application of these criteria to clinical practice. As a result, in Russian-language literature the patients with these syndromes are formally excluded from the research, and in this context a term "non-differentiated connective tissue dysplasia" is commonly used. As noted, multisystem dysplasia disorders with the involvement of different organs that occur in patients with monogenic syndromes are not fully reflected in the modern diagnostic criteria. At the same time a delayed diagnosis of monogenic syndromes may lead to the absence of alert about the conditions that potentially complicate the course of physiological processes (e.g. pregnancy) or even cause lethal outcomes. The authors emphasize the need for developing intellectual technologies to support physician's decisions that are focused on a broader and timely diagnosis of monogenic syndrome as they will help to improve the quality of medical care.

**KEYWORDS:** Marfan syndrome, Chernogubov-Ehlers-Danlos syndrome, dysplasia of connective tissue, dysplasia phenotype, dural ectasia, Ghent criteria, Villefranche criteria.

**FOR CITATION:** Viktorova I.A., Ivanova D.S., Poltavtseva A.M. et al. Modern criteria of diagnosis of the main dysplasia phenotypes (Marfan and Chernogubov-Ehlers-Danlos syndromes): sufficiency and applicability to medical practice. Russian Medical Inquiry. 2023;7(3):144–149 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-144-149.

Термин «дисплазия соединительной ткани» на территории постсоветского пространства так прочно вошел в медицинскую практику, что многие ревматологи, кардиологи, гастроэнтерологи и терапевты не стремятся вери-

фицировать моногенные синдромы, нередко скрывающиеся за привычным обликом пациента-диспластика. По зарубежным и отечественным данным известно, что у таких больных постановке правильного диагноза предшествует от 2 до 15

лет хождения по специалистам, что свидетельствует о неэффективном оказании медицинской помощи [1].

Основные традиционно выделяемые диспластические фенотипы — это марфаноподобный (с долихостеномелией, арахнодактилией) и элерсоподобный (с гипермобильностью суставов, гиперэластичной кожей) нередко перекрещиваются между собой с невозможностью выделения ведущего. Поскольку А.Н. Черногубов первым описал синдром повышенной растяжимости кожи в 1891 г., назвав его генерализованным нарушением соединительной ткани, а позже этот синдром был описан дерматологами Э. Элерсом (1901) и Х.А. Данло (1908), правильнее синдром называть синдромом Черногубова — Элерса — Данло (СЧЭД) [2].

При наличии у пациентов диспластических признаков применение Гентских или Вильфраншских критериев или более современных критериев, разработанных Международным консорциумом в 2017 г., помогает приблизиться к диагностике синдрома Марфана (СМ) и СЧЭД. Тем не менее моногенные синдромы часто упускаются из виду. Об этом свидетельствует количество пациентов под наблюдением в генетических консультациях городов-миллионников. Так, эпидемиологические данные свидетельствуют о распространенности СМ — 1 новорожденный на 10 тыс. [3], а СЧЭД — 1 новорожденный на 5 тыс. [4]. Значит, в городе с миллионом жителей должно стоять на учете как минимум 100 пациентов с СМ и 200 пациентов с СЧЭД. На самом деле эти цифры в 10 раз меньше. Объяснений этому несколько. Во-первых, клиническое применение Гентских критериев для диагностики СМ затруднено в связи с методами обследования для определения системного вовлечения соединительной ткани, в частности для определения протрузии вертлужной впадины и эктазии твердой мозговой оболочки. Клиническое исследование для верификации СЧЭД с использованием критериев, разработанных Международным консорциумом в 2017 г., трудоемко, так как включает 13 типов с многочисленным специфическим набором признаков, каждый из которых необходимо тщательно проверить, что занимает много времени, значительно превышающем время стандартного приема. Во-вторых, молекулярно-генетические исследования, безусловно показанные в этой ситуации, в рутинной медицинской практике для большинства пациентов недоступны из-за высокой стоимости (не входят в оплату системы обязательного медицинского страхования). В-третьих, широкая представленность фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани от маловыраженных до тяжелых форм требует знаний и навыков по верификации ведущих критериев для диагностики моногенных синдромов. Инертность врачей в аспекте распознавания моногенных синдромов также играет определенную роль.

Обращает на себя внимание и тот факт, что даже в научных исследованиях до сих пор используется термин, применимый для первичного контакта врача с пациентом, — «дисплазия соединительной ткани», без расшифровки конкретного вовлечения соединительной ткани даже по групповой принадлежности и тем более верификации моногенного синдрома. Такой подход теряет научную ценность, так как не выявляет особенности генетически детерминированного состояния, реализующегося через конкретный диспластический фенотип. В силу указанных выше причин большая часть моногенных синдромов остается нераспознанной. В то же время пациенты испытывают невероятные трудности до постановки точного диагноза и соответствующего лечения: женщины имеют осложнения

во время беременности и родов, а люди молодого возраста внезапно погибают или становятся инвалидами от разрывов сосудов различных локализаций [4, 5].

С другой стороны, у генетиков с большим клиническим опытом возникают подозрения, что имеющиеся критерии в отношении моногенных синдромов несовершенны, так как не учитывают минимальный набор признаков, необходимых для установления клинического диагноза, в частности для сосудистого подтипа СЧЭД [4]. Таким образом, совершенствование знаний и навыков врачей в этой области и более широкое применение молекулярно-генетического анализа в медицинской практике, особенно в научных изысканиях, даст более точные критерии диспластических фенотипов и моногенных синдромов.

Синдром Черногубова — Элерса — Данло принято считать самым часто встречающимся заболеванием среди всех заболеваний соединительной ткани, которые связаны с нарушениями в генах коллагена. Эти заболевания имеют как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования [6–8]. СМ является более редко встречающимся генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, вызванным патологическими вариантами гена фибриллина 1 (*FBN1*) [9, 10], кодирующего важнейшую структурную часть микрофибрилл эластических волокон — фибриллин [10]. Распространенность СМ колеблется от 17–20 случаев на 100 тыс. человек до 1 случая на 10–15 тыс. человек [9, 11, 12]. Примерно в 27% случаев мутация возникает *de novo*, при этом у больного отсутствует семейный анамнез, и диагноз ставится клинически с использованием Гентских критериев (1996, 2010). Гентские критерии описывают скелетные, сердечно-сосудистые, глазные, легочные, кожные проявления наряду с семейным анамнезом, а также результаты генетического тестирования и используют систему баллов для установления диагноза [3, 10, 12]. В Гентских критериях указывается, что такое проявление СМ, как патология аорты (в частности, аневризма аорты) развивается только с достижением возраста 21 год. Это делает критерии малоприменимыми у более молодых пациентов [9]. Исходя из этого, необходимо более детально изучать другие проявления данного заболевания и понятие «вовлеченность соединительной ткани».

Поскольку суставные проблемы встречаются при СЧЭД и СМ в 100% случаев, пациенты часто обращаются к ревматологам. Дефекты соединительной ткани клинически проявляются у пациентов в виде избыточной подвижности суставов и хронических болевых синдромов в виде полиартралгии или полиартритов [13].

Оба синдрома ассоциируются с многочисленными отклонениями в опорно-двигательном аппарате, включая сколиоз, деформации грудной клетки и стопы. Эти нарушения включены как в системные Гентские критерии, так и в критерии Международного консорциума 2017 г. [8], играют значительную роль в диагностике заболеваний [3]. Отличительные характеристики скелета пациентов как с СМ, так и с некоторыми подтипами СЧЭД включают астеническое телосложение, высокий рост, превышающий верхние границы возрастных норм, высокое дугообразное небо, скученность зубов — это признаки классического «марфановидного фенотипа». А вот лицевые дизморфии — длинное узкое лицо и череп (долихоцефалия) со сглаженными скулами (гипоплазия скуловых костей), ретро- или микрогнатия, глубоко посаженные глаза (энофтальм), скошенные вниз глазные щели — патогномичные признаки систем-

ного вовлечения при СМ. Кроме того, появились описания ушных раковин большого размера, низко посаженных и повернутых кзади, а также патологии височной кости, включающей изменения наружного уха, косточек среднего уха и вестибулярного акведука при СМ [3].

Патогномоничным для СМ и крайне опасным признан дефект твердой мозговой оболочки (*ectasia dura matter*), обычно это прогрессирующее со временем расширение позвоночного канала. Наиболее часто поражается пояснично-крестцовый отдел позвоночника, наиболее распространенными клиническими симптомами являются боль в пояснице, головная боль, слабость и потеря чувствительности конечностей, иногда ректальная боль и боль в области гениталий [14]. При обследовании с помощью КТ и МРТ у 63–92% пациентов с СМ выявляется пояснично-крестцовая эктазия. Доказано, что дуральная эктазия может проявляться постуральными головными болями из-за внутричерепной гипотензии при утечке спинномозговой жидкости и скопления ликвора в области дурального расширения [14].

Современные исследования доказывают высокую распространенность рентгенологических признаков дефекта височной кости среди пациентов с СМ. Наличие аномального сообщения между нестерильными воздушными пространствами височной кости и стерильным субарахноидальным пространством может привести к менингиту, энцефалиту и внутричерепному абсцессу и служит показанием к корректирующей операции. Данный факт указывает на то, что клиницистам необходимо проявлять настороженность к жалобам пациентов с СМ на заложенность в ушах, шум, снижение слуха, постоянную ринорею, а также к жалобам, которые могут указывать на низкое внутричерепное давление, чтобы вовремя предупредить вышеуказанные осложнения [14]. Поражение органа слуха с ослаблением слуха в молодом возрасте также характерно для СЧЭД.

В связи с тем, что соединительная ткань входит в состав всех органов и систем организма, при ее поражении клинические проявления носят разнообразный и, как правило, системный характер [15]. *Офтальмологические проявления* при обоих синдромах включают нарушения аккомодации по типу близорукости и дальнозоркости, гипоплазию радужной оболочки с нарушением ее диафрагмальной функции, увеличение осевой длины глазного яблока, отслоение сетчатки, поражение роговичного слоя, глаукому и раннее развитие катаракты [16]. Эктопия и подвывих хрусталика — патогномоничная патология глаз для СМ, наблюдается примерно у 60% пациентов.

Среди *сердечно-сосудистых проявлений* СМ и СЧЭД основной причиной заболеваемости и смертности до настоящего времени считались поражения сосудов различного калибра, клапанов и их осложнения. Аневризма аорты, регургитация с аортального клапана с последующим расслоением аорты остаются патогномоничными и наиболее опасными для жизни проявлениями СМ. Такое клапанное поражение при СЧЭД и СМ, как пролапс митрального клапана с регургитацией или без нее, считается более «доброкачественным». Однако при прогрессировании митральной регургитации, увеличении левого предсердия и возникновении аритмий или присоединении инфекционного эндокардита эти поражения представляют угрозу для жизни [17–19]. В последнее время клиническими исследованиями доказано, что другие сердечно-сосудистые проблемы являются жизнеугрожающими для пациентов с СМ и другими вариантами дисплазии соеди-

нительной ткани, включая СЧЭД. Сердечная недостаточность, кардиомиопатия, наджелудочковые и желудочковые аритмии стали дополнительными причинами смертей. При этом гипертрофия левых отделов сердца и дисфункция миокарда могут быть как результатом клапанного поражения, так и первичным проявлением заболевания миокарда без клапанной патологии — кардиомиопатии [11, 15, 20, 21].

Эпидемиологическое исследование в Германии подтвердило значительное увеличение числа случаев сердечной недостаточности и кардиомиопатии среди пациентов с СМ [11]. Дисфункция левого желудочка при СМ вызывается множественными факторами, включающими как поражение клапана, так и молекулярные изменения структуры миокарда. Показано, что дилатация левого желудочка и/или сердечная недостаточность в результате регургитации через митральный или аортальный клапан могут не исчезнуть после замены клапана. Это подтверждает необратимые структурные изменения миокарда, связанные не только с гемодинамическими, но и с генетическими молекулярными нарушениями в мышце сердца. Желудочковая тахикардия у пациентов с СМ — еще одна важная проблема, уменьшающая продолжительность жизни. У таких пациентов существует множество факторов, которые предрасполагают к желудочковой аритмии, включая аномальную турбулентность сердечного ритма, дисфункцию левого желудочка при мутации в экзонах 24–32. Беспокойство вызывает утвердительный ответ на вопрос о том, могут ли пароксизмы желудочковой тахикардии привести к внезапной сердечной смерти [11, 20, 21]. Таким образом, остается открытым вопрос, должен ли рутинный мониторинг сердечного ритма входить в стандарт при наблюдении пациентов с СМ и другими диспластическими фенотипами, поскольку не выявленные пароксизмы желудочковой тахикардии могут стать причиной фатального исхода.

Известно, что *заболевания мочевыводящих путей* не входят в критерии диагноза СМ, и в литературе отсутствуют описания хронических симптомов со стороны мочевыводительной системы у этих пациентов, за исключением единичного случая задержки мочи при внешней компрессии эктазией твердой мозговой оболочки [22] и недержания мочи у женщин с СМ в перименопаузе [23]. Тем не менее вторичное по отношению к сосудистым или неврологическим проявлениям возникновение патологии мочевыводящих путей является закономерным. Во Франции были обследованы пациенты с СМ, лечившиеся в нейроурологическом отделении по поводу нарушений мочеиспускания. Авторы описали два разных механизма возникновения данной патологии: 1) ишемический спинальный инсульт, который является осложнением во время расслоения аорты или хирургического вмешательства по поводу расслоения; 2) прогрессирующая дуральная эктазия при прямой компрессии корня крестца [24].

Вовлечение репродуктивной системы (половых органов) и системы мочевыведения характерно не только для СМ, но и для СЧЭД. Так, описаны выпадения половых органов у женщин (пролапс матки), в родах возможны повреждения оболочек плода, разрыв матки. Раннее отхождение околоплодных вод — признак патогномоничный для СЧЭД. В связи с этим разработаны отдельные клинические рекомендации по беременности и родам у пациенток с СМ и СЧЭД.

Классификация СЧЭД появилась в конце 1960-х годов и включала 5 различных подтипов [25]. В 1986 г. на основе фенотипических признаков и моделей наследования разработаны Берлинские критерии, включающие 11 подтипов СЧЭД [1]. Номенклатура СЧЭД претерпела многочисленные



пересмотры [26]. Долгое время в диагностике СЧЭД пользовались популярностью Вильфраншские критерии [27]. В 2017 г. Международным консорциумом создана новая номенклатура СЧЭД, основой которой является деление синдрома на типы в зависимости от мутаций определенных генов, клинических проявлений и патогенетических особенностей [8]. Подход на основе доказанных генетических мутаций исключает значительную часть субъективной интерпретации классификаций, это всегда повышает достоверность диагностических критериев. Кроме того, к созданию номенклатуры были привлечены врачи разного профиля (генетики, ревматологи, кардиологи, пульмонологи, гастроэнтерологи, стоматологи, нефрологи, неврологи, иммунологи), так как СЧЭД имеет в своей основе системный характер поражения соединительной ткани, специфичный для каждого органа и системы [13]. В новой номенклатуре выделены следующие типы СЧЭД по номерам: 1. Классический. 2. Классически-подобный. 3. Клапанно-сердечный. 4. Сосудистый. 5. Гипермобильный. 6. Артрохалазийный. 7. Дерматоспараксисный. 8. Кифосколиотический. 9. Синдром хрупкой роговицы. 10. Спондилодиспластический. 11. Мышечно-контрактурный. 12. Миопатический. 13. Периодонтальный (зубной) [27]. Большую часть (90%) высланных случаев СЧЭД составляют гипермобильный и классический типы [8, 25, 28].

Клинические проявления, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, вздутие живота и нарушение функции кишечника), распространены не только у пациентов с СЧЭД, но и при СМ и других марфаноидных фенотипах в связи с гастро- и трансервоптозом как проявлениями системного спланхноптоза. Показано также, что расстройства взаимодействия кишечника и мозга, например синдром раздраженного кишечника, более распространены у этой категории пациентов и часто сложны для коррекции даже при помощи психотропных препаратов [23]. Учитывая предрасположенность к развитию депрессивных состояний [7], подбор адекватного антидепрессанта может решить проблему функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта.

Симптомы, связанные с поражением респираторного тракта при СЧЭД и СМ, могут быть неспецифическими, включая одышку, кашель, непереносимость физических нагрузок, охриплость голоса, хрипы и стеснение в груди [29]. Дыхательные расстройства при СЧЭД также могут включать астму и атопические симптомы, связанные с дисрегуляцией тучных клеток, поражение гортани [29], дыхательную мышечную слабость, апноэ во сне [30], пневмонию, буллезную болезнь легких и пневмоторакс [31].

Неспецифическими признаками, характерными для всех диспластических фенотипов, признаны астения, плохая переносимость физических нагрузок, расстройства сна. Изменения не только скелета, но и мышц — частые находки у этой категории пациентов: гипотония и гипотрофия мышц спины и живота, грыжевые выпячивания в области передней брюшной стенки, мышечная гипотония кистей рук. Поражение опорно-двигательного аппарата приводит к кифосколиотическому поражению позвоночника, дисфункции височно-нижнечелюстных суставов, пародонтозу и изменениям зубов [18, 30, 31].

Хроническая боль является одним из наиболее частых и изнурительных симптомов для людей с СМ и СЧЭД. Патогенез боли при СЧЭД является многофакторным и до конца не изученным. Люди с СЧЭД страдают не только от ноцицептивной боли, связанной с растяжением связок и травмами

при слабости суставов, но также обычно выявляется гипералгезия и упорная боль с признаками невропатического происхождения. Недавние исследования выявили маловолокнистую невропатию как стандартную особенность, которая может в некоторой степени объяснить широко распространенные невропатические боли у данной категории пациентов [32].

Учитывая многочисленные и постоянные болевые ощущения у пациентов с СМ и СЧЭД, эти синдромы рассматривают как причину «хронического болевого состояния» [32, 33]. С возрастом среди пожилых пациентов бремя хронической боли становится наиболее важным и требует особых подходов к лечению. Боль способствует существенному ухудшению физического и психического здоровья, а также снижению качества жизни, ее следует учитывать и оценивать при постановке диагноза и постоянно контролировать в течение всего периода наблюдения и лечения таких пациентов [32, 33]. При хроническом болевом синдроме широко применяются немедикаментозные методы лечения. Используются как механическое воздействие, так и тепловые, электрические, ультразвуковые методы, иглоукальвание [32]. Изолированное применение препаратов из группы НПВП обеспечивает непродолжительный и непостоянный эффект [33]. Отмечается необходимость комплексного воздействия лекарственных средств и физиотерапевтических методик в большинстве публикаций [34]. Стоит отметить, что пациенты с СМ и СЧЭД в связи с нарушением соединительной ткани кожного покрова могут испытывать трудности при заживлении ран, поэтому хирургические методы лечения для данной группы пациентов должны быть строго обоснованными. Если же оперативное лечение все-таки проводится, следует учитывать репаративные особенности организма в послеоперационном периоде [4, 17].

Таким образом, знание современных критериев диагностики СМ и СЧЭД — основа для выявления этих заболеваний. Современные критерии для СМ (Гентские) [35] и для СЧЭД (Международного консорциума 2017 г.) [8] отличаются большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с предыдущими, однако не охватывают всех поражений различных органов и систем, данные о которых опубликованы к настоящему времени в научной литературе и представлены в этом обзоре. Для упрощения применения сложных диагностических таблиц целесообразно разработать интеллектуальную технологию поддержки врачебных решений, которая необходима для установления клинических диагнозов СМ и СЧЭД. Более широкое использование молекулярно-генетических методов как в научных исследованиях, так и в рутинной медицинской практике, несомненно, увеличит число случаев своевременной диагностики моногенных синдромов. Применение современных знаний об органических поражениях, а также подходов к их ведению улучшит качество оказания помощи данной категории пациентов.

### Литература

1. McGillis L., Mittal N., Santa Mina D. et al. Utilization of the 2017 diagnostic criteria for hEDS by the Toronto GoodHope Ehlers-Danlos syndrome clinic: A retrospective review. *Am J Med Genet Part A*. 2020;182(3):484–492. DOI: 10.1002/ajmg.a.61459.
2. Румянцев А.Г., Масчан А.А., ред. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Элерса — Данло. М.: ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева». 2014.
3. Викторова И.А., Иванова Д.С., Коншу Н.В., Гришечкина И.А. Скелетопатии при синдроме Марфана. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(1):17–20. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006.
4. Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Данцев И.С. и др. Сосудистый тип синдрома Элерса — Данло — редкое моногенное заболевание соединительной

- ткани. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(6):84–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-84-90.
5. Викторова И.А., Викторов С.И. Ретроспективное клинико-анатомическое исследование случая внезапной смерти мужчины с марфаноподобным фенотипом. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008;3:36–39.
  6. Николаева Е.А., Семьякина А.Н. Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса — Данло, трудности идентификации типов заболевания и подходы к патогенетическому лечению. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(1):22–30. DOI: 10.21508/10274065-2021-66-1-22-30.
  7. Троицкая Л.А., Суркова К.Л., Семьякина А.Н. и др. Эмоционально-личностные особенности подростков с синдромом Элерса — Данло. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(2):101–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-101-104.
  8. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552.
  9. Roman M.J., Devereux R.B., Preiss L.R. et al. Associations of Age and Sex with Marfan Phenotype. *The National Heart, Lung, and Blood Institute Gen TAC (Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions) Registry. Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001647. DOI: 10.1161/circgenetics.116.001647.
  10. Yuduo Wu, Hairui Sun, Jianbin Wang et al. Marfan syndrome: whole-exome sequencing reveals de novo mutations, second gene and genotype–phenotype correlations in the Chinese population. *Biosci Rep.* 2020;40(12):BSR20203356. DOI: 10.1042/BSR20203356.
  11. Andersen N.H., Groth K.A., Berglund A. et al. Non-aortic cardiovascular disease in Marfan syndrome: a nationwide epidemiological study. *Clin Res Cardiol.* 2021;110:1106–1115. DOI: 10.1007/s00392-021-01858-3.
  12. Finsterer J., Scorza F.A. Fatal, hemorrhagic stroke despite thrombectomy after Tirone-David procedure in Marfan syndrome due to a novel compound heterozygous FBN1 variant. *Brain Hemorrhages.* 2022 (online ahead of print). DOI: 10.1016/j.hebst.2022.01.002.
  13. Трисветова Е.Л. Клинические признаки синдрома Элерса — Данло и элерсopodobного фенотипа. Медицинские новости. 2018;4:58–64.
  14. Uri Chavkin, Adi Brenner-Ullman, Omer Jacob Ungar et al. Prevalence of temporal bone tegmen defects among patients with Marfan syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2019;139(5):421–424. DOI: 10.1080/00016489.2019.1575524.
  15. Borger M.A., Mansour M.C., Levine R.A. Atrial fibrillation and mitral valve prolapse: time to intervene? *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:275–277. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.018.
  16. Vanhonselbrouck E., Consejo A., Coucke P.J. et al. The corneal shape in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(4):405–410. DOI: 10.1111/aos.14636.
  17. Gialdini G., Parikh N.S., Chatterjee A. Rates of spinal cord infarction after repair of aortic aneurysm or dissection. *Stroke.* 2017;48:2073–2077. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017071.
  18. Laganà G., Venza N., Malara A. et al. Obstructive Sleep Apnea, Palatal Morphology, and Aortic Dilatation in Marfan Syndrome Growing Subjects: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(6):3045. DOI: 10.3390/ijerph18063045.
  19. Muiño-Mosquera L., De Wilde H., Devos D. et al. Myocardial disease and ventricular arrhythmia in Marfan syndrome: a prospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:300. DOI: 10.1186/s13023-020-01581-8.
  20. García-Izquierdo E., Moñivas-Palomero V., Forteza A. et al. Left atrial strain in the assessment of diastolic function: providing new insights into primary myocardial dysfunction in Marfan syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021;37:2735–2745. DOI: 10.1007/s10554-021-02247-7.
  21. Rouf R., MacFarlane E.G., Takimoto E. et al. Nonmyocyte ERK1/2 signaling contributes to load-induced cardiomyopathy in Marfan mice. *JCI Insight.* 2017;2:e91588. DOI: 10.1172/jci.insight.91588.
  22. Chan S.S., Chan D.K., Pang S.M. et al. Urinary incontinence should be added to the manifestation in women with Marfan syndrome. *Int Urogynecol J.* 2010;21:583–587. DOI: 10.1007/s00192-009-1078-4.
  23. Hentzen C., Turmel N., Chesnel C. et al. Urinary Disorders and Marfan Syndrome: A Series of 4 Cases. *Urol Int.* 2018;101(3):369–371. DOI: 10.1159/000484696.
  24. Stone J.G., Bergmann L.L., Takamori R., Dono van D.J. Giant pseudomeningocele causing urinary obstruction in a patient with Marfan syndrome. *J Neurosurg Spine.* 2015;23:77–80. DOI: 10.3171/2014.11.SPINE131086.
  25. Feldman E.C.H., Hivick D.P., Slepian P.M. et al. Pain Symptomatology and Management in Pediatric Ehlers–Danlos Syndrome: A Review. *Children (Basel).* 2020;7(9):146. DOI: 10.3390/children7090146.
  26. Chohan K., Mittal N., McGillis L. et al. A review of respiratory manifestations and their management in Ehlers–Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders. *Chron Respir Dis.* 2021;18:14799731211025313. DOI: 10.1177/14799731211025313.
  27. Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса — Данло. *Педиатр.* 2018;9(1):118–125. DOI: 10.17816/PED91118-125.
  28. Борзакова С.Н., Харитонов Л.А., Османов И.М. и др. Синдром Элерса — Данло (Данлоса) с поражением пищеварительного тракта, сердца, почек и других органов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1):183–190. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-183-190.
  29. Mittal N., Mina D.S., McGillis L. et al. The GoodHope Ehlers Danlos Syndrome Clinic: development and implementation of the first interdisciplinary program for multi-system issues in connective tissue disorders at the Toronto General Hospital. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):357. DOI: 10.1186/s13023-021-01962-7.
  30. Reyhler G., Liistro G., Pierard G.E. et al. Inspiratory muscle strength training improves lung function in patients with the hypermobile Ehlers–Danlos syndrome: A randomized controlled trial. *Am J Med Genet A.* 2019;179(3):356–364. DOI: 10.1002/ajmg.a.61016.
  31. Seneviratne S.L., Maitland A., Afrin L. Mast Cell Disorders in Ehlers–Danlos Syndrome (for Non-experts). *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):226–236. DOI: 10.1002/ajmg.c.31555.
  32. Chopra P., Tinkle B., Hamonet C. et al. Pain management in the Ehlers — Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175:212–219. DOI: 10.1002/ajmg.c.31554.
  33. Speed T.J., Mathur V.A., Hand M. et al. Characterization of pain, disability, and psychological burden in Marfan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(2):315–323. DOI: 10.1002/ajmg.a.38051.
  34. Викторова И.А., Иванова Д.С., Кочимов Р.Ш. и др. Подходы к диагностике и ведению пациентов с гипермобильным типом синдрома Элерса — Данло. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(8):498–503. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-498-503.
  35. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised ghent nosology for the marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785.

## References

1. McGillis L., Mittal N., Santa Mina D. et al. Utilization of the 2017 diagnostic criteria for hEDS by the Toronto GoodHope Ehlers–Danlos syndrome clinic: A retrospective review. *Am J Med Genet Part A.* 2020;182(3):484–492. DOI: 10.1002/ajmg.a.61459.
2. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., eds. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Ehlers–Danlos syndrome. M.: Federal State Budgetary Institution "Dmitry Rogachev FGC DGOI" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2014. (in Russ.).
3. Viktorova I.A., Ivanova D.S., Konshu N.V., Grisechekina I.A. Musculoskeletal pathology in patient with Marfan syndrome. *Medical news of North Caucasus.* 2017;12(1):17–20 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006.
4. Semyachkina A.N., Nikolaeva E.A., Dantsev I.S. et al. Vascular Type of Ehlers–Danlos Syndrome — a Rare Monogenic Connective Tissue Disease. *Ros Vestn Perinatoli Pediatr.* 2020;65(6):84–90 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-84-90.
5. Viktorova I.A., Viktorov S.I. Retrospective clinical-anatomical research of the sudden death case of a man with the marfan-like phenotype. *Medical news of north Caucasus.* 2008;3:36–39 (in Russ.).
6. Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N. Geno-phenotypic characteristics of Ehlers–Danlos syndrome: difficulties of disease type identification and approaches to pathogenetic treatment. *Ros Vestn Perinatoli Pediatr.* 2021;66(1):22–30 (in Russ.). DOI: 10.21508/10274065-2021-66-1-22-30.
7. Troitskaya L.A., Surkova K.L., Semyachkina A.N. et al. Emotional and personal characteristics of adolescents with Ehlers–Danlos syndrome. *Ros Vestn Perinatoli Pediatr.* 2021;66(2):101–104 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-101-104.
8. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31552.
9. Roman M.J., Devereux R.B., Preiss L.R. et al. Associations of Age and Sex with Marfan Phenotype. *The National Heart, Lung, and Blood Institute Gen TAC (Genetically Triggered Thoracic Aortic Aneurysms and Cardiovascular Conditions) Registry. Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001647. DOI: 10.1161/circgenetics.116.001647.
10. Yuduo Wu, Hairui Sun, Jianbin Wang et al. Marfan syndrome: whole-exome sequencing reveals de novo mutations, second gene and genotype–phenotype correlations in the Chinese population. *Biosci Rep.* 2020;40(12):BSR20203356. DOI: 10.1042/BSR20203356.
11. Andersen N.H., Groth K.A., Berglund A. et al. Non-aortic cardiovascular disease in Marfan syndrome: a nationwide epidemiological study. *Clin Res Cardiol.* 2021;110:1106–1115. DOI: 10.1007/s00392-021-01858-3.
12. Finsterer J., Scorza F.A. Fatal, hemorrhagic stroke despite thrombectomy after Tirone-David procedure in Marfan syndrome due to a novel compound



- heterozygous FBN1 variant. *Brain Hemorrhages*. 2022 (online ahead of print). DOI: 10.1016/j.hest.2022.01.002.
13. Trisvetova E.L. Clinical features of Ehlers — Danlos syndrome and elusive-like phenotype. *Meditinskije novosti*. 2018;4:58–64 (in Russ.).
  14. Uri Chavkin, Adi Brenner-Ullman, Omer Jacob Ungar et al. Prevalence of temporal bone tegmen defects among patients with Marfan syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2019;139(5):421–424. DOI: 10.1080/00016489.2019.1575524.
  15. Borger M.A., Mansour M.C., Levine R.A. Atrial fibrillation and mitral valve prolapse: time to intervene? *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:275–277. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.018.
  16. Vanhosebrouck E., Consejo A., Coucke P.J. et al. The corneal shape in Marfan syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(4):405–410. DOI: 10.1111/aos.14636.
  17. Gialdini G., Parikh N.S., Chatterjee A. Rates of spinal cord infarction after repair of aortic aneurysm or dissection. *Stroke*. 2017;48:2073–2077. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017071.
  18. Laganà G., Venza N., Malara A. et al. Obstructive Sleep Apnea, Palatal Morphology, and Aortic Dilatation in Marfan Syndrome Growing Subjects: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):3045. DOI: 10.3390/ijerph18063045.
  19. Muñio-Mosquera L., De Wilde H., Devos D. et al. Myocardial disease and ventricular arrhythmia in Marfan syndrome: a prospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:300. DOI: 10.1186/s13023-020-01581-8.
  20. García-Izquierdo E., Moñivas-Palomero V., Forteza A. et al. Left atrial strain in the assessment of diastolic function: providing new insights into primary myocardial dysfunction in Marfan syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37:2735–2745. DOI: 10.1007/s10554-021-02247-7.
  21. Rouf R., MacFarlane E.G., Takimoto E. et al. Nonmyocyte ERK1/2 signaling contributes to load-induced cardiomyopathy in Marfan mice. *JCI Insight* 2017;2:e91588. DOI: 10.1172/jci.insight.91588.
  22. Chan S.S., Chan D.K., Pang S.M. et al. Urinary incontinence should be added to the manifestation in women with Marfan syndrome. *Int Urogynecol J*. 2010;21:583–587. DOI: 10.1007/s00192-009-1078-4.
  23. Hentzen C., Turmel N., Chesnel C. et al. Urinary Disorders and Marfan Syndrome: A Series of 4 Cases. *Urol Int*. 2018;101(3):369–371. DOI: 10.1159/000484696.
  24. Stone J.G., Bergmann L.L., Takamori R., Dono van D.J. Giant pseudomeningocele causing urinary obstruction in a patient with Marfan syndrome. *J Neurosurg Spine*. 2015;23:77–80. DOI: 10.3171/2014.11.SPINE131086.
  25. Feldman E.C.H., Hivick D.P., Slepian P.M. et al. Pain Symptomatology and Management in Pediatric Ehlers-Danlos Syndrome: A Review. *Children (Basel)*. 2020;7(9):146. DOI: 10.3390/chil-dren7090146.
  26. Chohan K., Mittal N., McGillis L. et al. A review of respiratory manifestations and their management in Ehlers-Danlos syndromes and hypermobility spectrum disorders. *Chron Respir Dis*. 2021;18:14799731211025313. DOI: 10.1177/14799731211025313.
  27. Arsentev V.G., Kadurina T.I., Abbakumova L.N. New principles of diagnosis and classification of the Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):118–125 (in Russ.). DOI: 10.17816/PED91118-125.
  28. Borzakova S.N., Kharitonova L.A., Osmanov I.M. et al. Ehlers-Danlos syndrome with damage to the digestive tract, heart, kidneys and other organs. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):183–190 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-183-190.
  29. Mittal N., Mina D.S., McGillis L. et al. The GoodHope Ehlers Danlos Syndrome Clinic: development and implementation of the first interdisciplinary program for multi-system issues in connective tissue disorders at the Toronto General Hospital. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):357. DOI: 10.1186/s13023-021-01962-7.
  30. Reychler G., Liistro G., Pierard G.E. et al. Inspiratory muscle strength training improves lung function in patients with the hypermobile Ehlers-Danlos syndrome: A randomized controlled trial. *Am J Med Genet A*. 2019;179(3):356–364. DOI: 10.1002/ajmg.a.61016.
  31. Seneviratne S.L., Maitland A., Afrin L. Mast Cell Disorders in Ehlers-Danlos Syndrome (for Non-experts). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):226–236. DOI: 10.1002/ajmg.c.31555.
  32. Chopra P., Tinkle B., Hamonet C. et al. Pain management in the Ehlers — Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175:212–219. DOI: 10.1002/ajmg.c.31554.
  33. Speed T.J., Mathur V.A., Hand M. et al. Characterization of pain, disability, and psychological burden in Marfan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017;173(2):315–323. DOI: 10.1002/ajmg.a.38051.
  34. Viktorova I.A., Ivanova D.S., Kochimov R.Sh. et al. Methods for the diagnosis and management of patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(8):498–503 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-498-503.
  35. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C. et al. The revised ghent nosology for the marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Викторова Инна Анатольевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-8728-2722.

**Иванова Дарья Сергеевна** — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0003-3668-1023.

**Полтавцева Анастасия Максимовна** — ординатор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-5342-9279.

**Тулкibaева Динара Барамбаевна** — ординатор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-2881-2524.

**Адырбаев Альберт Муратович** — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; заведующий дневным стационаром БУЗОО «КМХЦ» МЗОО; 644007, Россия, г. Омск, ул. Булатова, д. 105; ORCID iD 0000-0003-1003-8953.

**Контактная информация:** Викторова Инна Анатольевна, e-mail: vic-inna@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 10.02.2023.**

**Поступила после рецензирования 10.03.2023.**

**Принята в печать 31.03.2023.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Inna A. Viktorova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8728-2722.

**Darya S. Ivanova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3668-1023.

**Anastasia M. Poltavtseva** — resident of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5342-9279.

**Dinara B. Tulkibaeva** — resident of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2881-2524.

**Albert M. Adyrbaev** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; Head of the Day Patient Facility, Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Omsk Region; 105, Bulatova str., Omsk, 644007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1003-8953.

**Contact information:** Inna A. Viktorova, e-mail: vic-inna@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 10.02.2023.**

**Revised 10.03.2023.**

**Accepted 31.03.2023.**



DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-150-159

# Кардиоваскулярная и метаболическая коморбидность при ревматических заболеваниях: фокус на гиперурикемию и подагру

А.Р. Бабаева<sup>1</sup>, Е.В. Калинина<sup>1</sup>, М.С. Звоноренко<sup>1</sup>, К.С. Солоденкова<sup>2</sup>, М.А. Осадчук<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Кардиометаболическая коморбидность у лиц с ревматическими заболеваниями (РЗ) определяет риск неблагоприятных исходов. К числу заболеваний, существенно повышающих сердечно-сосудистый риск (ССР), относится подагра. Авторами проведен анализ данных литературы по изучению частоты и спектра сердечно-сосудистых (ССЗ) и метаболических заболеваний, а также доказанных факторов ССР при РЗ, в том числе при подагре. Показано, что повышенный ССР при РЗ обусловлен не только более частым присутствием традиционных факторов ССР у лиц с РЗ, но и целым рядом болезнью-ассоциированных специфических факторов риска. Хроническое системное воспаление, развитие органических повреждений, длительное применение противовоспалительной терапии — все это вносит свой негативный вклад в суммарный ССР. В связи с этим РЗ рассматриваются как важные реклассификаторы ССР и требуют обязательной коррекции факторов риска. В настоящее время разработаны и применяются на практике национальные и международные рекомендации по профилактике ССР у лиц с РЗ. Особое место среди РЗ занимает подагра, для которой характерна частая сердечно-сосудистая коморбидность и снижение фильтрационной функции почек. Исследованиями последних лет показано, что при ведении пациентов с гиперурикемией и подагрой необходимо стойкое достижение целевого уровня мочевой кислоты для профилактики органических повреждений и снижения ССР. Среди рекомендованных терапевтических опций у лиц с кардиоваскулярной и ренальной коморбидностью предпочтение отдается препарату фебуксостат, обладающему высокой уратснижающей активностью и надежной безопасностью.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** коморбидность, ревматические болезни, подагра, сердечно-сосудистый риск, фебуксостат.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С. и др. Кардиоваскулярная и метаболическая коморбидность при ревматических заболеваниях: фокус на гиперурикемию и подагру. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(3):150–159. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-150-159.

## Cardiovascular and metabolic comorbidities associated with rheumatic diseases: focus on hyperuricemia and gout

A.R. Babaeva<sup>1</sup>, E.V. Kalinina<sup>1</sup>, M.S. Zvonorenko<sup>1</sup>, K.S. Solodenkova<sup>2</sup>, M.A. Osadchuk<sup>2</sup><sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with rheumatic diseases (RD) determine the risk of adverse outcomes. Gout is one of the diseases which significantly increase the cardiovascular risk (CVR). The authors present a literature review elucidating the prevalence and spectrum of cardiovascular (CVD) and metabolic diseases, as well as the proven CVR factors in persons with RDs, including gout. As demonstrated, the increased CVR amid RDs is caused not only by a higher prevalence of the traditional CVR factors but is also related to multiple specific disease-associated risk factors. Chronic systemic inflammation, the development of internal organ lesions and the long-term use of anti-inflammatory therapy contribute negatively to the overall CVR. Thus, RDs are considered as important CVR re-classifiers and require a compulsory revision of the risk factors. Currently, the national and international guidelines for the CVR prevention in persons with RD have been developed and used in practice. Among RDs, a special place is held by gout which is characterized by common cardiovascular comorbidities and reduced glomerular filtration rate. The recent studies have demonstrated that in the management of patients with hyperuricemia (HU) and gout it is necessary to achieve a sustained target level of uric acid for preventing adverse effects on the organ systems and reducing CVR. Among the recommended therapeutic options for patients with cardiovascular and renal comorbidities, the preference is given to febuxostat, a urate-lowering drug with high activity and proven safety.

**KEYWORDS:** comorbidities, rheumatic diseases, gout, cardiovascular risk, febuxostat.

**FOR CITATION:** Babaeva A.R., Kalinina E.V., Zvonorenko M.S. et al. Cardiovascular and metabolic comorbidities associated with rheumatic diseases: focus on hyperuricemia and gout. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(3):150–159 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-150-159.

## КОМОРБИДНОСТЬ В РЕВМАТОЛОГИИ: КЛЮЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ

Коморбидность как медико-социальная проблема становится одним из наиболее серьезных вызовов, стоящих перед обществом и системой здравоохранения [1, 2]. В рамках этой проблемы особый интерес представляет сочетание иммуновоспалительных процессов и кардио-васкулярной, а также метаболической патологии. Актуальность проблемы подтверждается клиническими и эпидемиологическими данными, полученными в период пандемии COVID-19, которые продемонстрировали, что вирус-индуцированные иммунопатологические процессы у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию, ассоциируются с манифестацией сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2 типа (СД2), подагры и других ревматических заболеваний (РЗ) [3–5]. Иницируемые различными триггерами иммунные реакции ведут к развитию системного воспаления с нарушением функции эндотелия сосудов, микроциркуляции, коагулопатией. Эти механизмы вносят свой вклад в органические повреждения и метаболические сдвиги, что клинически проявляется неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и декомпенсацией метаболических нарушений. Наряду с этим неблагоприятное влияние на формирование коморбидной патологии оказывает фармакотерапия иммуновоспалительных процессов [6, 7].

Как известно, наиболее частым клиническим вариантом коморбидности является сочетание ССЗ и метаболических расстройств, прежде всего СД2, ожирения и/или метаболического синдрома (МС). В связи с этим СД2, ожирение, МС, а также хроническая болезнь почек (ХБП) рассматриваются как ведущие ассоциированные состояния, определяющие степень ССР [8, 9]. Чрезвычайно важным аспектом проблемы коморбидности и полиморбидности является сочетание хронических воспалительных процессов и сердечно-сосудистой патологии, особенно в контексте современной воспалительной теории атеросклероза, рассматривающей низкоинтенсивное системное воспаление как ключевой механизм атерогенеза [7, 10]. На основании результатов проведенных масштабных исследований было установлено, что хронические воспалительные заболевания ревматической природы, включающие воспалительные поражения суставов (ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит, псориатический артрит (ПсА), системные заболевания соединительной ткани), существенно повышают ССР [6, 7, 11, 12]. Более того, сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти больных ревматологического профиля. По эпидемиологическим данным частота развития ССЗ и их осложнений у больных РА в 2–3,96 раза выше, чем в общей популяции [13–15]. Не менее важной патологией, предрасполагающей к ССЗ, является подагра, распространенность которой в различных странах, в том числе в российской популяции, имеет тенденцию к увеличению [8, 9, 14]. Патогенетическая связь между гиперурикемией (ГУ) и подагрой и риском развития атеросклероза в настоящее время не вызывает сомнений. Как показывают данные отечественных и зарубежных публикаций, ССЗ, прежде всего артериальная гипертензия (АГ), регистрируются более чем у 80% пациентов, а риск развития ишемической болезни сердца возрастает на фоне подагры на 60% [15–19].

Патогенез сосудистых поражений при различных РЗ разнообразен и обусловлен не только прямым повреждением

сосудистой стенки при системных васкулитах или системной красной волчанке (СКВ), но и вкладом иммунного воспаления в нарушение эндотелиальной функции, в накопление окисленных форм липидов в интиме с последующим формированием атеросклеротической бляшки. В связи с локализацией воспаления в соединительной ткани сосудистые поражения в виде васкулитов являются частым проявлением системных РЗ. Однако сердечно-сосудистая патология при системных РЗ — это не только манифестация основного заболевания, но и следствие прогрессирующего атеросклероза [6, 10, 11]. Более высокий ССР у пациентов ревматологического профиля связан и с тем, что у этой категории чаще регистрируются традиционные факторы риска. Что касается специфических или болезнь-ассоциированных факторов риска, то им в последние годы уделяется особое внимание, так как установлено, что целый ряд клинических и фенотипических особенностей заболевания ассоциирован с более высокой частотой кардиоваскулярных событий. В число факторов ССР вполне обоснованно включены противовоспалительные препараты, большую часть которых пациенты принимают в течение всей жизни [6]. Из метаболических нарушений, представляющих особую угрозу в плане ССР, наряду с нарушениями углеводного и липидного обмена ведущую роль играет ГУ, которая рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистых катастроф [15, 16, 19].

В число РЗ, существенно повышающих вероятность развития кардиоваскулярной патологии либо сочетающихся с ней, вполне обоснованно включена подагра. Как известно, ГУ в настоящее время рассматривается как важный предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных событий [15–17]. Масштабные исследования продемонстрировали связь между повышенным уровнем мочевой кислоты (МК) и частотой регистрации традиционных факторов ССР, а также субклиническим поражением органов-мишеней [20]. Наряду с этим установлено, что бессимптомная ГУ способствует прогрессированию ХБП и ССЗ, а у лиц с клинической манифестацией ССЗ и метаболических нарушений уровень МК существенно повышается [21–23].

## ГИПЕРУРИКЕМИЯ ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Работами отечественных и зарубежных авторов показано, что у лиц с РА и другими РЗ повышение уровня МК регистрируется чаще, чем в общей популяции. При этом установлено, что ГУ ассоциирована с повышенным риском кардиоваскулярных событий у этой категории больных [24–26]. При анализе частоты обнаружения ГУ и подагры у 1999 пациентов с РА было показано, что 341 (17%) пациент имел бессимптомную ГУ, а 121 (6,1%) пациент — подагру. При этом обнаружена ассоциация между наличием ГУ и подагры с кардиоваскулярной патологией, а также с сердечно-сосудистой смертностью [27]. Большое внимание уделено роли ГУ и подагры в развитии коморбидной патологии и неблагоприятных исходов при ПсА [28]. Из коморбидных процессов при ПсА наиболее часто имеют место метаболические заболевания и АГ. МС, характеризующийся абдоминальным ожирением, нарушением углеводного и/или липидного обмена и АГ, диагностируется у лиц с псориазом достоверно чаще, чем в общей популяции. Кроме того, показано, что МС чаще сочетается с наличием кожных и суставных проявлений, нежели только суставных.

Связь псориаза с ГУ впервые была продемонстрирована в 1930 г.: у 140 пациентов с кожным псориазом повышение уровня МК было обнаружено в 31% случаев. Последующими исследованиями факт ассоциации ПсА и ГУ был подтвержден, причем частота регистрации ГУ варьировала от 30 до 50%. В более поздних работах приводится меньшая частота — 15%, хотя в одной из последних публикаций отмечено, что у 33,7% пациентов с псориазом регистрируется ГУ [29]. По-видимому, эти различия обусловлены фенотипическими особенностями псориазической болезни, активностью и тяжестью заболевания. Так, есть разница в частоте обнаружения ГУ между группами пациентов с вульгарным псориазом и ПсА: при отсутствии суставных проявлений ГУ выявляется в 6% случаев, тогда как при манифестном ПсА — в 22% случаев.

Псориазический артрит рассматривается как суставное проявление системной псориазической болезни. Как отмечалось выше, наряду с поражением суставов при псориазической болезни имеет место целый ряд метаболических нарушений и ассоциированных состояний: инсулинорезистентность, СД2, ГУ, АГ. МК как конечный продукт нарушения пуринового метаболизма является не только этиологическим субстратом подагры, но и важным фактором риска ССЗ. ГУ — это следствие двух процессов: избыточного поступления экзогенных пуринов и повышенного их образования из эндогенных источников, что имеет место при повреждении тканей различного генеза, апоптозе и некрозе клеток. Нарушения пуринового метаболизма, возникающие при хроническом иммуновоспалительном процессе, являются ключевым механизмом ассоциации ПсА и подагрического артрита [17, 26]. Такая коморбидность нередко встречается в реальной практике и требует рациональной персонифицированной фармакотерапии.

Результаты современных исследований свидетельствуют о том, что ГУ, выявляемая у пациентов с ПсА, сочетается с более тяжелым течением псориазической болезни, с высокой активностью артрита и быстрым прогрессированием процесса. Эта закономерность может быть связана с воспалительным повреждением ядро-содержащих клеток и повышенным образованием пуриновых оснований. Одним из возможных механизмов отмеченной взаимосвязи является влияние ГУ на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. Также играет роль стимулирующий эффект МК в отношении секреции провоспалительных цитокинов и других флогенных медиаторов. Рассматриваемый аспект псориазической болезни имеет важное практическое значение, так как открывает перспективы применения уратснижающей терапии у пациентов с ПсА с целью повышения качества лечения основного заболевания, а не только коморбидной патологии [30, 31].

## СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ССР ПРИ РЗ

В связи с тем, что ССР обусловлен целым рядом факторов риска и ассоциированных состояний, которые часто имеют место у пациентов ревматологического профиля, рабочей группой EULAR были разработаны клинические рекомендации по профилактике ССР при широком спектре РЗ и костно-мышечных заболеваний (КМЗ), опу-

бликованные в 2022 г. [13]. В указанных рекомендациях выдвинуто четыре основополагающих принципа и сформулировано 8 рекомендаций, которые определяют принципиальные позиции по снижению ССР при рассматриваемых РЗ.

Следует отметить, что рекомендации сгруппированы в соответствии со спектром нозологий. Первую группу представляют разнородные по своему механизму РЗ: подагра, системные васкулиты (СВ), системная склеродермия (ССД), миозит/полимиозит (ПМ), смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), синдром/болезнь Шегрена (БШ). Во вторую группу включены СКВ и антифосфолипидный синдром (АФС). Рекомендации даны отдельно для каждой из двух групп, при этом основополагающие принципы распространяются на весь спектр рассматриваемых РЗ и КМЗ.

### Основополагающие принципы ведения пациентов с РЗ и КМЗ в аспекте профилактики ССР (А, В, С, D):

А. Клиницисты должны учитывать повышенный ССР у пациентов с РЗ:

- ◆ подагрой;
- ◆ васкулитом;
- ◆ системным склерозом;
- ◆ миозитом;
- ◆ СЗСТ;
- ◆ БШ;
- ◆ СКВ;
- ◆ АФС.

Снижение активности РЗ снижает ССР.

В. Ревматологи ответственны за оценку ССР и ведение пациентов в сотрудничестве со смежными специалистами (организаторами здравоохранения, терапевтами, кардиологами и др.).

С. Скрининг факторов ССР должен проводиться регулярно у всех пациентов с РЗ. Снижение риска должно быть направлено на строгий контроль традиционных факторов риска (курение, АГ, дислипидемия, СД). Оценку ССР рекомендуется проводить в течение 6 мес. от постановки диагноза РЗ. Мониторинг ССР зависит от индивидуального профиля пациента и степени ССР.

Д. Обучение пациентов, их приверженность модификации образа жизни, рациональному питанию и регулярной физической активности являются важными подходами к ведению пациентов с РЗ.

### Рекомендации по ведению пациентов с подагрой, СВ, ССД, ПМ, СЗСТ, БШ в аспекте снижения ССР:

1. Оценка ССР идентична таковой для общей популяции. Необходим тщательный анализ традиционных факторов риска.
2. При АНЦА-васкулитах традиционные шкалы для оценки КВР недостаточно информативны. Рекомендуется дополнительно использовать модифицированные шкалы (EUVAS-model).
3. Ведение пациентов с АГ соответствует таковому в общей популяции.
4. У пациентов с подагрой диуретики не должны применяться.
5. У пациентов с ССД β-блокаторы не должны применяться.
6. Коррекция липидных нарушений идентична таковой в общей популяции.
7. Стандартное применение дезагрегантов для первичной профилактики ССЗ не рекомендовано. Пока-



зания к применению дезагрегантов не отличаются от таковых для общей популяции.

8. У пациентов с подагрой уровень МК ниже 360 мкмоль/л потенциально снижает риск сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти.
9. У пациентов с подагрой отдельные уратснижающие препараты не имеют преимуществ с позиции их влияния на ССР.
10. У пациентов с АНЦА- васкулитами индукция и поддержание ремиссии будет снижать ССР.
11. У пациентов с гигантоклеточным артериитом оптимальный режим ГК-терапии для поддержания баланса между активностью и нежелательными явлениями позволяет снизить ССР.

#### Рекомендации по ведению пациентов с СКВ и АФС в аспекте снижения ССР:

1. Для пациентов с СКВ и/или АФС рекомендован тщательный анализ традиционных и болезнью-ассоциированных факторов риска для эффективной их модификации.
2. У пациентов с:
  - СКВ снижение АД коррелирует с более низкой частотой сердечно-сосудистых событий, им следует достигать целевого АД < 130/80 мм рт. ст.;
  - волчаночным нефритом ИАПФ или АРА рекомендованы всем пациентам с соотношением белок/креатинин в моче > 500 мг/г или с АГ;
  - АФС рекомендации по ведению АГ такие же, как в общей популяции.
3. Для пациентов с СКВ и/или АФС рекомендации по коррекции дислипидемии такие же, как в общей популяции.
4. Пациенты с:
  - СКВ могут получать профилактическую терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК) в зависимости от категории ССР;
  - СКВ/АФС без клинических признаков акушерского АФС и тромбозов, но с профилем антифосфолипидных антител высокого риска могут получать первичную профилактику ССЗ малыми дозами АСК (75–100 мг/сут). Для пациентов с профилем антифосфолипидных антител низкого риска применение АСК может быть рассмотрено.
5. У пациентов с СКВ низкая активность заболевания должна поддерживаться для снижения ССР.
6. У пациентов с СКВ доза глюкокортикостероидов должна быть минимизирована для предупреждения потенциального сердечно-сосудистого вреда.
7. Для пациентов с СКВ применение отдельных иммунодепрессантов не имеет преимуществ с позиции снижения КВР.
8. У пациентов с СКВ применение гидроксихлорохина, рекомендованное всем пациентам (если нет противопоказаний), позволяет также снизить риск сердечно-сосудистых событий.

Что касается АФС, который может быть самостоятельным заболеванием (первичный АФС) либо вторичным (на фоне иммуновоспалительного ревматического процесса, чаще — СКВ, СВ), то S. Sciascia et al. [32] предложили систему GAPSS для оценки риска тромбозов, которая предусматривает оценку спектра антифосфолипидных антител, традиционных факторов ССР и наиболее значимых иммунологических маркеров.

#### Стратификация риска тромбозов на основании системы GAPSS:

- ♦ Профиль антител к фосфолипидам (высокого/умеренного/низкого риска).
  - ♦ Традиционные факторы риска (АГ, СД, дислипидемия).
  - ♦ Маркеры аутоиммунных процессов: АНФ, аДНК, АНА профиль (Ro, La, Sm, RNP, Sc70, Jo-1).
- Характеристика профиля антифосфолипидных антител, отражающих степень риска тромбозов, предусматривает разделение на 3 категории:
- ♦ Высокий риск:
    - позитивность по волчаночному антикоагулянту (ВА);
    - позитивность трех типов антифосфолипидных антител (ВА + антител к кардиолипину (аКЛ) + анти- $\beta_2$ -гликопротеина 1 антитела (а- $\beta_2$ -ГП1);
    - изолированная постоянная позитивность по аКЛ в высоких и средних уровнях.
  - ♦ Умеренный риск:
    - аКЛ изотипов IgG/IgM > 40 ед.;
    - антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину изотипов IgG/IgM > 99% в тесте ELISA.
  - ♦ Низкий риск:
    - изолированное периодическое повышение каждого из антифосфолипидных антител в средних и низких уровнях.

Следует подчеркнуть, что представленные клинические рекомендации EULAR (2022) включают подагру и подагрический артрит как весьма значимую ревматическую патологию, определяющую повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Такая позиция вполне оправдана и основана на результатах масштабных эпидемиологических и клинических исследований. Важность учета коморбидности при этом заболевании трудно переоценить, так как она, главным образом, определяет прогноз у этих пациентов. Действующие национальные и международные рекомендации по ведению пациентов с подагрой включают аспекты коррекции ССР. Более того, рассматриваются показания к уратснижающей терапии и у лиц с бессимптомной ГУ. Важным фактором, определяющим тактику ведения пациента с ГУ и/или подагрой, является спектр коморбидной патологии, а именно наличие ожирения, СД2, ХБП.

#### ГИПЕРУРИКЕМИЯ И ПОДАГРА КАК ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

В настоящее время получена убедительная доказательная база вклада нарушений пуринового метаболизма с гиперпродукцией МК в широкий спектр патологических процессов: воспалительных, метаболических, онкологических. Наиболее активно изучается роль ГУ в развитии сосудистых и органных поражений, в том числе при эндокринной патологии. В масштабном исследовании, проведенном P. Antelo-Pais et al. [22] на популяции числом 6927 пациентов, была изучена роль МК в кардиоваскулярном континууме. Авторы анализировали частоту обнаружения ГУ, наличие и спектр традиционных факторов ССР, наличие и форму ССЗ, а также признаки субклинического поражения органов-мишеней. Для оценки ассоциации ГУ и ССР был использован метод логистической регрессии с определением отношения шансов. В исследованной группе частота регистрации ГУ составила 16,3%. При этом риск ГУ был достоверно выше у лиц со сниженным показателем ско-

рости клубочковой фильтрации (СКФ) — 2,92, сердечной недостаточностью — 1,91, абдоминальным ожирением — 1,80, гипертензией — 1,65, принимающих тиазиды — 1,54, с гипертрофией левого желудочка — 1,36, фибрилляцией предсердий — 1,29, альбуминурией — 1,29. На основании полученных данных сделано заключение, что ГУ вносит свой неблагоприятный вклад в нарушения кардиоваскулярного континуума и в развитие субклинического повреждения жизненно важных органов.

Влиянию бессимптомной ГУ на риск ССЗ и развитие ХБП посвящен целый ряд других современных публикаций, включая обзоры и оригинальные статьи. Так, корейскими авторами выполнен анализ ассоциации ГУ и ССЗ, а также ХБП на основании данных рандомизированных исследований. Показано, что имеет место достоверная взаимосвязь между уровнем МК и наличием ХБП, при этом подчеркивается, что ХБП со сниженной СКФ также способствует повышению уровня МК в крови. Клинически значимым является тот факт, что ГУ отражает прогрессирование почечной и кардиоваскулярной патологии. Отмеченная ассоциация может быть объяснена активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), снижением продукции эндогенного оксида азота, развитием микро- и макрососудистых поражений вследствие индуцированной ГУ дисфункции эндотелия [24].

Патофизиологическим механизмам ассоциации ГУ и МС, ССЗ, а также ХБП посвящен обзор группы японских авторов, которые показали, что уровень МК в крови зависит от активности ее продукции в печени, кишечнике, сосудистой эндотелии, с одной стороны, и активности ее экскреции с мочой и калом — с другой. Как известно, МК — это конечный продукт метаболизма пуринов, которые поступают не только с пищей, но и из эндогенных источников — погибших и поврежденных клеток. ГУ возникает при дисбалансе между продукцией и выведением МК. Сниженная экскреция этого продукта имеет место при ХБП различного генеза. ГУ — частый феномен при МС, для которого характерны гиперинсулинемия и нарушения углеводного обмена. Было показано, что при МС повышена экспрессия ряда молекул, регулирующих метаболические процессы, а именно урат-транспортера 1-го типа и глюкоз-транспортера 9-го типа, что может играть патогенетическую роль в повышении уровня МК. Неблагоприятное влияние ГУ на развитие ХБП и ССЗ связано с механизмами системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки и активацией РААС [33].

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ: МЕСТО ИНГИБИТОРОВ КСАНТИНОКСИДАЗЫ

На основании доказанной роли ГУ в развитии поврежденных жизненно важных органов рассматривается целесообразность коррекции этого значимого фактора риска для профилактики серьезных клинических последствий. Этому аспекту рассматриваемой проблемы уделяется много внимания, хотя однозначного ответа на вопрос, следует ли применять уратснижающую терапию при бессимптомной ГУ, пока нет, и мнения разных экспертов по этому вопросу не совпадают. Тем не менее анализ современных публикаций говорит о том, что большинство авторов склоняются к необходимости более эффективной коррекции ГУ, особенно при наличии других факторов риска ССЗ и ХБП [16].

Если сравнить действующие национальные рекомендации разных стран, то мы увидим некоторые различия относительно ведения пациентов с бессимптомной ГУ. Российские национальные рекомендации по ведению подагры и ГУ, утвержденные Ассоциацией ревматологов России, рассматривают уратснижающую терапию как обязательный компонент лечения подагры и подагрического артрита не только для стабилизации основного процесса, но и как важный фактор профилактики ССР. При этом не конкретизированы показания к проведению уратснижающей терапии у лиц с бессимптомной ГУ. В тексте рекомендаций присутствует фраза: «Проведение уратснижающей терапии в других случаях (при неосложненной подагре) показано при неэффективности нефармакологических методов лечения. Решение о проведении терапии должно быть принято индивидуально». Это положение позволяет специалисту рассматривать уратснижающую терапию у пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов вследствие стойкой ГУ.

Согласно современной парадигме лечения ГУ и подагры у коморбидных пациентов, детально представленной в обзорной статье И.Б. Беляевой и соавт. [34], степень ССР является ключевым звеном в решении вопроса о целесообразности применения уратснижающей терапии. Так, консенсус ведущих экспертов-кардиологов, отраженный в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества по ведению пациентов с высоким ССР и ГУ, декларирует, что уратснижающая терапия должна быть применена при содержании МК выше 360 мкмоль/л с достижением целевого уровня ниже 300 мкмоль/л. Таким образом, решение о применении ингибиторов ксантиноксидазы и других уратснижающих средств зависит от категории ССР, а следовательно, от наличия факторов ССР и ХБП.

Особый интерес представляет анализ влияния ГУ и соответственно характера уратснижающей терапии на ССР у разных категорий пациентов. Не менее важным является выбор конкретного препарата в зависимости от индивидуального профиля пациента. Как известно, лечение подагры проводится на протяжении всей жизни пациента, основа медикаментозной уратснижающей терапии — ингибиторы ксантиноксидазы. Цели лечения — достижение целевых значений сывороточного уровня МК (менее 360 мкмоль/л и менее 300 мкмоль/л при тяжелой тофусной подагре) для предотвращения приступов артрита и рассасывания имеющихся отложений кристаллов моноурата натрия и купирование артрита (в случае его возникновения).

По устоявшемуся алгоритму и в соответствии с действующими национальными и международными рекомендациями аллопуринол рассматривается как препарат первой линии в фармакотерапии ГУ у лиц с подагрой и подагрическим артритом. Вместе с тем, по данным ретроспективного исследования, проведенного сотрудниками НИИР им. В.А. Насоновой, только 22% пациентов с подагрой соблюдают рекомендации врача при приеме аллопуринола и лишь у 24% из них удается достичь целевого уровня МК менее 360 мкмоль/л. Было показано, что больные с подагрой не достигают целевых значений МК из-за неэффективности максимальной дозы аллопуринола, плохой ее переносимости, а также низкой приверженности постоянной терапии аллопуринолом, что связано с длительным подбором дозы у лиц с нарушением функции почек [35].

Альтернативой аллопуринолу является более современный препарат из группы ингибиторов ксантиноксидазы — фебуксостат (Азурикс® 80 мг, 120 мг, Alium). Фармакодинамический эффект данного препарата заключается в том, что в отличие от аллопуринола он ингибирует обе изоформы энзима. Дело в том, что в организме присутствуют две изоформы этого фермента: О-ксантиноксидаза и Д-ксантиноксидаза, содержащие ион молибдена. Указанные изоформы могут превращаться одна в другую при передаче ионов молибдена (так называемый «пинг-понг механизм»). Ингибирование обеих изоформ дает значимое преимущество в достижении уратснижающего эффекта. В связи с этим при неэффективности аллопуринола препаратом выбора является фебуксостат, который показан при персистирующей ГУ на максимальных дозах аллопуринола, а также при плохой переносимости последнего [36, 37].

Проведенные недавние масштабные исследования убедительно продемонстрировали не только выраженный уратснижающий эффект фебуксостата, но и его хорошую переносимость, что чрезвычайно важно с учетом наличия широкого спектра ассоциированных состояний у данной категории пациентов [18, 36, 38]. Важно подчеркнуть, что в ряде рандомизированных сравнительных испытаний была доказана кардиоваскулярная безопасность этого препарата [37, 39]. Появление первого воспроизведенного препарата фебуксостата российского производства, в частности препарата Азурикс® производства компании «Биннофарм Групп», послужило основанием для его изучения в сравнении с аллопуринолом. Было показано, что после 12-недельного курса лечения целевого уровня МК достигли 79% пациентов, получавших фебуксостат, а снижения  $<360$  мкмоль/л — 92% пациентов, при этом отказов от продолжения лечения из-за нежелательных реакций не было [38].

Кроме того, показаны преимущества фебуксостата при лечении подагры у лиц с ХБП, которая развивается примерно у четверти пациентов с этим заболеванием. Как следует из контролируемых исследований, фебуксостат обладал более высокой уратснижающей эффективностью, чем аллопуринол, у пациентов с ГУ и ХБП 3–5 стадии, при этом достижение целевых значений МК на фоне терапии фебуксостатом показало более медленное прогрессирование ХБП. Таким образом, был сделан вывод о целесообразности применения фебуксостата в качестве препарата первой линии у лиц с ХБП 3 стадии и выше [36, 37, 39].

Аналогичные заключения сделаны по результатам оригинальных исследований М.С. Елисеева и соавт. [18] и Е.В. Зоной и соавт. [19], в которых показано, что эффективность уратснижающей терапии фебуксостатом не зависит от функции почек при ХБП, в том числе при наличии диабетической нефропатии. Кроме того, были отмечены достоверное улучшение показателей качества жизни в группе фебуксостата и высокая приверженность терапии этим препаратом, а у пациентов с неэффективностью аллопуринола целевой уровень МК был достигнут в 69% случаев [40].

Что касается возможности применения фебуксостата при ХБП, то согласно действующим рекомендациям Ассоциации ревматологов Франции, принятым в 2020 г., применение фебуксостата оправдано в случае снижения СКФ  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при условии отсутствия у па-

циента тяжелой сердечно-сосудистой патологии [41]. При СКФ  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> назначение фебуксостата по отношению к аллопуринолу приоритетно [42].

Вместе с тем, рассматривая вопрос об эффективности и безопасности уратснижающей терапии, нельзя пройти мимо известного сравнительного исследования CARES (Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout) 2018 г., в котором была проведена оценка сердечно-сосудистых исходов у пациентов с подагрой в группах лечения аллопуринолом или фебуксостатом (общее число пациентов составило 6190 человек, время наблюдения — 32 мес.) [43]. В связи с тем, что по результатам этого исследования в американской популяции пациентов с подагрой, получавших фебуксостат, смертность от ССЗ оказалась выше, Американские национальные рекомендации по лечению подагры (2020) предлагают переключать пациентов с ССЗ на другой уратснижающий препарат [44].

При анализе дизайна исследования и его основных выводов был выявлен целый ряд факторов, который мог повлиять на полученные авторами результаты. В числе недостатков и погрешностей, отмеченных критиками этого исследования, присутствуют следующие: высокий процент пациентов, прекративших прием или выбывших из исследования (56 и 45% соответственно), неоднородность сформированных групп по тяжести подагры, наличию коморбидности и другим характеристикам, неэквивалентность доз аллопуринола и фебуксостата.

В связи с этим было проведено другое масштабное проспективное рандомизированное международное исследование IV фазы по сравнительной оценке безопасности фебуксостата и аллопуринола — FAST — в период с 2016 по 2018 г. в трех странах: Великобритании, Дании и Швеции. В исследование было включено 6128 пациентов, период наблюдения составил 1467 дней. Исследование FAST доказало отсутствие различий в частоте сердечно-сосудистых событий или смерти между группами пациентов, имевших факторы ССР или установленные ССЗ, получавших аллопуринол и фебуксостат. Эти результаты открывают более широкие перспективы применения данного препарата, в том числе у категории лиц с высоким ССР [45]. Подтверждением кардиоваскулярной безопасности фебуксостата являются данные исследования FREED, проведенного в Японии на популяции лиц с ГУ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [46]. Было установлено, что фебуксостат не только эффективно снижал уровень МК, но и продемонстрировал значимое уменьшение числа цереброваскулярных, кардиоваскулярных и реноваскулярных событий по сравнению с группой плацебо и аллопуринола. Эти данные были получены из исследований FEATHER и FREED [46, 47]. Приведенные результаты легли в основу рекомендаций по ведению подагры и ГУ, которые рассматривают уратснижающую терапию предпочтительно фебуксостатом у лиц с факторами ССР и поражением почек [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенному нами анализу, необходимо еще раз подчеркнуть, что повседневная клиническая практика требует обязательного учета коморбидной патологии, которая вносит свои весьма существенные коррективы в оценку тяжести состояния пациента, вероят-



ность развития неблагоприятных исходов, риск серьезных осложнений, в том числе и от проводимой фармакотерапии. Применительно к пациентам ревматологического профиля парадигма коморбидности включает не только возможное сочетание различных РЗ, но и частую ассоциацию иммуновоспалительных РЗ с сердечно-сосудистой и метаболической патологией. Такое сочетание в значительной мере определяет необходимость более тщательной стратификации ССР и более жесткого контроля доказанных факторов риска, включая бессимптомную ГУ у этой категории лиц. Выбор оптимальной терапевтической опции во многом зависит от характера и тяжести органических повреждений, ассоциированных клинических состояний, индивидуальной переносимости лечения. Весьма распространенной и клинически значимой коморбидностью является сочетание подагры с ССЗ и/или ХБП. Практикующему врачу необходимо учитывать и ГУ, которая как стадия бессимптомной подагры вносит свой неблагоприятный вклад в развитие поражения сердца, сосудов и почек. Ассоциация подагры с ССЗ и ХБП требует более тщательного медикаментозного контроля уровня МК при обязательном соблюдении требований к кардиоваскулярной безопасности, а также к обеспечению нефропротекции. В контексте рассматриваемой проблемы коморбидности следует подчеркнуть преимущество фебуксостата в лечении подагры у лиц с поражением почек и высоким ССР. Таким образом, применение оптимальных схем коррекции ГУ с помощью ингибитора ксантиноксидазы универсального действия позволяет снизить не только риск рецидива подагрического артрита, но и риск неблагоприятных исходов вследствие значимых органических повреждений. ▲

### Литература

- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Верткин А.Л. Коморбидный пациент. Руководство для практических врачей. М.: Эксмо; 2015.
- Burke H., Freeman A., Cellura D.C. et al. Inflammatory phenotyping predicts clinical outcome in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):245. DOI: 10.1186/s12931-020-01511-z.
- Akiyama S., Hamdeh S., Micic D., Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(3):384-391. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218946.
- Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
- England B.R., Thiele G.M., Anderson D.R., Mikuls T.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;361:k1036. DOI: 10.1136/bmj.k1036.
- Baena-Díez J.M., Garcia-Gil M., Comas-Cufí M. et al. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart.* 2018;104(2):119-126. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311279.
- Клинические рекомендации по кардиологии и коморбидным болезням. Под ред. Белялова Ф.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. (Электронный ресурс.) URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovascular\\_profilaktika\\_2022.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovascular_profilaktika_2022.pdf) (дата обращения: 04.04.2023).
- Edsfeldt A., Grufman H., Ascitto G. et al. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 2015;241(2):443-449. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.019.
- Фомичева О.А., Попкова Т.В., Круглый Л.Б. и др. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите. *Кардиология.* 2021;61(1):12-21. DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1331.
- Peluso R., Caso F., Tasso M. et al. Cardiovascular risk markers and major adverse cardiovascular events in psoriatic arthritis patients. *Rev Recent Clin Trials.* 2018;13(3):199-209. DOI: 10.2174/1574887113666180314105511.
- Drosos G.C., Vedder D., Houben E. et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):768-779. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221733.
- Российский статистический ежегодник. М.: Стат. сб./Росстат; 2021.
- Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75(5):429. DOI: 10.1016/j.rec.2022.04.003.
- Borghesi C., Agabiti-Rosei E., Johnson R.J. et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2020;80:1-11. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.07.006.
- Sumpter N.A., Saag K.G., Reynolds R.J., Merriman T.R. Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena? *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(2):126-133. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000691.
- Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Тхакоков М.М. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(3):140-147. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147.
- Зонова Е.В., Орлов Д.Н., Кабаргина А.С. Применение фебуксостата у коморбидных пациентов с подагрой в реальной клинической практике: собственные данные. *Современная ревматология.* 2022;16(3):75-80. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-75-80.
- Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:700-712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Antelo-Pais P., Prieto-Díaz M.Á., Micó-Pérez R.M. et al. Prevalence of hyperuricemia and its association with cardiovascular risk factors and subclinical target organ damage. *J Clin Med.* 2022;12(1):50. DOI: 10.3390/jcm12010050.
- Yousuf W., Yang F., Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med.* 2021;36(6):1281-1293. DOI: 10.3904/kjim.2020.340.
- Rafiullah M., Siddiqui K., Al-Rubeaan K. Association between serum uric acid levels and metabolic markers in patients with type 2 diabetes from a community with high diabetes prevalence. *Int J Clin Pract.* 2020;74(4):e13466. DOI: 10.1111/ijcp.13466.
- Copur S., Demiray A., Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role? *Eur J Intern Med.* 2022;103:4-12. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.04.022.
- Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гипериурикемии: распространенность, причины, перспективы уратнижающей терапии. *Терапевтический архив.* 2019;91(5):120-128. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000232.

27. Елисеев М.С., Новикова А.М., Желябина О.В. и др. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с микрокристаллическими артритом и ревматоидным артритом с помощью шкал ATP III и REYNOLDS RISK SCORE. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):512–519.
28. Zou Y.W., Li Q.H., Zhu Y.Y. et al. Prevalence and influence of hypouricemia on cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):260. DOI: 10.1186/s40001-022-00888-5.
29. Chiou A., England B.R., Sayles H. et al. Coexistent hyperuricemia and gout in rheumatoid arthritis: associations with comorbidities, disease activity, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):950–958. DOI: 10.1002/acr.23926.
30. Caso F., Del Puente A., Oliviero F. et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. *Evidences from literature and a recent cross-sectional study*. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):579–586. DOI: 10.1007/s10067-017-3975-0.
31. Tsuruta N., Imafuku S., Narisawa Y. Hyperuricemia is an independent risk factor for psoriatic arthritis in psoriatic patients. *J Dermatol*. 2017;44(12):1349–1352. DOI: 10.1111/1346-8138.13968.
32. Sciascia S., Sanna G., Murru V. et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397–403. DOI: 10.1093/rheumatology/kes388.
33. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9221. DOI: 10.3390/ijms22179221.
34. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С. и др. Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(7):32–38. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-7-32-38.
35. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевтический архив*. 2015;87(5):10–15. DOI: 10.17116/terarkh201587510-15.
36. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Lloyd E. et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):188–194. DOI: 10.1093/rheumatology/ken457.
37. Gao L., Wang B., Pan Y. et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021;44(7):907–916. DOI: 10.1002/clc.23643.
38. Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология*. 2020;14(2):97–103. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103.
39. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
40. Чикина М.Н., Желябина О.В., Елисеев М.С. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой. *Современная ревматология*. 2021;15(3):62–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68.
41. Pascart T., Latourte A., Flipo R.M. et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):395–404. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002.
42. Чикина М.Н., Елисеев М.С. Спорные вопросы терапии подагры. *Фарматека*. 2020;27(13):58–64. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.13.58-64.
43. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
44. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. DOI: 10.1002/acr.24180.
45. MacDonald T.M., Ford I., Nuki G. et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005354. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
46. Kojima S., Matsui K., Ogawa H. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a study to evaluate the effect of febuxostat in preventing cerebral, cardiovascular, and renal events in patients with hyperuricemia. *J Cardiol*. 2017;69(1):169–175. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.02.015.
47. Hosoya T., Kimura K., Itoh S. et al. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials*. 2014;15:26. DOI: 10.1186/1745-6215-15-26.
48. Hisatome I., Li P., Miake J. et al. Uric acid as a risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease — Japanese guideline on the management of asymptomatic hyperuricemia. *Circ J*. 2021;85(2):130–138. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0406.

## References

- Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Vertkin A.L. Comorbid patient. *Guideline for practitioners*. M.: Eksmo; 2015 (in Russ.).
- Burke H., Freeman A., Cellura D.C. et al. Inflammatory phenotyping predicts clinical outcome in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):245. DOI: 10.1186/s12931-020-01511-z.
- Akiyama S., Hamdeh S., Micic D., Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):384–391. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218946.
- Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(7):859–866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
- England B.R., Thiele G.M., Anderson D.R., Mikuls T.R. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ*. 2018;361:k1036. DOI: 10.1136/bmj.k1036.
- Baena-Diez J.M., Garcia-Gil M., Comas-Cufi M. et al. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk. *Heart*. 2018;104(2):119–126. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311279.
- Clinical guidelines for cardiology and comorbid diseases. Beljalov F.I., ed. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national recommendations. (Electronic resource.) URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovascular\\_profilaktika\\_2022.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Kardiovascular_profilaktika_2022.pdf) (access date: 04.04.2023) (in Russ.).
- Edsfeldt A., Grufman H., Ascituo G. et al. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):443–449. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.019.
- Fomicheva O.A., Popkova T.V., Krugly L.B. et al. Factors of progression and development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Cardiology*. 2021;61(1):12–21 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.1.n1331.
- Peluso R., Caso F., Tasso M. et al. Cardiovascular risk markers and major adverse cardiovascular events in psoriatic arthritis patients. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):199–209. DOI: 10.2174/1574887113666180314105511.
- Drosos G.C., Vedder D., Houben E. et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768–779. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221733.

14. Rossijskij statisticheskij ezhegodnik. M.: Stat.sb./Rosstat; 2021 (in Russ.).
15. Vissersen F.L.J., Mach F., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(5):429. DOI: 10.1016/j.rec.2022.04.003.
16. Borghi C., Agabiti-Rosei E., Johnson R.J. et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020;80:1–11. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.07.006.
17. Sumpter N.A., Saag K.G., Reynolds R.J., Merriman T.R. Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena? *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(2):126–133. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000691.
18. Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Chikina M.N., Thakokov M.M. Febuxostat efficacy in patients with gout depending on kidney function. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(3):140–147 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147.
19. Zonova E.V., Orlov D.N., Kabargina A.S. The use of febuxostat in comorbid patients with gout in real clinical practice: own data. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(3):75–80 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2022-3-75-80.
20. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:700–712. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159.
21. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
22. Antelo-Pais P., Prieto-Díaz M.Á., Micó-Pérez R.M. et al. Prevalence of hyperuricemia and its association with cardiovascular risk factors and subclinical target organ damage. *J Clin Med*. 2022;12(1):50. DOI: 10.3390/jcm12010050.
23. Yousuf W., Yang F., Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med*. 2021;36(6):1281–1293. DOI: 10.3904/kjim.2020.340.
24. Rafiullah M., Siddiqui K., Al-Rubeaan K. Association between serum uric acid levels and metabolic markers in patients with type 2 diabetes from a community with high diabetes prevalence. *Int J Clin Pract*. 2020;74(4):e13466. DOI: 10.1111/ijcp.13466.
25. Copur S., Demiray A., Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role? *Eur J Intern Med*. 2022;103:4–12. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.04.022.
26. Eliseev M.S., Novikova A.M. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Therapeutic Archive*. 2019;91(5):120–128 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000232.
27. Eliseev M.S., Novikova A.M., Zhelyabina O.V. et al. assessment of cardiovascular risk in patients with crystal-induced arthritides and rheumatoid arthritis by the atp iii and reynolds risk score. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):512–519 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2020-512-519.
28. Zou Y.W., Li Q.H., Zhu Y.Y. et al. Prevalence and influence of hypouricemia on cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Med Res*. 2022;27(1):260. DOI: 10.1186/s40001-022-00888-5.
29. Chiou A., England B.R., Sayles H. et al. Coexistent hyperuricemia and gout in rheumatoid arthritis: associations with comorbidities, disease activity, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):950–958. DOI: 10.1002/acr.23926.
30. Caso F., Del Puente A., Oliviero F. et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):579–586. DOI: 10.1007/s10067-017-3975-0.
31. Tsuruta N., Imafuku S., Narisawa Y. Hyperuricemia is an independent risk factor for psoriatic arthritis in psoriatic patients. *J Dermatol*. 2017;44(12):1349–1352. DOI: 10.1111/1346-8138.13968.
32. Sciascia S., Sanna G., Murru V. et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397–403. DOI: 10.1093/rheumatology/kes388.
33. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9221. DOI: 10.3390/ijms22179221.
34. Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Petrova M.S. et al. International and Russian guidelines for urate-lowering therapy in comorbid patients with hyperuricemia or gout. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2021;17(7):32–38 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-7-32-38.
35. Eliseev M.S., Barskova V.G., Denisov I.S. Time course of changes in the clinical manifestations of gout in men: Data of a 7-year retrospective follow-up. *Therapeutic archive*. 2015;87(5):10–15 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587510-15.
36. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Lloyd E. et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):188–194. DOI: 10.1093/rheumatology/ken457.
37. Gao L., Wang B., Pan Y. et al. Cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol for the treatment of gout: A systematic and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021;44(7):907–916. DOI: 10.1002/clc.23643.
38. Chikina M.N., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(2):97–103 (in Russ.). DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-97-10.
39. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
40. Chikina M.N., Zhelyabina O.V., Eliseev M.S. Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2021;15(3):62–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68.
41. Pascart T., Latourte A., Flipo R.M. et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020;87(5):395–404. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002.
42. Chikina M.N., Eliseev M.S. Controversial issues in the treatment of gout. *Pharmateca*. 2020;27(13):58–64 (in Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2020.13.58-64.
43. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1200–1210. DOI: 10.1056/NEJMoa1710895.
44. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744–760. DOI: 10.1002/acr.24180.
45. MacDonald T.M., Ford I., Nuki G. et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005354. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
46. Kojima S., Matsui K., Ogawa H. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a study to evaluate the effect of febuxostat in preventing cerebral, cardiovascular, and renal events in patients with hyperuricemia. *J Cardiol*. 2017;69(1):169–175. DOI: 10.1016/j.jjcc.2016.02.015.
47. Hosoya T., Kimura K., Itoh S. et al. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials*. 2014;15:26. DOI: 10.1186/1745-6215-15-26.
48. Hisatome I., Li P., Miake J. et al. Uric acid as a risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease — Japanese guideline on the management of asymptomatic hyperuricemia. *Circ J*. 2021;85(2):130–138. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0406.



**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Бабаева Аида Руфатовна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7588-8089.

**Калинина Елена Валерьевна** — к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1762-6056.

**Звоноренко Максим Сергеевич** — ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0002-5335-9151.

**Солоденкова Карина Сергеевна** — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-3131-5737.

**Осадчук Михаил Алексеевич** — д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, заведующий кафедрой поликлинической терапии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-0485-6802.

**Контактная информация:** Бабаева Аида Руфатовна, e-mail: arbabaeva@list.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 09.02.2023.

**Поступила после рецензирования** 09.03.2023.

**Принята в печать** 31.03.2023.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Aida R. Babaeva** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy of the Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7588-8089.

**Elena V. Kalinina** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy of the Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1762-6056.

**Maxim S. Zvonorenko** — Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy of the Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5335-9151.

**Karina S. Solodenkova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy of the N.V. Sklifosovsky Institute of the Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3131-5737.

**Mikhail A. Osadchuk** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honoured Scientist, Head of the Department of Outpatient Therapy of the N.V. Sklifosovsky Institute of the Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0485-6802.

**Contact information:** Aida R. Babayeva, e-mail: arbabaeva@list.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 09.02.2023.

**Revised** 09.03.2023.

**Accepted** 31.03.2023.



# БОЛЬ НЕ СПРЯЧЕШЬ



**АЗУРИКС® –**  
ЕДИНСТВЕННЫЙ ФЕБУКСОСТАТ,  
ДОКАЗАВШИЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
И БЕЗОПАСНОСТЬ В ПОПУЛЯЦИИ  
РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ<sup>1</sup>

1. Чикина М.Н., Желябина О.В., Елисеев М.С Современная ревматология. 2021;15(3):62–68

РЕКЛАМА. М-М-AZU-2022\_06-635

Держатель регистрационного удостоверения АО «АЛИУМ». Информация для медицинских и фармацевтических работников.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-160-166

## Перелом как предиктор снижения костной массы: патогенетические аспекты, возможные методы коррекции

Д.С. Аганов, М.М. Топорков, И.С. Свинцицкая, В.В. Тыренко, О.В. Максим, И.Е. Нуршакирова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы, посвященный системному снижению костной массы непосредственно после перелома костей. Наличие перелома приводит к увеличению хрупкости и уменьшению механической прочности костей скелета, что является фактором риска развития последующих переломов любой локализации, свидетельствующих о системной потере костной массы. Снижение костной массы начинается вскоре после перелома кости любой локализации и сохраняется на протяжении нескольких лет. Фактически качество и минеральная плотность костной ткани уже никогда не вернутся к исходному уровню, в особенности у пожилых людей, при этом интенсивность потери костной массы коррелирует с тяжестью травмы и возрастом. Принято считать, что переломы костей скелета являются уделом женщин в постменопаузе, однако у мужчин при этом выявляется более значимое снижение костной массы и более медленное ее восстановление, чем у женщин. По-прежнему считается, что генетическая предрасположенность, особенности питания, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов (в первую очередь глюкокортикоидов), недостаточная физическая нагрузка, системное воспаление и дисгормональные нарушения влияют на гомеостаз кальция и способствуют прогрессированию потери костной массы. Регенерация кости после случившегося перелома представляет собой сложный процесс, в котором ключевая роль принадлежит цитокиновой системе, представленной рецептором активатора ядерного фактора  $\kappa$ B, его лиганда и остеопротегерина. В данной статье освещаются процессы регуляции костной реконструкции при системном снижении костной массы вскоре после перелома, изложены возможные основные факторы, влияющие на величину системной потери костной массы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** перелом, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, ремоделирование, минеральный обмен, цитокины, RANKL/RANK/OPG.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Аганов Д.С., Топорков М.М., Свинцицкая И.С. и др. Перелом как предиктор снижения костной массы: патогенетические аспекты, возможные методы коррекции. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(3):160–166. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-160-166.

## Fracture as a predictor of bone mass loss: pathogenetic aspects and potential methods of treatment

D.S. Aganov, M.M. Toporkov, I.S. Svintsitskaya, V.V. Tyrenko, O.V. Maksim, I.E. Nurshakirova

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

The article contains a review of the existing literature on systemic bone mass loss immediately after bone fractures. As a result of such fractures, skeletal bones become more brittle. In addition, fractures have impact on the mechanical bone properties which is considered as a risk factor of future fractures of any location, indicating systemic bone mass loss. Bone mass loss begins soon after a bone is broken in any site of the body and persists for several years. In fact, the quality and mineral density of bone tissue will never return to the baseline, especially in elderly people, while the intensity of bone mass loss correlates with the injury severity and age. It is commonly believed that bone fractures are most often affect post-menopausal women. However, bone mass losses in men are more pronounced and recover slower than in women. It is still assumed that such factors as genetic predisposition, diet characteristics, comorbidities, medications (primarily glucocorticoids), lack of physical activity, systemic inflammation and disorders of calcium-homeostasis-regulating hormones contribute to the progression of bone mass losses. Similarly to bone remodeling in the healthy skeletal tissue, the bone regeneration after fractures is a complex process, where the key role is played by the cytokine system comprising receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, its ligand and osteoprotegerin. The article describes the process of bone reconstruction regulation amid the systemic bone mass loss shortly after a fracture and identifies the main factors which may have impact on the amount of systemic bone mass losses.

**KEYWORDS:** fracture, mineral density of bone tissue, osteoporosis, remodeling, mineral metabolism, cytokines, RANKL/RANK/OPG.

**FOR CITATION:** Aganov D.S., Toporkov M.M., Svintsitskaya I.S. et al. Fracture as a predictor of bone mass loss: pathogenetic aspects and potential methods of treatment. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(3):160–166 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-160-166.

### ВВЕДЕНИЕ

Остеопоротические переломы костей скелета представляют собой серьезную проблему для лиц пожилого возраста. По данным отечественной литературы, патологические переломы костей среди лиц старше 50 лет встречались у 33,8% женщин и 26,9% мужчин [1]. Остеопоротические переломы тел позвонков и костей периферического скеле-

та, как известно, приводят к длительной потере трудоспособности, а показатели смертности в течение первого года после перелома шейки бедренной кости составляют от 12 до 40%, при этом данный показатель выше у мужчин [2]. Частота переломов костей периферического скелета у мужчин значительно ниже по сравнению с женщинами, что объясняется более продолжительным пубертатным пе-



риодом, более высокой мышечной массой, низким уровнем эндокортикального ремоделирования, особенностями гормонального регулирования [3]. Однако имеются данные, что риск повторного перелома костей периферического скелета у мужчин значительно выше, чем у женщин [4], что, вероятно, обусловлено повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов [5].

Особый интерес вызывает изучение патогенеза системного снижения костной массы и, в особенности, факторов, лежащих в его основе, что может привести к повышению риска перелома как на фоне остеопороза, так и при нормальных показателях минеральной плотности костной ткани (МПК). Как известно, снижение МПК развивается вследствие дисбаланса между костеобразованием и резорбцией костной ткани в течение жизни [6], поэтому важно определить механизмы, поддерживающие относительный баланс этих процессов.

В данной статье обобщены сведения о системной потере костной ткани после перелома, потенциальные механизмы, вызывающие это явление, и рассмотрены отдельные факторы, влияющие на величину системной потери костной массы после перелома.

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТИ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМА

Несмотря на то, что костная ткань является жесткой и прочной, она биологически очень активна и постоянно модифицируется для приспособления к изменяющимся механическим нагрузкам и восстановления структуры после случившихся переломов за счет сбалансированной активности остеокластов (ОК), остеобластов (ОБ) и остецитов (ОЦ), образующих кость.

Ремоделирование кости — непрерывный процесс образования и резорбции костной ткани, который продолжается всю жизнь. После достижения максимальной костной массы (к 20–30 годам) устанавливаются равновесные процессы остеогенеза и резорбции, обеспечивающие постоянное обновление отдельных участков кости по всему скелету. Период обновления костной ткани в губчатых костях составляет 200 дней, из них три четверти времени — это период формирования и одна четверть — резорбция костной ткани [7].

Регенерация кости после перелома представляет собой сложный процесс. Известно, что кость — одна из немногих тканей, которые могут зажить без образования фиброзного рубца. Процессы репарации переломов традиционно протекают в определенном хронологическом порядке. Вследствие перелома и нарушения целостности сосудов образуется локальная гематома, содержащая костные и иммунные клетки, характеризующиеся высокой остеогенной активностью. Тромботическая масса, формирующая фибриновую сетку, необходима для изоляции области перелома и образования каркаса для осаднения клеток, участвующих в регенерации костной ткани. Основная роль в заживлении перелома приписывается клеткам, описанным в 1962 г. как неспециализированные клетки-остеохондрогениторы (ОХПГ), происходящие от мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Временное местное нарушение кровотока в зоне перелома вызывает некроз тканей, высвобождение провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$  и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), достигают пика концентрации в первые 4 ч после перелома, в последующие 12 ч

нарастает активность ИЛ-6, а второй пик концентрации ФНО- $\alpha$  наблюдается через 24 ч [8]. Дефицит ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  приводит к снижению остеокластогенеза и, как следствие, вызывает замедление минерализации каллуса и прочности костной мозоли через 2 нед. после перелома [9].

Параллельно с первой фазой происходит образование грануляционной ткани. МСК дифференцируются в фибробласты и остеогенные клетки, необходимые для поддержания механической стабильности. Процесс оссификации осуществляется путем интрамембранозной и энхондральной оссификации, вследствие чего регенерация костной ткани может проходить одновременно в разных участках перелома. Первичная оссификация протекает в условиях компенсированных посттравматических циркуляторных расстройств кровоснабжения и характерна в первую очередь для репарации плоских костей, а также трубчатых костей с минимальным диастазом отломков, без формирования обширных гематом и переломов по типу «зеленой ветки» в детском возрасте. При интрамембранозной оссификации МСК проходят последовательный путь трансформации в остеопрогениторные клетки, далее в ОБ и ОЦ. Энхондральная оссификация развивается при субкомпенсированных или декомпенсированных нарушениях кровоснабжения и встречается при повреждениях трубчатых костей. Для энхондральной оссификации характерно наличие промежуточного звена — хондрогенеза, при котором хондробласты, дифференцированные из МСК, формируют хрящевую ткань, которая в дальнейшем оссифицируется [10].

На молекулярном уровне эти репаративные процессы опосредуются определенными факторами роста [11]:

- ♦ Трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), стимулирующий недифференцированную пролиферацию МСК.
- ♦ Костный морфогенетический белок (BMP), способствующий дифференцировке МСК в хондроциты и ОБ.
- ♦ Фактор роста фибробластов (FGF), участвующий в ангиогенезе.
- ♦ Тромбоцитарные факторы роста (PDGF), усиливающие пролиферацию МСК, макрофагов и ОБ.
- ♦ Инсулиноподобный фактор роста (IGF), стимулирующий пролиферацию и дифференцировку ОХПГ.

Хотя при исследовании процессов костеобразования после перелома вопросы системной потери костной ткани, как правило, не рассматриваются, ускоренное ремоделирование приводит к длительному системному снижению костной массы [12].

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИСТЕМНОЙ ПОТЕРИ КОСТНОЙ МАССЫ НА ФОНЕ ПЕРЕЛОМА

Несмотря на обилие факторов риска, позволивших создать модель расчета риска переломов — FRAX, предшествующий перелом является наиболее надежным предиктором развития повторного перелома любой локализации [6]. Даже незначительные переломы увеличивают риск последующих более серьезных переломов (позвоночника, шейки бедренной кости). Так, после возникновения первого перелома костей риск повторного перелома любой локализации увеличивается в 2–10 раз, а последующие переломы еще больше увеличивают предполагаемый риск развития такой патологии [13]. У женщин с переломами в возрасте от 20 до 50 лет наблюдался повышенный риск развития в последующем остеопоротиче-

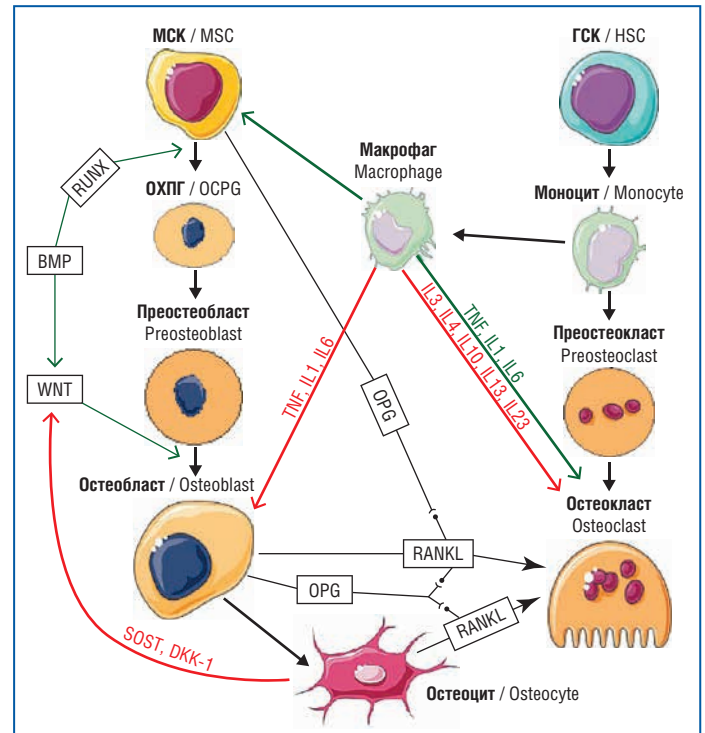
ских переломов в возрасте старше 70 лет, а у мужчин в возрасте до 18 лет — более высокий риск перелома после 35 лет [14]. Таким образом, предшествующий перелом костей остается фактором риска развития перелома даже в случае нормальной МПК, что свидетельствует о том, что низкоэнергетические переломы не являются исключительной «привилегией» лиц с низкими показателями МПК.

Для более детального понимания системной потери костной массы необходимо рассмотреть патогенетические механизмы, приводящие к ее снижению, а также отдельные факторы, влияющие на данный процесс. Длительное ограничение физической активности, наличие воспалительного процесса и метаболические изменения, действующие на фосфорно-кальциевый обмен, несомненно, являются основными механизмами посттравматического снижения костной плотности, однако их относительный вклад в костное ремоделирование и то, как они изменяют активность костных клеток, изучены недостаточно.

Резорбция и образование кости, вызванные переломом, являются результатом изменений активности костных клеток, находящихся в базовой многоклеточной единице: ОБ, ОК и ОЦ. При оптимальном балансе процессов ремоделирования кость полностью замещается новой. Известно, что процессы резорбции преобладают над формированием костной ткани. Ключевая роль в поддержании костного метаболизма принадлежит цитокиновой системе рецептора активатора ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (RANK), лиганда рецептора активатора ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (RANKL) и остеопротегерина (OPG) [15, 16], отвечающих за синтез костной ткани (рис. 1).

Регуляция ремоделирования осуществляется RANKL, который относится к цитокинам суперсемейства ФНО и OPG, продуцируемым дендритными клетками, МСК и преостеобластами. Основным стимулятором дифференцировки ОК является RANKL, экспрессия которого регулируется цитокинами (ИЛ-1, -6, -11, ФНО), глюкокортикоидами и паратиреоидным гормоном [17]. Слияние RANKL с рецептором RANK на мембранах клеток — предшественников ОК вызывает активацию факторов транскрипции (NK- $\kappa\text{B}$ , c-fos и NFATC1), что приводит к дифференцировке в зрелый ОК. В свою очередь OPG, синтезируемый ОБ, блокирует связывание RANKL с RANK. Экспрессия и продукция OPG модулируются различными цитокинами, пептидами, гормонами и препаратами. Рецепторы к OPG расположены на ОБ, иммунных клетках и преостеокластах. Также ОБ продуцируют макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), участвующий в пролиферации и дифференцировке клеток — предшественников ОК [18].

Определенное место в регуляции остеобластогенеза отводится микроРНК (мкРНК). По данным литературы, именно мкРНК играют ведущую роль в регуляции костного ремоделирования среди других типов эпигенетического контроля экспрессии генов. Группа мкРНК (мкРНК23а, мкРНК30а-d, мкРНК135а, мкРНК204, мкРНК335, мкРНК433, мкРНК34с, мкРНК133а, мкРНК137, мкРНК205, мкРНК211, мкРНК217 и мкРНК93), блокируя транскрипционный фактор остеобластогенеза (Runx2) и остерикс (OSX), ингибирует остеобластогенез. С другой стороны, мкРНК155 может угнетать синтез ассоциированного с микроофтальмией фактора транскрипции (MITF), приостанавливая образование клеток — предшественников ОК, и приводит к усилению остеобластогенеза путем снижения активности ОК [19].



**Рис. 1.** Сигнальный путь лиганд-рецепторной системы RANKL/RANK/OPG

SOST — склеростин, DKK — Dickkopf-related protein, ГСК — гемопоэтические стволовые клетки.

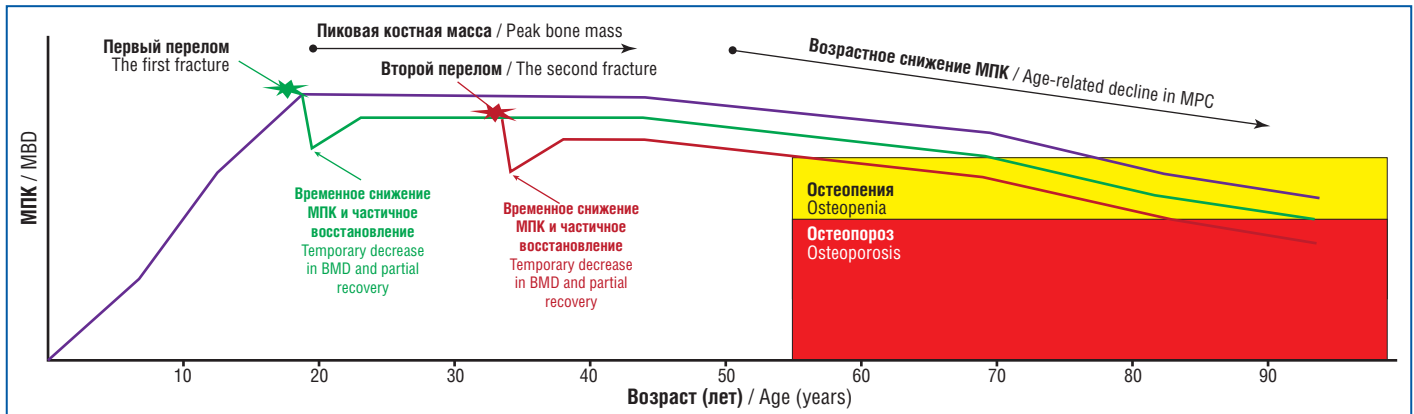
**Fig. 1.** RANKL/RANK/OPG ligand signaling pathway

SOST — sclerostin, DKK — Dickkopf-related protein, HSC — Hematopoietic stem cells, MSC — mesenchymal stem cell, OCPG — osteochondrogenic progenitor, OPG — osteoprotegerin, RANK — Nuclear factor activator receptor  $\kappa\text{B}$ , RANKL — nuclear factor activator receptor ligand  $\kappa\text{B}$ , BMP — Bone Morphogenetic Protein, WNT — Signaling Pathway, RUNX — runt-related transcription factor, IL — interleukin, TNF — tumor necrosis factor.

Хотя максимальный риск повторного перелома приходится на первые несколько лет после него, возможность нарушения целостности кости может сохраняться в течение нескольких десятилетий [20]. Причина повышенного риска переломов костей скелета после первичного перелома долгое время оставалась неясна. Однако более двух десятилетий назад A.J. Silman выявил потенциальные механизмы, которые способствовали после первоначального перелома кости увеличению его риска в дальнейшем [21]:

- ♦ продолжающееся воздействие факторов риска, приведших к перелому;
- ♦ системное снижение костной массы, вызванное переломом;
- ♦ неполное восстановление костной ткани после случившегося перелома.

Впервые повышенная способность к костному ремоделированию, которое приводило к снижению плотности кости вблизи перелома, была описана ортопедом Н.М. Frost (1981 г.), который применил термин «феномен ускоренного метаболизма» [22]. Данный феномен характеризовался преобладанием процессов резорбции костной ткани над остеогенезом. Пик данного феномена приходится на первые 2 мес. после травмы, при этом отмечалось увеличение скорости костного метаболизма в 2–20 раз, сохраняющееся в течение последующих 6–24 мес. [23]. Рядом авторов также был выделен «феномен системного ускорения» после повреждения костной ткани. Так, на моделях мышей



**Рис. 2.** Предлагаемая кривая возрастных особенностей костной массы.

Перелом может вызвать временную потерю костной массы, которая не полностью восстанавливается, что в дальнейшем приводит к раннему развитию остеопороза и повышенному риску переломов

**Fig. 2.** A suggested curve of age-related characteristics of the amount of bone mass.

Fracture may cause a temporary bone mass loss which is not fully restored which in the future could lead to an early osteoporosis and a higher risk of fractures.

MBD – mineral bone density

показано, что остеотомия большеберцовой кости увеличила скорость формирования и минерализации костной ткани у мышей и крыс в 3–3,5 раза в контралатеральных голених и поясничных позвонках [24]. В других исследованиях выявлено увеличение активности ОК в поясничных позвонках после остеотомии бедра или перелома у мышей [25]. Имеются работы, в которых показано, что уровни маркеров резорбции увеличивались в течение 2 нед. после перелома, тогда как маркеры костеобразования нарастали только к 24-й неделе [26]. Скорость костеобразования и скорость резорбции могут оставаться несбалансированными в течение многих лет после перелома [27]: например, у женщин, перенесших перелом в последние 6 лет, наблюдалось снижение синтеза костной ткани, при этом уровень резорбции кости оставался неизменным по сравнению с контрольной группой.

Развитие системной потери костной массы после случившегося перелома обусловлено и воспалительным процессом, играющим ключевую роль в регуляции процесса репарации [28]. Имеется тесная связь между хроническим воспалением и снижением костной массы. Так, например, у пациентов с ревматоидным артритом, воспалительными заболеваниями кишечника и анкилозирующим спондилитом наблюдаются системная потеря костной ткани и повышенный риск остеопении или остеопороза [29]. Известно, что при воспалении иммунными клетками и ОБ высвобождаются провоспалительные цитокины (в частности, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6), оказывающие катаболическое воздействие на костную ткань. Данные цитокины могут индуцировать продукцию RANKL в ОБ и ОЦ, увеличивая дифференцировку ОК [30]. Воспалительные цитокины также уменьшают образование ОБ посредством прямого взаимодействия либо путем увеличения выработки ОЦ склеростина (SOST) и белка DKK1, которые снижают активность ОБ путем ингибирования сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенина [31]. В определенной степени BMP-2, относящийся к суперсемейству TGF- $\beta$ , индуцирует остеогенез через активацию канонического Wnt сигнала и увеличение экспрессии гена *Runx2*.

В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что при исходной низкой физической активности наблюдался более высокий риск падений [32]. Наличие перелома может отрицательно влиять на физическую

активность вследствие нарушения подвижности суставов и дискоординации. Однако эти механизмы не могут полностью объяснить повышенный риск последующего перелома. Вероятно, перелом вызывает системную потерю костной массы и снижение качества костной ткани, что уменьшает МПК, и, как следствие, процесс восстановления костной ткани занимает более длительное время. Также посттравматическая потеря костной массы может сопровождать естественный процесс снижения МПК скелета, в результате чего риск развития остеопороза и последующих переломов возрастает (рис. 2).

В моделях на животных показано, что после перелома уровень физической активности снижался, что приводило к системной потере костной массы [33]. В настоящее время роль функциональной нагрузки декларируется практически всеми травматологами. Ранние циклические движения способствуют восстановлению как кости, так и суставного хряща, что снижает риск развития остеопороза [34]. Отмечено, что в группе больных, ограничивающих двигательную активность после перелома нижней конечности, не только существенно снижена сила мышц, но и замедлен процесс регенерации кости [35]. В результате снижения активности повышается продукция ОБ RANKL и ОЦ — SOST, уровень которых сохранялся высоким в течение 8 нед. и выявлялся в течение 1 года после перелома, что усиливало костную резорбцию и снижение репаративных процессов [36].

Несомненно, регулирует активность процессов костного ремоделирования эндокринная система, причем речь идет не только о гендерных и возрастных гормональных изменениях. Изменения после перелома в первую очередь касаются увеличения активности гипоталамо-адренальной системы, обеспечивающей системную стрессовую реакцию (адренкортикотропный гормон и кортизол), и паращитовидных желез, активизирующих реабсорбцию кальция (паратгормон). Значительный рост уровня паратгормона в первые 2 нед. с последующим снижением до нормы через 1,5 мес. после травмы способствует активной резорбции органического матрикса, формированию фона для пролиферации костномозговых элементов и инициации превращения клеток-предшественников в ОБ. Избыточная адреналовая активность проявляется в том числе



и повышением уровня альдостерона, поддерживающего асептическое воспаление в месте перелома. Было показано, что существенно повышается продукция циклических нуклеотидов: повышение концентрации цАМФ (максимально через 4–5 ч с дальнейшей нормализацией в течение 3 нед.) обеспечивает не только роль вторичного посредника при реализации действия пептидных гормонов на мембрану клеток-мишеней, но и активное участие в процессах кальциевого обмена, регулировании активности ряда протеинкиназ. Увеличение концентрации цГМФ (с 3-го дня после травмы) и изменение соотношения цАМФ/цГМФ взаимосвязано с процессами клеточной пролиферации и образования костного регенерата. От уровня кальция крови зависит и концентрация других гормонов — регуляторов кальциево-фосфорного обмена, таких как кальцитонин (постепенный прирост с максимальным уровнем через 1,5 мес. после травмы) и кальцитриол (активный метаболит — 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), играющих существенную роль в процессах минерализации. Несомненно участие в регуляции анаболических процессов (к которым относятся в том числе прирост костной ткани и ее минерализация) и соматотропного гормона: постепенный прирост его концентрации отмечен в течение первых 1,5 мес. после травмы [37].

Алиментарные дефициты (в первую очередь белковый, кальциевый и дефицит витамина D) могут существенно влиять на репаративные процессы в кости. Известно, что при переломе на фоне недостаточного содержания микро-, макроэлементов, а также гиповитаминоза витамина D развивается феномен ускоренного метаболизма, приводящий к повышению биодоступности минералов, депонирующихся в неизмененных костях скелета. Следовательно, дефицит кальция может модулировать системную потерю костной массы после перелома. M. Haffner-Luntzer et al. обнаружили, что добавление кальция после остеотомии бедренной кости у мышей снижало активность ОК и увеличивало костную массу в поясничных позвонках [38].

## Профилактика и лечение

Важнейшим направлением в борьбе с повторными переломами является их профилактика, что приводит к снижению риска развития остеопороза, смертности и, как следствие, экономических затрат и для государства, и для больного [39]. Как известно, при лечении остеопороза в настоящее время используются бисфосфонаты, моноклональное антитело к RANKL — деносумаб, рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон — терипаратид, стронция ранелат и активные метаболиты витамина D (колекальциферол и др.). Данные препараты назначаются при показаниях денситометрического исследования, соответствующих Т-критерию менее -2,5, а также при наличии низкоэнергетических переломов крупных костей (бедро, тел позвонков, множественных переломов) независимо от результатов денситометрии или оценки 10-летнего риска низкотравматического перелома (FRAX) [40].

В свою очередь у лиц с нормальными значениями МПК, а также моложе 40 лет, которым невозможно провести расчет FRAX, данные препараты не применяются. В таком случае основным направлением профилактики являются мероприятия, изложенные в российских клинических рекомендациях по ревматологии и направленные на оптимальный набор пика костной массы и его поддер-

жание: увеличение физической активности, коррекция питания, отказ от вредных привычек, ношение жестких и полужестких корсетов, комплекс мер, направленных на снижение риска падения, таких как коррекция зрения, обучение правильному стереотипу движений, использование трости, обуви на низком каблуке [40]. Тем не менее влияние мероприятий по профилактике переломов и воздействие на системное снижение костной ткани, в особенности у лиц моложе 40 лет с нормальными показателями МПК, требуют дальнейшего изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случившийся перелом инициирует системную потерю костной массы, что приводит к увеличению риска низкоэнергетических переломов в течение нескольких лет после травмы, причем любой локализации. Неполноценное восстановление качества и количества костной ткани сохраняется на протяжении длительного времени, что свидетельствует о том, что системная потеря костной массы является механизмом развития последующего перелома.

Развитие системной потери костной массы на фоне перелома обусловлено, прежде всего, воспалительными реакциями, которые играют ведущую роль в регуляции костеобразования. В частности, гиперпродукция воспалительных цитокинов, регулирующих системную резорбцию кости на фоне низкой физической активности, гормонального дисбаланса, а также меньшее, чем в норме, содержание минеральных веществ в рационе способствуют снижению костной массы вскоре после перелома, однако их относительный вклад в процессы репарации костной ткани до конца не изучен.

Необходимо дальнейшее изучение механизма системного снижения костной массы у лиц моложе 40 лет с нормальными показателями МПК. Понимание данного процесса позволит определить методы профилактики и лечения посттравматической потери костной массы с целью снижения риска переломов в будущем.

## Литература

1. Гладкова Е.Н., Лесняк О.М., Александров Н.О. и др. Тяжелый остеопороз у мужчин в Российской Федерации (исследование Остео-РФ). Остеопороз и остеопатии. 2020;23(1):74–75.
2. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4–47. DOI: 10.14341/osteol2930.
3. Шишкова В.Н., Косматова О.В., Скрипникова И.А. и др. Актуальные вопросы диагностики и терапии остеопороза в практике терапевта. Лечебное дело. 2021;1:52–61. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12284.
4. Rinonapoli G., Ruggiero C., Meccariello L. et al. Osteoporosis in men: a review of an underestimated bone condition. Int J Mol Sci. 2021;22(4):2105–22. DOI: 10.3390/ijms22042105.
5. Fischer V., Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. Semin Cell Dev Biol. 2022;123:14–21. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.05.014.
6. Christiansen B.A., Harrison S.L., Fink H.A. et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Incident fracture is associated with a period of accelerated loss of hip BMD: the study of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2018;29(10):2201–2209. DOI: 10.1007/s00198-018-4606-6.
7. Scerrato D., Bersani A.M., Giorgio I. Bio-inspired design of a porous resorbable scaffold for bone reconstruction: A preliminary study. Biomimetics (Basel) 2021;6(1):18. DOI: 10.3390/biomimetics6010018.
8. Schmidt-Bleek K., Schell H., Lienau J. et al. Initial immune reaction and angiogenesis in bone healing. J. Tissue Eng Regen Med. 2014;8(2):120–130. DOI: 10.1002/term.1505.
9. Coates B.A., McKenzie J.A., Yoneda S., Silva M.J. Interleukin-6 (IL-6) deficiency enhances intramembranous osteogenesis following stress fracture in mice. Bone. 2021;143:1–13. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115737.

10. Савинцев А.М., Смолянинов А.Б., Булгин Д.В., Булатов М.А. Перспективы применения клеточных технологий в травматологии и ортопедии (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2007;4(46):58-60.
11. Peng Y., Wu S., Li Y., Crane J.L. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling. *Theranostics*. 2020;10(1):426-436. DOI: 10.7150/thno.34126.
12. Osipov B., Emami A.J., Christiansen B.A. Systemic bone loss after fracture. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2018;16:116-130. DOI: 10.1007/s12018-018-9253-0.
13. Sriruanthong K., Philawuth N., Saloa S. et al. Risk factors of refracture after a fragility fracture in elderly. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):98-106. DOI: 10.1007/s11657-022-01143-4.
14. Borgström F., Karlsson L., Ortsäter G.F. et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020;15:1-21. DOI: 10.1007/s11657-020-0706-y.
15. Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):2-11. DOI: 10.1007/s00774-020-01175-1.
16. Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н. и др. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. *Гены и клетки*. 2014;9(4):50-52.
17. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Наумов А.В. От знаний о структуре костной ткани к выбору средств влияния на нее. *PMЖ*. 2015;23(7):388-390.
18. Zhao J., Huang M., Zhang X. et al. MiR-146a deletion protects from bone loss in OVX mice by suppressing RANKL/OPG and M-CSF in bone microenvironment. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):2149-2161. DOI: 10.1002/jbmr.3832.
19. Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Эпигенетические аспекты остеопороза. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(5):541-548.
20. Banefelt J., Akesson K.E., Spangeus A. et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. *Osteoporos Int*. 2019;30:601-609. DOI: 10.1007/s00198-019-04852-8.
21. Silman A.J. The patient with fracture: the risk of subsequent fractures. *Am J Med*. 1995;98(2A):12S-16S. DOI: 10.1016/s0002-9343(05)80039-7.
22. Frost H.M. The regional acceleratory phenomenon: a review. *Henry Ford Hosp Med J*. 1983;31(1):3-9. PMID: 6345475.
23. Frost H.M. The biology of fracture healing: an overview for clinicians. Part 1. *Clin Orthop*. 1989;248:283-293. PMID: 2680202.
24. Schilling T., Müller M., Minne H.W., Ziegler R. Influence of inflammation-mediated osteopenia on the regional acceleratory phenomenon and the systemic acceleratory phenomenon during healing of a bone defect in the rat. *Calcif Tissue Int*. 1998;63(2):160-166. DOI: 10.1007/s002239900508.
25. Emami A.J., Toupadakis C.A., Telek S.M. et al. Age dependence of systemic bone loss and recovery following femur fracture in mice. *J Bone Miner Res*. 2018;34(1):157-170. DOI: 10.1002/jbmr.3579.
26. Veitch S.W., Findlay S.C., Hamer A.J. et al. Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture. *Osteoporos Int*. 2006;17(3):364-372. DOI: 10.1007/s00198-005-2025-y.
27. Park S.Y., Ahn S.H., Yoo J.I. et al. Position statement on the use of bone turnover markers for osteoporosis treatment. *J Bone Miner Metab*. 2019;26(4):213-224. DOI: 10.11005/jbm.2019.26.4.213.
28. Relja B., Land W.G. Damage-associated molecular patterns in trauma. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2020;46:751-775. DOI: 10.1007/s00068-019-01235-w.
29. Dubrovsky A.M., Lim M.J., Lane N.E. Osteoporosis in rheumatic diseases: anti-rheumatic drugs and the skeleton. *Calcif Tissue Int*. 2018;102:607-618. DOI: 10.1007/s00223-018-0401-9.
30. D'Amelio P., Roato I., D'Amico L. et al. Bone and bone marrow pro-osteoclastogenic cytokines are up-regulated in osteoporosis fragility fractures. *Osteoporos Int*. 2011;22(11):2869-2877. DOI: 10.1007/s00198-010-1496-7.
31. Оразалиева М.Г., Нусупбекова А.М., Габдулина Г.Х. Молекулярно-генетические аспекты деградации сустава. *Вестник КазНМУ*. 2015;1:367-372.
32. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Остеопороз. Гендерные особенности профилактики и лечения. *PMЖ*. 2017;22:1646-1650.
33. Прокопьев А.Н., Щуров И.В., Ананьев В.Н., Прокопьев Н.Я. Анатомо-физиологическое влияние двигательной активности и функциональных нагрузок на репаративную регенерацию переломов длинных трубчатых костей. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2018;2:7-18.
34. Щуров В.А., Щуров С.И., Швед И.В. Опорная и опорно-динамическая функция нижних конечностей у больных с переломами костей голени. *Гений ортопедии*. 2008;2:9-12.
35. Rolvien T., Milovanovic P., Schmidt F.N. et al. Long-term immobilization in elderly females causes a specific pattern of cortical bone and osteocyte deterioration different from postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2020;35(7):1343-1351. DOI: 10.1002/jbmr.3970.
36. Pathak J.L., Bravenboer N., Luyten F.P. et al. Mechanical loading reduces inflammation-induced human osteocyte-to-osteoclast communication. *Calcif Tissue Int*. 2015;97(2):169-178. DOI: 10.1007/s00223-015-9999-z.
37. Свешников А.А., Патраков В.В., Ларионова Т.А. Гормональная регуляция репаративного костеобразования. *Гений ортопедии*. 2008;2:22-27.
38. Haffner-Luntzer M., Heilmann A., Heidler V. et al. Hypochlorhydria-induced calcium malabsorption does not affect fracture healing but increases post-traumatic bone loss in the intact skeleton: calcium prevents secondary hyperparathyroidism after fracture. *J Orthop Res*. 2016;34(11):1914-1921. DOI: 10.1002/jor.23221.
39. Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Эффективные возможности комплексной реабилитации пациентов с переломами на фоне остеопороза. *PMЖ*. 2018;4(1):10-14.
40. Российские клинические рекомендации. *Ревматология*. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020:441.

## References

- Gladkova E.N., Lesnyak O.M., Alexandrov N.O. et al. Severe osteoporosis in men in the Russian Federation (Osteo-RF study). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2020;23(1):74-75 (in Russ.).
- Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47 (in Russ.). DOI: 10.14341/osteol2930.
- Shishkova V.N., Kosmatova O.V., Skripnikova I.A. Topical Issues of Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in the Practice of General Practitioner. *Lechebnoe delo*. 2021;1:52-61 (in Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12284.
- Rinonapoli G., Ruggiero C., Meccariello L. et al. Osteoporosis in men: a review of an underestimated bone condition. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2105-1-22. DOI: 10.3390/ijms22042105.
- Fischer V., Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol*. 2022;123:14-21. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.05.014.
- Christiansen B.A., Harrison S.L., Fink H.A. et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Incident fracture is associated with a period of accelerated loss of hip BMD: the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2018;29(10):2201-2209. DOI: 10.1007/s00198-018-4606-6.
- Scerrato D., Bersani A.M., Giorgio I. Bio-inspired design of a porous resorbable scaffold for bone reconstruction: A preliminary study. *Biomimetics (Basel)*. 2021;6(1):18. DOI: 10.3390/biomimetics6010018.
- Schmidt-Bleek K., Schell H., Lienau J. et al. Initial immune reaction and angiogenesis in bone healing. *J Tissue Eng Regen Med*. 2014;8(2):120-130. DOI: 10.1002/term.1505.
- Coates B.A., McKenzie J.A., Yoneda S., Silva M.J. Interleukin-6 (IL-6) deficiency enhances intramembranous osteogenesis following stress fracture in mice. *Bone*. 2021;143:1-13. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115737.
- Savintsev A.M., Smolyaninov A.B., Bulgin D.V., Bulatov M.A. Prospects for the use of cellular technologies in traumatology and orthopedics (literature review). *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2007;4(46):58-60 (in Russ.).
- Peng Y., Wu S., Li Y., Crane J.L. Type H blood vessels in bone modeling and remodeling. *Theranostics*. 2020;10(1):426-436. DOI: 10.7150/thno.34126.
- Osipov B., Emami A.J., Christiansen B.A. Systemic bone loss after fracture. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2018;16:116-130. DOI: 10.1007/s12018-018-9253-0.
- Sriruanthong K., Philawuth N., Saloa S. et al. Risk factors of refracture after a fragility fracture in elderly. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):98-106. DOI: 10.1007/s11657-022-01143-4.
- Borgström F., Karlsson L., Ortsäter G.F. et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020;15:1-21. DOI: 10.1007/s11657-020-0706-y.
- Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(1):2-11. DOI: 10.1007/s00774-020-01175-1.
- Аганов Д.С., Тыренко В.В., Тсыган Е.Н. et al. The role of cytokine system RANKL/RANK/OPG in the regulation of bone metabolism. *Генетика и клетки*. 2014;9(4):50-52 (in Russ.).
- Dydykina I.S., Dydykina P.S., Naumov A.V. From knowledge about the structure of bone tissue to the choice of means of influencing it. *RMJ*. 2015;23(7):388-390 (in Russ.).
- Zhao J., Huang M., Zhang X. et al. MiR-146a deletion protects from bone loss in OVX mice by suppressing RANKL/OPG and M-CSF in bone microenvironment. *J Bone Miner Res*. 2019;34(11):2149-2161. DOI: 10.1002/jbmr.3832.
- Grebennikova T.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Mel'nichenko G.A., Dedov I.I. Epigenetic Aspects of Osteoporosis. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk=Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(5):541-548 (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.144018.
- Banefelt J., Akesson K.E., Spangeus A. et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. *Osteoporos Int*. 2019;30:601-609. DOI: 10.1007/s00198-019-04852-8.
- Silman A.J. The patient with fracture: the risk of subsequent fractures. *Am J Med*. 1995;98(2A):12S-16S. DOI: 10.1016/s0002-9343(05)80039-7.
- Frost H.M. The regional acceleratory phenomenon: a review. *Henry Ford Hosp Med J*. 1983;31(1):3-9. PMID: 6345475.



23. Frost H.M. The biology of fracture healing: an overview for clinicians. Part 1. Clin Orthop. 1989;248:283–293. PMID: 2680202.
24. Schilling T., Müller M., Minne H.W., Ziegler R. Influence of inflammation-mediated osteopenia on the regional acceleratory phenomenon and the systemic acceleratory phenomenon during healing of a bone defect in the rat. Calcif Tissue Int. 1998;63(2):160–166. DOI: 10.1007/s002239900508.
25. Emami A.J., Toupadakis C.A., Telek S.M. et al. Age dependence of systemic bone loss and recovery following femur fracture in mice. J Bone Miner Res. 2018;34(1):157–170. DOI: 10.1002/jbmr.3579.
26. Veitch S.W., Findlay S.C., Hamer A.J. et al. Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture. Osteoporos Int. 2006;17(3):364–372. DOI: 10.1007/s00198-005-2025-y.
27. Park S.Y., Ahn S.H., Yoo J.I. et al. Position statement on the use of bone turnover markers for osteoporosis treatment. J Bone Metab. 2019;26(4):213–224. DOI: 10.11005/jbm.2019.26.4.213.
28. Relja B., Land W.G. Damage-associated molecular patterns in trauma. European journal of trauma and emergency surgery. 2020;46:751–775. DOI: 10.1007/s00068-019-01235-w.
29. Dubrovsky A.M., Lim M.J., Lane N.E. Osteoporosis in rheumatic diseases: anti-rheumatic drugs and the skeleton. Calcified tissue international. 2018;102:607–618. DOI: 10.1007/s00223-018-0401-9.
30. D'Amelio P., Roato I., D'Amico L. et al. Bone and bone marrow pro-osteoclastogenic cytokines are up-regulated in osteoporosis fragility fractures. Osteoporos Int. 2011;22(11):2869–2877. DOI: 10.1007/s00198-010-1496-7.
31. Orazgalieva M.G., Nusupbekova A.M., Gabdulina G.H. Molecular genetic aspects of joint degradation. Bulletin of KazNMU. 2015;1:367–372 (in Russ.).
32. Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. Osteoporosis. Gender features of prevention and treatment. RMJ. 2017;22:1646–1650 (in Russ.).
33. Prokopyev A.N., Shchurov I.V., Ananyev V.N., Prokopyev N.Ya. Anatomical and physiological effect of motor activity and functional loads on reparative regeneration of fractures of long tubular bones. Zdravooxranenie, obrazovanie i bezopasnost'. 2018;2:7–18 (in Russ.).
34. Shchurov V.A., Shved S.I., Shchurov I.V. The weight-bearing function of lower limbs and dynamic weightbearing one in patients with leg bone fractures Genij ortopedii. 2008;2:9–12 (in Russ.).
35. Rolvien T., Milovanovic P., Schmidt F.N. et al. Long-term immobilization in elderly females causes a specific pattern of cortical bone and osteocyte deterioration different from postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2020;35(7):1343–1351. DOI: 10.1002/jbmr.3970.
36. Pathak J.L., Bravenboer N., Luyten F.P. et al. Mechanical loading reduces inflammation-induced human osteocyte-to-osteoclast communication. Calcif Tissue Int. 2015;97(2):169–178. DOI: 10.1007/s00223-015-9999-z.
37. Sveshnikov A.A., Patrakov V.V., Larionova T.A. Hormonal regulation of reparative bone formation. Genij ortopedii. 2008;2:22–27 (in Russ.).
38. Haffner-Luntzer M., Heilmann A., Heidler V. et al. Hypochlorhydria-induced calcium malabsorption does not affect fracture healing but increases post-traumatic bone loss in the intact skeleton: calcium prevents secondary hyperparathyroidism after fracture. J Orthop Res. 2016;34(11):1914–1921. DOI: 10.1002/jor.23221.
39. Marchenkova L.A., Makarova E.V. Effective possibilities of complex rehabilitation of patients with fractures on the background of osteoporosis. RMJ. 2018;4(1):10–14 (in Russ.).
40. Russian clinical guidelines. Rheumatology. E.L. Nasonov, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020:441 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Аганов Дмитрий Сергеевич** — к.м.н., преподаватель кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-5082-9332.

**Топорков Михаил Михайлович** — к.м.н., старший преподаватель кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-7417-7509.

**Свиницкая Ирина Сергеевна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

**Тыренко Вадим Витальевич** — д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-0470-1109.

**Максим Оксана Владимировна** — к.м.н., преподаватель 1-й кафедры терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0003-0808-3325.

**Нуршакирова Ирина Евгеньевна** — курсант 6-го курса 4-го факультета Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0003-3659-6515.

**Контактная информация:** Свиницкая Ирина Сергеевна, e-mail: sonirinadoc@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 05.02.2023.**

**Поступила после рецензирования 02.03.2023.**

**Принята в печать 28.03.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Dmitry S. Aganov** — C. Sc. (Med.), lecturer of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5082-9332.

**Mikhail M. Toporkov** — C. Sc. (Med.), senior lecturer of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7417-7509.

**Irina S. Svintsitskaya** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

**Vadim V. Tyrenko** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0470-1109.

**Oksana V. Maksim** — C. Sc. (Med.), lecturer of the 1<sup>st</sup> Department of Therapy, Continuing Medical Education, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0808-3325.

**Irina E. Nurshakirova** — 6-grade student of the 4<sup>th</sup> Faculty, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3659-6515.

**Contact information:** Irina S. Svintsitskaya, e-mail: sonirinadoc@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 05.02.2023.**

**Revised 02.03.2023.**

**Accepted 28.03.2023.**



DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-167-173

## Взгляд на остеоартрит с позиции доказательной медицины и собственного опыта

Е.С. Жугрова, И.Б. Беляева, Р.Р. Самигуллина

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) — это хроническое гетерогенное прогрессирующее заболевание, вызывающее изменения в хрящевой ткани сустава, ремоделирование кости и формирование остеофитов. Клинические проявления ОА включают боль, скованность, отек и ограничение функции суставов. В обзоре рассмотрены современные взгляды на патогенез ОА, актуальные подходы к диагностике и лечению заболевания. Особое внимание сегодня уделяют купированию боли и улучшению качества жизни у пациентов с ОА. В лечении ОА применяются симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA) — лекарственные средства, которые положительно влияют на симптомы ОА и способствуют развитию модифицирующего болезнь эффекта при длительном применении. SYSADOA рекомендуют использовать в качестве первого основного средства лечения ОА. Одним из представителей SYSADOA является хондроитин сульфат (ХС), эффективность которого показана в ряде клинических исследований. ХС рекомендован EULAR для применения у пациентов с ОА. При использовании ХС уменьшается болезненность и улучшается подвижность пораженных суставов. Авторы приводят собственное клиническое наблюдение успешного применения препарата ХС у пациента с ОА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеоартрит, патогенез, лечение, качество жизни, SYSADOA, хондроитин сульфат.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Жугрова Е.С., Беляева И.Б., Самигуллина Р.Р. Взгляд на остеоартрит с позиции доказательной медицины и собственного опыта. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):167–173. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-167-173.

## Insights in osteoarthritis from the perspectives of evidence-based medicine and authors' own experience

E.S. Zhugrova, I.B. Belyaeva, R.R. Samigullina

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a chronic heterogenic progressive disease involving the deterioration of the cartilage tissue within joints, bone remodeling and the development of osteophytes that cause such clinical manifestations as pain, stiffness, edema and reduced joint function. The review elucidates modern views on the pathogenesis of OA and the up-to-date approaches to its diagnostics and treatment. Today, the emphasis is made on relieving pain and improving the quality of life of patients with OA. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) are used in OA clinical practice. The drugs of this class have beneficial effects on OA symptoms and their long-term use exerts disease-modifying action. SYSADOA are recommended for use as the first-line therapy and the treatment of choice in OA. Chondroitin sulfate (CS) is considered as a SYSADOA drug whose effectiveness has been proven in multiple clinical trials. CS is included in the EULAR recommendations for the treatment of patients with OA. The use of chondroitin has been shown to reduce pain and improve mobility of the affected joints. The authors present a clinical report of CS beneficial effects in a patient with OA.

**KEYWORDS:** osteoarthritis, pathogenesis, treatment, quality of life, SYSADOA, chondroitin sulfate.

**FOR CITATION:** Zhugrova E.S., Belyaeva I.B., Samigullina R.R. Insights in osteoarthritis from the perspectives of evidence-based medicine and authors' own experience. Russian Medical Inquiry. 2023;7(3):167–173 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-167-173.

### ВВЕДЕНИЕ

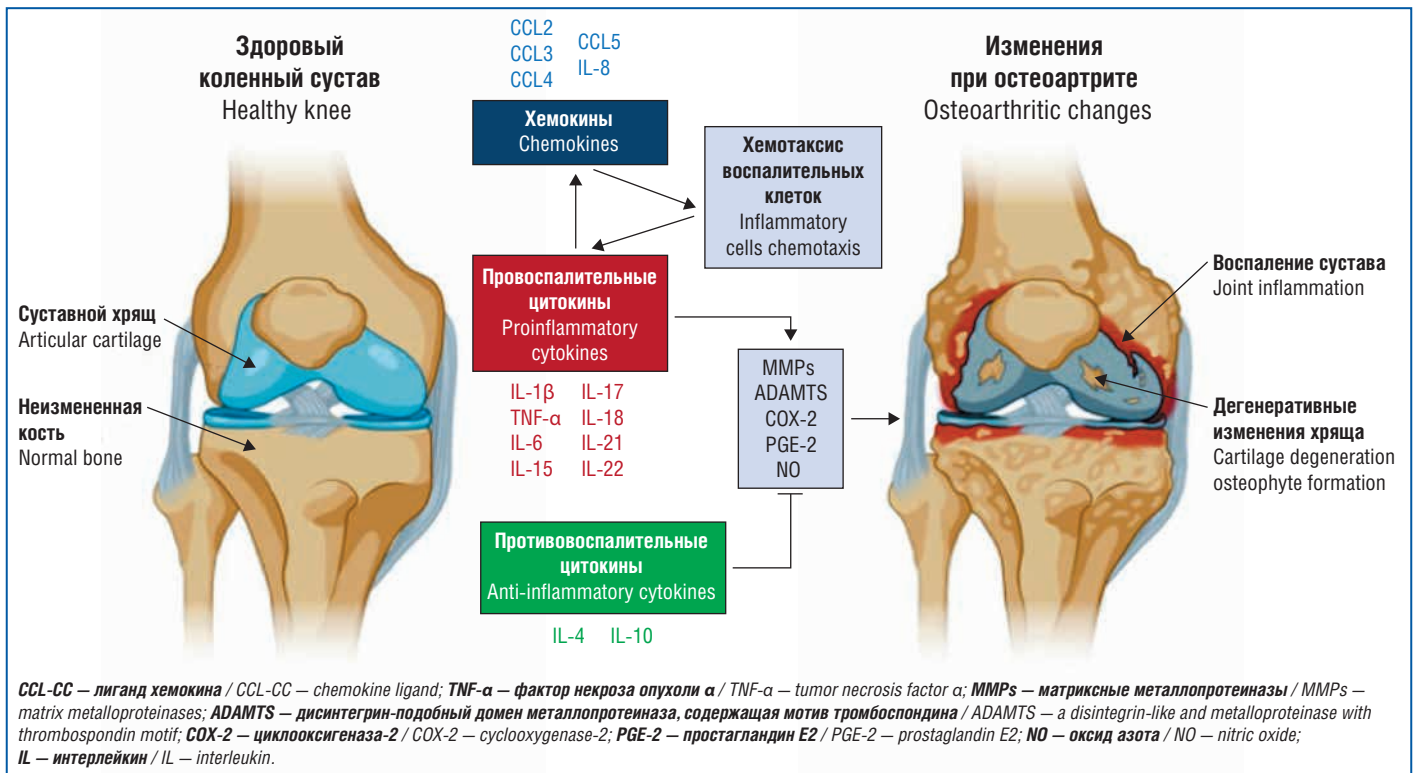
Остеоартрит (ОА) — это хроническое гетерогенное прогрессирующее заболевание, вызывающее изменения в хрящевой ткани сустава, что приводит к ремоделированию кости и формированию остеофитов. Клинические проявления ОА включают боль, скованность, отек и ограничение функции суставов [1].

При ОА могут поражаться практически любые суставы, чаще всего мелкие суставы кистей, стоп, коленные и тазобедренные суставы. ОА приводит к потере функции суставов, обычно сопровождается сильной болью и является наиболее распространенным типом артрита, которым страдают более 10% взрослых. ОА тазобедренных и коленных суставов широко распространен и приводит

к инвалидизации. Существует множество изменяемых и неизменяемых факторов риска развития ОА: генетическая предрасположенность, женский пол, возраст, ожирение, метаболический синдром, дефицит эстрогена в постменопаузе, полученные травмы, малоподвижный образ жизни [2].

### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ОА ПАТОГЕНЕЗ ОА

Остеоартрит характеризуется патологическими изменениями хряща, кости, синовиальной оболочки, связок, мышц и околоуставной жировой ткани, что приводит



**Рис. 1.** Схематическое изображение основных воспалительных процессов и факторов патогенеза ОА [5]

**Fig. 1.** Schematic illustration of the key inflammatory processes and factors of OA pathogenesis [5]

к дисфункции суставов, боли, скованности, функциональным ограничениям и потере полноценной активности [1].

Ранее ОА рассматривали как болезнь «истощения». Считалось, что хроническая перегрузка и нарушение биомеханики сустава приводят к разрушению суставного хряща сустава и, как следствие, к воспалению. В настоящее время известно, что ОА представляет собой гораздо более сложный процесс, развитие которого обусловлено влиянием воспалительных и метаболических факторов (рис. 1) [3–5].

Дегенеративные процессы в суставном хряще играют важную роль в патогенезе ОА и других типов воспаления суставов и костей. Характерными признаками ОА являются прогрессирующее разрушение хряща и в итоге полная потеря хондроцитов. Ключевым ферментом, ответственным за дегенеративные изменения в хряще, является матриксная металлопротеиназа 13 (ММР-13), которая, как считается, вносит значительный вклад в дегенеративные процессы [6]. Смещение баланса про- и противовоспалительных цитокинов в сторону провоспалительных цитокинов вызывает секрецию ферментов и других провоспалительных факторов, участвующих в патогенезе ОА, что приводит к морфологическим изменениям в суставе, таким как дегенерация хряща, образование остеофитов и т. д. Хемокины также способствуют воспалительным процессам, стимулируя хемотаксис воспалительных клеток, которые затем секретируют провоспалительные цитокины, формируя порочный круг, что существенно осложняет лечение ОА и профилактику его прогрессирования [5].

Боль является основным симптомом ОА и главной причиной обращения за медицинской помощью, а также важным фактором, определяющим потерю функции сустава. Прогрессирующая боль «механического» характера и «стартовая» боль — наиболее частые симптомы ОА. В отношении боли при ОА многое остается неясным, в частности анатомическая

причина боли и причина слабой корреляции между выраженностью боли и рентгенологическими изменениями.

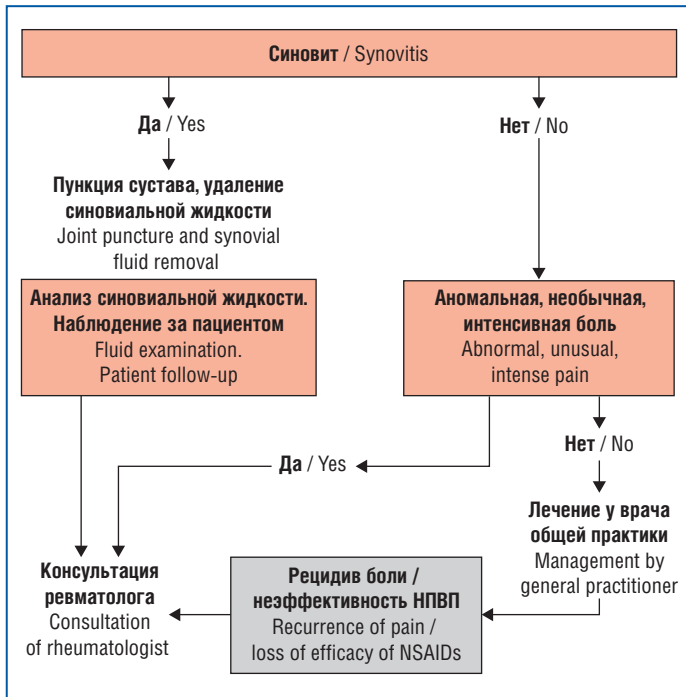
## Диагностика и лечение ОА

Остеоартрит — это, прежде всего, клинический диагноз, однако проведение дополнительных исследований может быть необходимо. Так, МРТ-сканирование — это инструмент, который может помочь диагностировать ОА и дать рекомендации по лечению [7].

Результаты лабораторных исследований у пациентов с ОА обычно являются нормальными, хотя они могут быть полезны для дифференциальной диагностики. Так, определение уровней С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов может быть полезно при оценке системных воспалительных состояний и аутоиммунных заболеваний, определение уровня мочевой кислоты позволяет выявить наличие гиперурикемии.

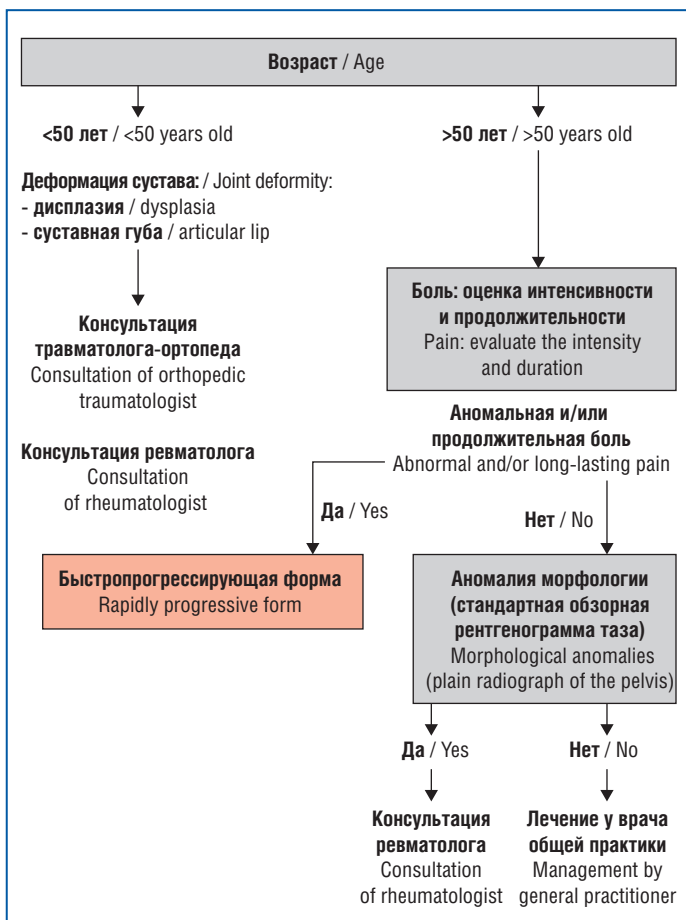
Остеоартрит является междисциплинарной проблемой, и лечением больных с данной патологией занимаются врачи разных специальностей, чаще всего врачи общей практики, терапевты. Не всегда они обучены принципам диагностики ОА, что приводит к задержкам в диагностике, ненужному использованию ресурсов и неоптимальным результатам лечения пациентов. Для решения этой проблемы Международный ревматологический совет 8 экспертов разработал руководящие принципы диагностики ОА при оказании первичной медико-санитарной помощи. Основное внимание было уделено трем основным локализациям: бедро, колено и кисти/стопы (рис. 2–4) [7].

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) пересмотрело рекомендации 2014 г. по лечению ОА коленного сустава в свете последних данных об эффективно-



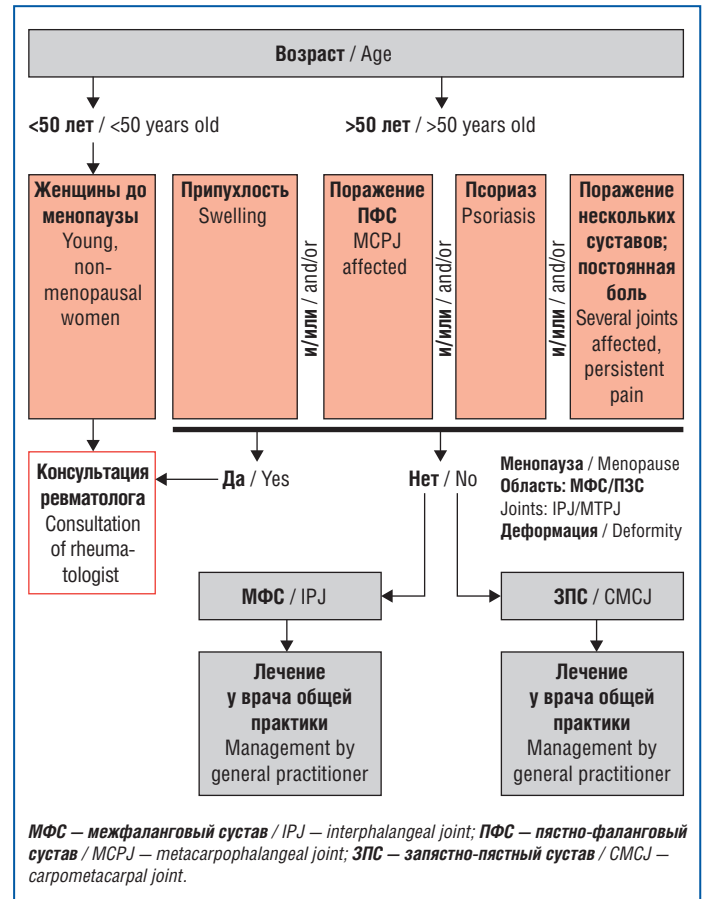
**Рис. 2.** Алгоритм ведения пациента с ОА коленных суставов в реальной клинической практике [адапт. из 7]

**Fig. 2.** Guidelines for the management of patient with knee osteoarthritis in real clinical practice [adapted from 7]



**Рис. 3.** Алгоритм ведения пациента с ОА тазобедренных суставов в реальной клинической практике [адапт. из 7]

**Fig. 3.** Guidelines for the management of patient with hip osteoarthritis in real clinical practice [adapted from 7]



**Рис. 4.** Алгоритм ведения пациента с ОА суставов кистей в реальной клинической практике [адапт. из 7]

**Fig. 4.** Guidelines for the management of patient with hand osteoarthritis in real clinical practice [adapted from 7]

сти и безопасности, чтобы разработать обновленный пошаговый алгоритм терапии данного заболевания [7].

Принципы лечения ОА заключаются в уменьшении боли и скованности, а также в поддержании функции сустава. Физические упражнения, снижение массы тела — основа лечения ОА [2], несмотря на современные достижения в медикаментозном и немедикаментозном, в том числе хирургическом, лечении ОА. Большое значение придается купированию боли, поскольку хроническая боль при ОА может повлиять на качество жизни пациента, функции организма и психическое благополучие [8].

Впервые персонализированный подход к лечению ОА коленного сустава был предпринят экспертами из Международного общества исследований остеоартрита (OARSI) [9], которые предложили выделять фенотипы ОА на основе локализации поражения и наличия или отсутствия сопутствующей патологии.

На конгрессе ESCEO в 2019 г. предыдущие рекомендации были обновлены на основании системы фактических данных GRADE и новых систематических обзоров и мета-анализов. Были разработаны рекомендации, ориентированные на пациента, основанные на фактических данных, согласованные экспертами по лечению ОА коленного сустава, предназначенные для информирования пациентов, врачей и медицинских работников по всему миру. На основании предыдущих рекомендаций по ОА и систематического обзора литературы по ОА были рассмотрены и рекомендованы 29 методов лечения. Доказательства, опубликованные после



принятия руководящих принципов OARSI, были основаны на систематическом обзоре, проведенном OARSI [10, 11]. Ключом к формулированию рекомендаций с использованием методики GRADE является оценка баланса между пользой и вредом для конкретного пациента с ОА.

OARSI выпустила международные рекомендации по нехирургическому лечению ОА коленного и тазобедренного суставов для четырех фенотипов ОА (рис. 5) в зависимости от сопутствующей патологии, наличие которой затрудняет лечение ОА. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являются заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистые заболевания [12]. ACR/OARSI настоятельно рекомендуют использовать препараты, содержащие глюкозамин и хондроитин, симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA) при ОА [10, 11].

Недавно появились рекомендации по немедикаментозным методам лечения ОА для врачей общей практики, в которых указано на необходимость психосоциальных вмешательств и коррекцию нарушений сна с учетом неоднородности боли при ОА. Что касается медикаментозного лечения, то пошаговый подход к назначению препаратов остается прежним. Коррекция факторов риска является первоначальным этапом лечения ОА. При легкой боли ре-

комендован прием парацетамола. Парацетамол давно используется в качестве обезболивающего средства при ОА из-за его безопасности, несмотря на относительно низкий болеутоляющий эффект [12, 13].

Данные об эффективности пищевых добавок в лечении ОА противоречивы. Согласно результатам метаанализа 2013 г. применение добавок с куркумином и имбирем может оказывать благоприятное влияние на симптомы ОА коленного сустава, для оценки эффектов омега-3 жирных кислот и витамина D требовались дополнительные исследования [14].

Локальное применение НПВП рекомендуется перед приемом пероральных НПВП, они обладают умеренным обезболивающим эффектом, сопоставимым с эффектом пероральных НПВП, но имеют лучший профиль безопасности из-за низкой системной адсорбции. Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты (ГК) рекомендуется при наличии противопоказаний к приему НПВП, у пожилых пациентов с сопутствующей патологией или у пациентов, которые не ответили на предыдущую терапию [15].

U. Anil et al. [16] провели метаанализ 79 рандомизированных клинических исследований (РКИ) (n=8761) с целью определения наиболее эффективного средства для внутрисуставного введения при лечении ОА коленного сустава.

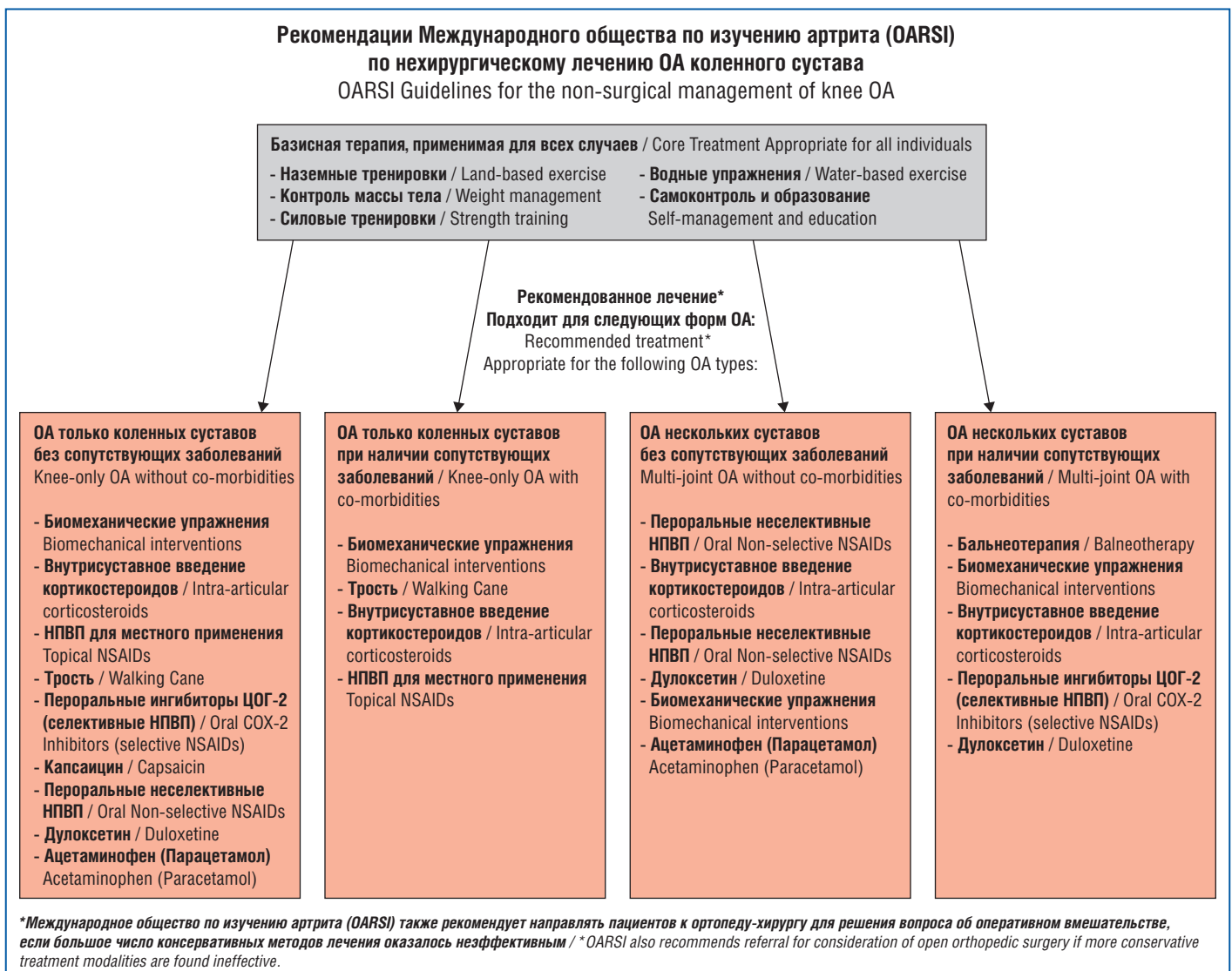


Рис. 5. Алгоритм рекомендаций ESCEO для лечения ОА [12]

Fig. 5. ESCEO stepwise treatment algorithm for osteoarthritis [12]

Для внутрисуставного введения применяли аутологичную кондиционированную сыворотку, концентрат аспириата костного мозга, ботулинический токсин, глюкокортикостероиды (ГКС), ГК, мезенхимальные стволовые клетки, озон, физиологический раствор плацебо, обогащенную тромбоцитами плазму (platelet-rich plasma, PRP), плазму, богатую фактором роста, и стромально-васкулярную фракцию жировой ткани (stromal vascular fraction, SVF). Через 4–6 нед. и 3 мес. наблюдения лечением с наивысшим Р-баллом по шкале WOMAC было введение высокомолекулярной ГК и ГКС [Р-балл 0,9500 и 8503 соответственно]. При 6-месячном периоде наблюдения лечением с самым высоким Р-баллом по шкале WOMAC было введение PRP [Р-балл 0,7676]. Во все временные точки после инъекции лечение с наивысшим Р-баллом по шкале ВАШ [диапазон Р-баллов 0,8631–9927] и WOMAC через 12 мес. [Р-балл 0,9044] было введение SVF. Имеющиеся данные показывают, что инъекции SVF приводят к наиболее выраженному снижению болевых ощущений и улучшению функциональных исходов у пациентов с ОА коленного сустава в течение 1 года наблюдения.

### SYSADOA в лечении ОА

Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA) — это класс лекарственных средств, которые положительно влияют на симптомы ОА и обладают модифицирующим болезнью эффектом при длительном применении. SYSADOA рекомендуют использовать в качестве первого основного средства лечения ОА. К SYSADOA относятся лекарственные препараты, содержащие глюкозамина сульфат (ГС), хондроитина сульфат (ХС), неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин, ГК для внутрисуставного введения. Их эффективность изучена в ряде клинических исследований [17–21].

Положительные метаболические эффекты ХС и ГС были показаны *in vitro* на клетках, выделенных из синовиальных суставов (хондроцитах, синовиоцитах и клетках субхондральной кости), которые поражаются при ОА. ХС и ГС увеличивали синтез коллагена II и протеогликанов в хондроцитах и снижали выработку провоспалительных медиаторов и протеаз, уменьшали гибель клеток и улучшали баланс процессов анаболизма/катаболизма во внеклеточном матриксе хряща [18].

В клинических исследованиях были показаны положительные эффекты ХС и ГС в отношении боли и функции суставов. Сообщения о структурно-модифицирующих эффектах ХС и ГС были проанализированы в ряде метаанализов. В. Zegels et al. [20] провели сравнительное двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование с участием 353 пациентов в возрасте старше 45 лет, страдавших ОА коленного сустава (индекс Лекена  $\geq 7$ , боль по ВАШ  $\geq 40$  мм). Пациенты получали ХС в дозе 1200 мг 1 р/сут в форме саше, в дозе 400 мг 3 р/сут в форме капсул или плацебо в течение 3 мес. Через 3 мес. наблюдения не выявили существенных различий между однократным приемом ХС в форме саше или трехкратным приемом в форме капсул. У пациентов, получавших ХС, отмечали статистически значимое снижение индекса Лекена ( $p < 0,001$ ) и уменьшение выраженности боли по ВАШ ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями у пациентов из группы плацебо. М. Simental-Mendía et al. [17] выполнили систематический обзор и метаанализ плацебо-контролируемых РКИ

с целью изучения влияния применения ГС и ХС на симптомы ОА коленного сустава. В базах данных Medline, SCOPUS, Web of Science и Google Scholar провели поиск результатов РКИ, в которых оценивали влияние перорального приема ГС и/или ХС на симптомы ОА с использованием индекса WOMAC и/или ВАШ. Применение ГС и/или ХС статистически значимо уменьшало боль при оценке по ВАШ: взвешенная разность средних (weighted mean difference, WMD) составила  $-7,41$  мм, 95% ДИ от  $-14,31$  до  $-0,51$ ,  $p = 0,04$ , и  $-8,35$  мм, 95% ДИ от  $-11,84$  до  $-4,85$ ,  $p < 0,00001$  соответственно. При использовании комбинации различия не были статистически значимы (WMD  $-0,28$  мм, 95% ДИ от  $-8,87$  до  $8,32$ ,  $p = 0,95$ ). Ни ГС, ни ХС, ни их комбинация не оказали существенного положительного влияния на общий индекс WOMAC и его субшкалы. Таким образом, пероральный прием ГС или ХС уменьшал боль в коленном суставе при ОА, однако использование комбинации не было более эффективно, чем применение ГС или ХС в отдельности [17]. Согласно результатам метаанализа Х. Zhu et al. [19] ХС по сравнению с плацебо облегчал симптомы и улучшал функцию суставов при ОА коленного и/или тазобедренного суставов.

Хондроитина сульфат рекомендован EULAR в качестве симптоматического препарата замедленного действия для лечения ОА [21]. Одним из высококачественных препаратов ХС является препарат Структум, который содержит хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат<sup>1</sup>. При лечении данным препаратом уменьшается болезненность и улучшается подвижность пораженных суставов, а терапевтический эффект длительно сохраняется после курса лечения.

Представляем собственное клиническое наблюдение применения препарата для лечения ОА в практике врача-ревматолога.

### Клиническое наблюдение

Пациент А.П., 77 лет, обратился к врачу с жалобами на боль в левом коленном суставе во время движений, «стартовую» боль и боль после длительной ходьбы.

История болезни: дебют суставного синдрома в апреле 2021 г., когда пациент начал замечать боль в левом коленном суставе. На момент первого осмотра пациент ходит с тростью. *St. localis*: укорочения конечностей не наблюдается. Ось левой нижней конечности в норме. Отек левого коленного сустава отсутствует, небольшая боль в левом коленном суставе при пальпации, деформации медиального мыщелка отсутствуют, его пальпация безболезненна, движения в левом коленном суставе слегка болезненны, умеренная гипотрофия мышц бедра и голени. Стресс-тесты на связки левого коленного сустава безболезненны. Способность поддерживать обе нижние конечности сохранена. На момент обследования нейтрофильных изменений в стопах не было.

Диагноз: остеоартроз (гонартроз) левого коленного сустава, рентгенологическая стадия 1–2. Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 2.

Влияние заболевания на социальную жизнь пациента: боль возникает в начале движений и после длительной ходьбы, что заставляет пациента остановиться, отдохнуть, чтобы уменьшить болевой синдром. Пациенту пришлось снизить двигательную активность и чаще принимать НПВП.

<sup>1</sup> Структум, капсулы. (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%a1%d1%82%d1%80%d1%83%d0%ba%d1%82%d1%83%d0%bc&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&regtype=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> (дата обращения: 04.04.2023).

Назначенная терапия и обоснование назначения: мелоксикам 15 мг внутрь, Структум по 500 мг 2 р/сут внутрь в течение 6 мес.

Обследование через 6 мес. *St. localis*: пациент ходит без дополнительной поддержки, не хромотает. Укорочения конечностей не наблюдается. Ось левой нижней конечности в норме. Отека левого коленного сустава нет. Объем движений в левом коленном суставе увеличен, практически безболезнен, умеренная гипотрофия мышц подколенного сухожилия и голени левой нижней конечности. Стресс-тесты на связки левого коленного сустава проходят безболезненно. На момент обследования нейрпрофильных изменений в стопах не было.

На фоне приема препарата Структум пациент отметил значительное уменьшение болевого синдрома, снижение потребности в приеме НПВП и топических противовоспалительных средств, увеличение пройденного расстояния в 3 раза до появления боли при ходьбе (более чем на 3 км) и улучшение качества жизни. Нежелательных явлений в течение 6 мес. наблюдения не было зарегистрировано.

## ОБСУЖДЕНИЕ

M. Vitaloni et al. [22] было показано, что ОА коленного сустава связан с функциональными ограничениями и болью, влияет на социальные связи и психологическое благополучие, а также ухудшает качество жизни (КЖ) пациентов. Влияние на КЖ у женщин было более выраженным. Ожирение, а также более низкий уровень физической активности были ассоциированы с более низкими показателями КЖ. Повышение общей осведомленности пациента о заболевании улучшало КЖ, в то время как бедность, психологический стресс, депрессия и отсутствие семейных отношений снижают его [23].

В представленном нами клиническом наблюдении увеличение расстояния, которое пациент проходил без появления боли, было ассоциировано с улучшением КЖ. Важно отметить, что образовательные и управленческие программы, разработанные для поддержки пациентов с ОА, сообщают об улучшении КЖ. Данные о КЖ являются ценным инструментом, который позволяет медицинским работникам помочь в разработке наиболее эффективного плана лечения ОА [24].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основываясь на имеющихся данных, можно отметить, что большинство комбинированных методов лечения обладают преимуществами по сравнению с отдельными препаратами для облегчения боли и других симптомов, типичных для ОА, хотя требуются дальнейшие высококачественные исследования. В этой работе мы представили новые, ориентированные на пациента подходы к лечению ОА. На примере клинического наблюдения мы рассмотрели положительные эффекты препарата Структум, капсулы, в отношении болевого синдрома и КЖ у пациента с ОА. ▲

## Литература / References

- Vina E.R., Kwoh C.K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):160–167. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000479.
- Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA.* 2021;325(6):568–578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.

- Abramoff B., Caldera F.E. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am.* 2020;104(2):293–311. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.
- Sabha M., Hochberg M.C. Non-surgical management of hip and knee osteoarthritis; comparison of ACR/AF and OARSI 2019 and VA/DoD 2020 guidelines. *Osteoarthr Cartil Open.* 2021;4(1):100232. DOI: 10.1016/j.ocrto.2021.100232.
- Molnar V., Matišić V., Kodvanj I. et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9208. DOI: 10.3390/ijms22179208.
- Hu Q., Ecker M. Overview of MMP-13 as a Promising Target for the Treatment of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1742. DOI: 10.3390/ijms22041742.
- Martel-Pelletier J., Maheu E., Pelletier J.P. et al. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(1):19–30. DOI: 10.1007/s40520-018-1077-8.
- Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Arden N.K., Perry T.A., Bannuru R.R. et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(1):59–66. DOI: 10.1038/s41584-020-00523-9.
- Rausch Osthoff A.K., Niedermann K., Braun J. et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1251–1260. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213585.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363–388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Geenen R., Overman C.L., Christensen R. et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):797–807. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
- Mathieu S., Soubrier M., Peirs C. et al. A Meta-Analysis of the Impact of Nutritional Supplementation on Osteoarthritis Symptoms. *Nutrients.* 2022;14(8):1607. DOI: 10.3390/nu14081607.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(2):149–162. DOI: 10.1002/acr.24131.
- Anil U., Markus D.H., Hurley E.T. et al. The efficacy of intra-articular injections in the treatment of knee osteoarthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Knee.* 2021;32:173–182. DOI: 10.1016/j.knee.2021.08.008.
- Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Vilchez-Cavazos F. et al. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int.* 2018;38(8):1413–1428. DOI: 10.1007/s00296-018-4077-2.
- Henrotin Y., Marty M., Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas.* 2014;78(3):184–187. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015.
- Zhu X., Sang L., Wu D. et al. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):170. DOI: 10.1186/s13018-018-0871-5.
- Zegels B., Crozes P., Uebelhart D. et al. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(1):22–27. DOI: 10.1016/j.joca.2012.09.017.
- Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):16–24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
- Vitaloni M., Botto-van Bemden A., Sciortino Contreras R.M. et al. Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):493. DOI: 10.1186/s12891-019-2895-3.
- Veronese N., Cooper C., Bruyère O. et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs.* 2022;82(13):1347–1355. DOI: 10.1007/s40265-022-01773-5.



**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Жугрова Елена Сергеевна** — к.м.н., доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-8622-5205.

**Беляева Ирина Борисовна** — д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

**Самигуллина Рузана Рамиловна** — ассистент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-6341-3334.

**Контактная информация:** Жугрова Елена Сергеевна, e-mail: jugrova@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 01.02.2023.**

**Поступила после рецензирования 28.02.2023.**

**Принята в печать 24.03.2023.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Elena S. Zhugrova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the E.E. Eikhvald Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8622-5205.

**Irina B. Belyaeva** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the E.E. Eikhvald Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

**Ruzana R. Samigullina** — assistant of the E.E. Eikhvald Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6341-3334.

**Contact information:** Elena S. Zhugrova, e-mail: jugrova@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 01.02.2023.**

**Revised 28.02.2023.**

**Accepted 24.03.2023.**

# Структум

## ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ 500 МГ

### На передовой, чтобы действовать<sup>1</sup>

### Сохранить движение в суставах

Узнайте все про Структум на [www.stuctum.pro](http://www.stuctum.pro)



 Pierre Fabre

Торговое название: Структум. МНН: Хондроитина сульфат. Показания: Остеоартрозы, межпозвоночный остеохондроз. Способ применения: внутрь по 1 г/сут (по 1 капсуле 2 раза в день). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; возраст до 15 лет. Меры предосторожности: не рекомендуется во время беременности и грудного вскармливания. С осторожностью: пациентам с кровотечениями и склонностью к кровотечениям. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. РУ: ЛП-№(000344)-(ПФ-РУ), 7-ПФМС-СТР-ФЕВ-2022

Производитель: «Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция. Адрес для приема претензий: ООО «Пьер Фабр», 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Тел.: +7 495 789 9533. [www.pierre-fabre.com/ru-ru](http://www.pierre-fabre.com/ru-ru), e-mail: [info.pfrussia@pierre-fabre.com](mailto:info.pfrussia@pierre-fabre.com)

Подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

1. Bruyere O et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Seminars in Arthritis and Rheumatism 49 (2019) 337-350.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-174-180

## Клиническое наблюдение криптококкового менингита у пациента с системной красной волчанкой

Д.А. Кузьминых<sup>1</sup>, Ю.В. Елисеев<sup>2</sup>, М.С. Матросова<sup>2,3</sup>, П.А. Глазунов<sup>2</sup>, Е.В. Жилиев<sup>1,2,4</sup><sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>АО «ЕМЦ», Москва, Россия<sup>3</sup>ФГБНУ НЦН, Москва, Россия<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Риск тяжелых инфекций значительно повышен у лиц, страдающих системной красной волчанкой (СКВ). В статье представлен клинический случай менингоэнцефалита, вызванного *Cryptococcus neoformans*, у пациентки 33 лет с СКВ, получавшей длительное лечение средними и высокими дозами глюкокортикоидов. Болезнь диагностирована на основании анализа спинномозговой жидкости (СМЖ), магнитно-резонансной томографии головного мозга, ретроспективного анализа данных компьютерной томографии органов грудной клетки. Антимикотическая терапия липосомальным амфотерицином В и флуконазолом была успешной. Особенности данного случая являются поздняя диагностика ввиду медленного развития и неспецифичности неврологических симптомов, а также развитие острого почечного повреждения на фоне антимикотической терапии. В статье рассмотрены вопросы диагностики инфекционных осложнений у пациентов с СКВ, особенно грибковых инфекций, а также современные подходы к лечению криптококкового менингита. Представленное клиническое наблюдение может помочь терапевтам и ревматологам в своевременном распознавании криптококковых инфекций у больных СКВ. Авторы отметили, что исследование СМЖ играет ключевую роль в постановке диагноза криптококкового менингита.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** церебральный криптококкоз, оппортунистическая инфекция, менингоэнцефалит при системной красной волчанке, клиническое наблюдение, грибковая инфекция, системная красная волчанка.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кузьминых Д.А., Елисеев Ю.В., Матросова М.С. и др. Клиническое наблюдение криптококкового менингита у пациента с системной красной волчанкой. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):174–180. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-174-180.

## A clinical case of cryptococcal meningitis in patient with systemic lupus erythematosus

D.A. Kuzminykh<sup>1</sup>, Yu.V. Eliseev<sup>2</sup>, M.S. Matrosova<sup>2,3</sup>, P.A. Glazunov<sup>2</sup>, E.V. Zhilyaev<sup>1,2,4</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>JSC European Medical Center, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The risk of serious infectious diseases is significantly increased in individuals with systemic lupus erythematosus (SLE). The article describes a clinical case of meningoencephalitis caused by *Cryptococcus neoformans*, in a 33-year-old female patient with SLE. The diagnosis was based on the results of cerebrospinal fluid analysis, brain magnetic resonance imaging scans, and retrospective analysis of chest computed tomography features. The antifungal therapy comprising liposomal amphotericin B and fluconazole was used successfully. Distinctive features of this clinical case include a delayed diagnosis due to the slow development and the presence of non-specific neurological symptoms, as well as the onset of acute renal disorders amid the use of antifungal therapy. The authors discuss the issues of diagnosing infectious complications in patients with SLE, particularly fungal infections, and the up-to-date approaches to therapy of cryptococcal meningitis. The presented clinical report could help therapists and rheumatologists to improve timely recognition of cryptococcal infections in SLE patients. The authors emphasized that CSF examination plays the key role in diagnosing cryptococcal meningitis.

**KEYWORDS:** cerebral cryptococcosis, opportunistic infection, meningoencephalitis in patients with systemic lupus erythematosus, clinical case, fungal infection, systemic lupus erythematosus.

**FOR CITATION:** Kuzminykh D.A., Eliseev Yu.V., Matrosova M.S. et al. A clinical case of cryptococcal meningitis in patient with systemic lupus erythematosus. Russian Medical Inquiry. 2023;7(3):174–180 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-174-180.

### ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные осложнения у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в настоящее время выходят на первые позиции в структуре причин госпитализации

и смертности этих больных. Оппортунистические инфекции составляют значительную долю таких осложнений. Диагностика этих заболеваний, редко встречающихся у иммунокомпетентных лиц, часто имеющих преимущественно

неспецифические проявления, сопряжена с объективными трудностями и нередко происходит со значительной поддержкой. Иллюстрацией вышеописанных проблем может служить следующее клиническое наблюдение.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 33 года, госпитализирована в стационарное отделение АО «ЕМЦ» 20.09.2022 с жалобами на диффузную постоянную головную боль давящего характера, сопровождающуюся светобоязнью, усиливающуюся при движении и частично купирующуюся анальгетиками, интенсивностью до 6 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Из анамнеза известно, что в 2003 г., со слов пациентки, после длительной инсоляции на кистях появились высыпания по типу крапивницы, эритема лица в области скул и спинки носа по типу «бабочки». Кроме того, в анамнезе отмечались язвочки ротовой полости, миалгии, лейкопении (точные значения неизвестны), артриты и артралгии. Со слов пациентки, при дообследовании обнаружен антинуклеарный фактор (титр и метод выявления неизвестны), антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину. Выставлен диагноз СКВ. Наблюдается у ревматолога с 2004 г. Проводилось лечение преднизолоном 60 мг/сут с постепенной деэскалацией до 4 мг/сут, метотрексатом в таблетированной форме (со слов пациентки, терапия метотрексатом проводилась в течение 6 мес., затем препарат был отменен ввиду развития лейкопении), гидроксихлорохином 400 мг/сут.

В 2015 г. пациентка обследовалась в Израиле, с учетом стабильного течения заболевания рекомендовано снижение дозы метилпреднизолона до 2 мг, на фоне чего осенью 2017 г. появились эритематозные высыпания, боли в мелких суставах кистей, отеки нижних конечностей. В 2018 г. отмечались отеки кистей, боли в мелких суставах кистей, в связи с чем доза метилпреднизолона повышена до 12 мг/сут.

В 2019 г. пациентка была повторно госпитализирована в ревматологическое отделение по месту жительства в связи с жалобами на болезненные язвы полости рта, полости носа. При дообследовании отмечена протеинурия 1 г/сут без признаков снижения фильтрационной функции почек (креатинин 55 мкмоль/л). В течение 3 лет (с 2019 по 2022 г.) пациентка находилась на терапии метилпреднизолоном 12 мг/сут, гидроксихлорохином 400 мг/сут. Обострений заболевания не наблюдалось.

Настоящее ухудшение состояния с 18.07.2022, когда пациентка стала отмечать стреляющую боль в левом ухе, на следующий день с утра появилась левосторонняя головная боль давящего характера, интенсивностью до 5 баллов по ВАШ. Головная боль и боль в левом ухе сохранялись в течение следующих 2 дней, интенсивность увеличилась до 10 баллов по ВАШ. В последующем головная боль приобрела диффузный характер, в течение недели присоединились боли мышечного характера в шейном отделе позвоночника, субфебрильная температура (максимально до 37,4 °С). Пациентка была консультирована врачом-терапевтом 27.07.2022, который предположил остеохондроз и обострение СКВ. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга без контрастного усиления патологии выявлено не было. Однократно консультирована оториноларингологом, а также мануальным терапевтом, после посещения которого субъективно

отмечалось кратковременное (на несколько часов) уменьшение головной боли.

17.08.2022 пациентка доставлена бригадой скорой медицинской помощи в больницу г. Москвы в экстренном порядке в связи с жалобами на внезапное нарушение речи (со слов мужа: стала с трудом формулировать мысли, говорила несвязно), эпизод кратковременной утраты сознания. Госпитализирована в отделение реанимации с направительным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения». Очаговой неврологической симптоматики выявлено не было. В психическом статусе отмечены аспонтанность, замедление психических процессов, снижение беглости речи с уменьшением словарного запаса и амнестический синдром с нарушением заучивания и воспроизведения ранее известной информации. Данные МРТ головного мозга без контрастного усиления: в проекции хвостатого ядра определяется неправильной формы очаг измененного сигнала, без выраженного масс-эффекта, неоднородного гиперинтенсивного по T2 и Flair, несколько неоднородного изо-гипоинтенсивного по T1, с признаками ограничения диффузии по DWI, размерами 0,4×1 см (рис. 1). Изменения трактовались как более характерные для подострого периода ишемического повреждения в бассейне левой средней мозговой артерии. Также были выявлены признаки левостороннего сфеноидита.

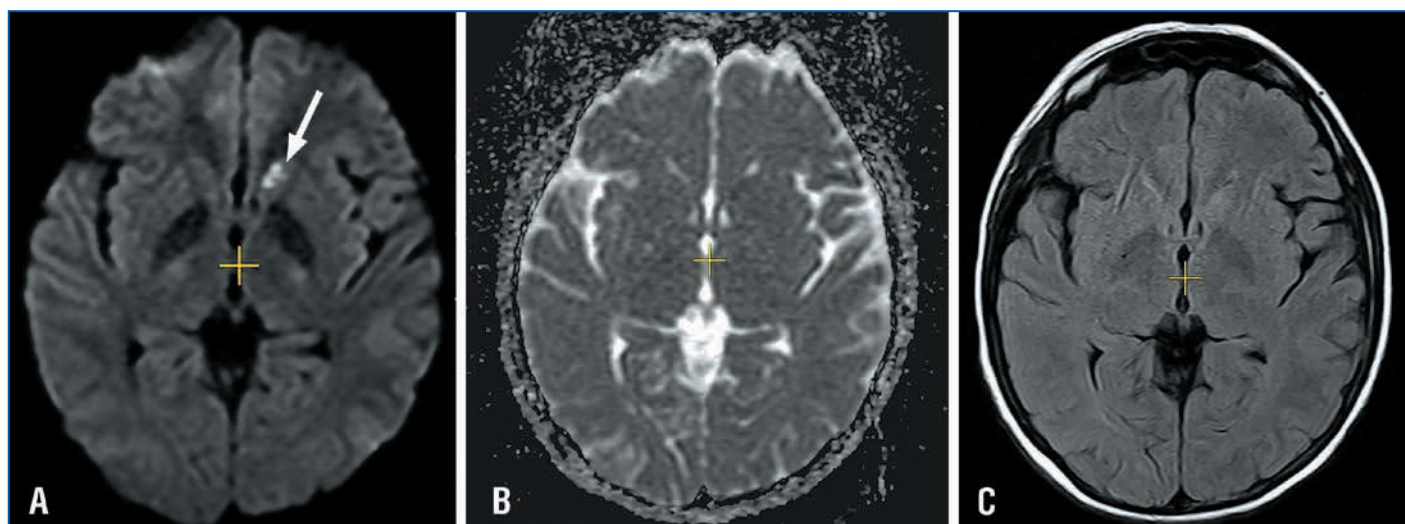
На фоне проводимой терапии (беттагистин, этилметилгидроксипиридина сукцинат, эноксапарин натрия, хлорпротиксен, церебролизин, аминофиллин, галоперидол) 22.08.2022 у пациентки развился галлюцинаторно-бредовый синдром, в связи с чем она была переведена в психиатрическую больницу с целью исключения шизофреноподобного расстройства. Диагноз не подтвердился, галлюцинаторно-бредовый синдром купирован, пациентка выписана 23.08.2022.

На электроэнцефалограмме от 09.09.2022: регионарных изменений и эпилептической активности выявлено не было.

При осмотре 09.09.2022 в связи с планируемой госпитализацией пациентке был проведен иммунохроматографический тест на COVID-19 (экспресс-тест), который дал положительный результат. В связи с этим по рекомендации семейного врача с 12.09.2022 доза метилпреднизолона была увеличена до 100 мг/сут внутрь, терапия продолжалась в течение 9 дней.

Пациентка была госпитализирована в неврологическую клинику АО «ЕМЦ» 20.09.2022. При поступлении: состояние расценено как удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. Кожные покровы нормальной окраски и влажности. Частота дыхания 18 в 1 мин, артериальное давление 120/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 70 в 1 мин. В неврологическом статусе: сознание ясное, ориентирована в месте, времени, собственной личности правильно. Критика сохранена. Речь не нарушена. Ригидность затылочных мышц. Минимальное расстояние подбородок — грудина 3 см. Зрачки равные, фотореакция симметричная. Диплопия при взгляде вправо вверх. Нистагм единичный установочный при взгляде влево. Данные лабораторных исследований приведены в таблице. В результатах анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) обращали на себя внимание значительный цитоз (305 кл/мкл), преимущественно лимфоцитарный, существенное присутствие эритроцитов (63 кл/мкл), низкое содержание глюкозы 0,20 ммоль/л (градиент с сывороткой 0,04), повышение уровня белка до 0,56 г/л. При микроскопии СМЖ обна-





**Рис. 1.** Данные МРТ головного мозга (без контрастирования) пациентки В. от 19.08.2022.

Определяются участки рестрикции диффузии в головке хвостатого ядра слева, имеющие повышенный МР-сигнал в режиме DWI (А, белая стрелка), пониженный — на карте измеряемого коэффициента диффузии (В), в режиме T2 Flair (С) — указанные зоны практически не визуализируются

**Fig. 1.** Brain (non-contrast) MRI scans of patient V. dated 19.08.2022.

Diffusion restriction regions are detected in the head of caudate nucleus on the left side which have an increased MR-signal intensity in the DWI mode (A, white arrow), a decreased intensity – on the measured diffusion coefficient map (B), in the T2 Flair mode (C) – the specified zones are very poorly visualized

**Таблица.** Динамика показателей лабораторных тестов пациентки В.

**Table.** Laboratory test results over time in patient V.

Исследуемый параметр Studied parameter	Значения параметра / Parameter values				
	Референсные значения Reference values	20.09.2022	23.09.22	27.09.2022	12.10.2022
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	11,20–15,00	106	105	96	103
Эритроциты, 10 <sup>6</sup> /мкл / Erythrocytes, 10 <sup>6</sup> /μl	3,50–5,00	4,07	3,96	3,72	3,89
Лейкоциты, 10 <sup>3</sup> /мкл / Leucocytes, 10 <sup>3</sup> /μl	4,00–10,00	15,29	14,2	13,32	11,22
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /мкл / Platelets, 10 <sup>3</sup> /μl	150–400	475	331	266	290
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	2–20	2	–	10	9
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l	45–84	55	146	89	132
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	3,5–6,1	4,9	–	5,2	5,6
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l	<5	0,05	35	155	73
Прокальцитонин / Procalcitonin	<0,1	0,18	–	0,19	0,06
<b>Спинальная жидкость: / Cerebrospinal fluid:</b>					
цитоз, кл/мкл / cytos, cells/μl	0–4	<b>305</b>	–	4	<b>15</b>
нейтрофилы / neutrophils, %	–	12	–	0	14
лимфоциты / lymphocytes, %	–	88	–	100	86
эритроциты, кл/мкл / erythrocytes, cells/μl	–	363	–	1875	3750
глюкоза, ммоль/л / glucose, mmol/l	2,20–3,90	<b>0,20</b>	–	<b>0,50</b>	<b>1,28</b>
белок, г/л / protein, g/l	0,15–0,45	<b>0,56</b>	–	<b>1,46</b>	<b>1,17</b>

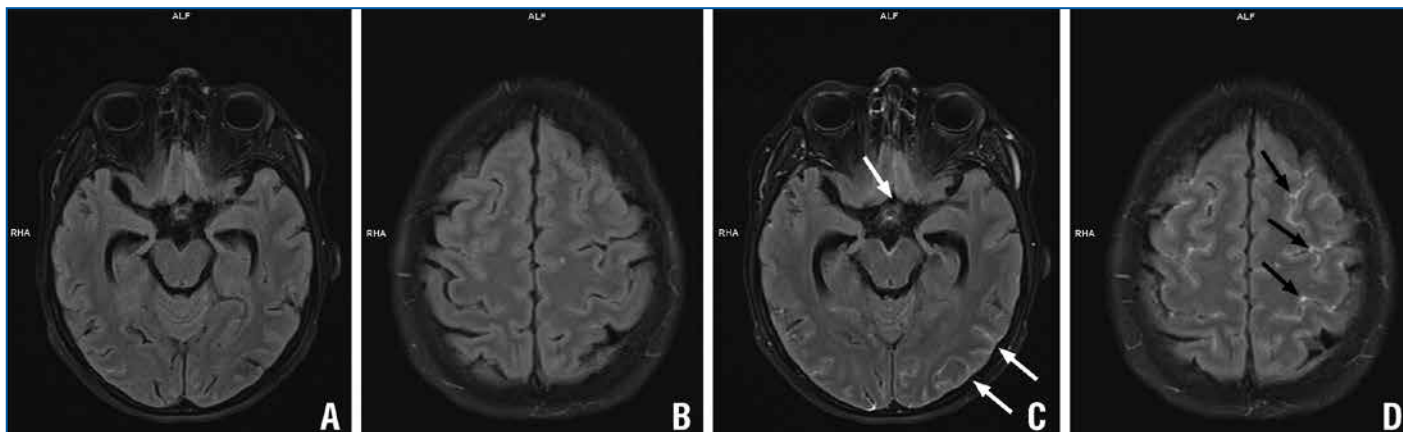
ружены дрожжеподобные клетки — грибы *Cryptococcus neoformans*.

Пациентка консультирована ревматологом: признаков активности СКВ выявлено не было. Лабораторные данные от 22.09.2022: антитела к двуспиральной ДНК — 10,9 ЕД/мл (в норме менее 25), антитела к кардиолипину IgA — 0,8 ЕД/мл (в норме менее 10,0), IgG — 1,9 ЕД/мл, антитела к β2-гликопротеину — 12,0 ЕД/мл (в норме менее 10), компоненты системы комплемента С3 — 0,65 г/л (в норме 0,9–1,8),

С4 — 0,13 г/л (в норме 0,1–0,4), данные коагулограммы (АЧТВ, протромбин, протромбиновое время, МНО, фибриноген) в пределах референсных значений.

При поступлении: креатинин сыворотки 55 мкмоль/л, СКФ 119 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При эхокардиографии выявлено небольшое количество жидкости в полости перикарда.

По данным МРТ головного мозга от 18.10.2022 выявлено повышенное накопление контраста по мозговым оболочкам, что расценено как признак менингита (рис. 2).



**Рис. 2.** Данные МРТ с внутривенным контрастированием пациентки В. от 18.10.2022.

МРТ головного мозга в режиме T2 Flair до введения гадолинийсодержащего контрастного вещества (A, B) и после введения (C, D). Определяется лептоменингеальное контрастирование по бороздам лобных и теменных долей полушарий головного мозга (темные стрелки, D), а также вдоль среднего мозга и по бороздам височных и затылочных долей головного мозга (светлые стрелки, C)

**Fig. 2.** MRI scans using intravenous contrast agent of patient V. dated 18.10.2022.

Brain MRI in the T2 Flair mode before the injection of gadolinium-based contrast agent (A, B) and after its injection (C, D). Leptomeningeal contrasting is demonstrated in the sulci of the frontal and parietal lobes of the cerebral hemispheres (D, dark arrows) as well as along the midbrain and in the sulci of the cerebral temporal and occipital lobes (C, white arrows)

При пересмотре изображений мультиспиральной КТ органов грудной клетки, выполненной 30.08.2021, обращено внимание на участок плотной консолидации с концентрической зоной кавитации в S9 сегменте левого легкого, ретроспективно расцененный как характерное для криптококка легочное поражение (рис. 3).

На основании наличия клинических признаков менингоэнцефалита, данных общего и микроскопического анализа СМЖ установлен диагноз «криптококковый менингоэнцефалит». Начата противогрибковая терапия (амфотерицин В (липидассоциированная форма) в дозе 5 мг/кг/сут, флуконазол 800 мг/сут). Доза метилпреднизолона быстро снижена (до 12 мг/сут за неделю). Выполнялись повторные люмбальные пункции с целью коррекции внутричерепного давления.

На 4-й день после начала противогрибковой терапии состояние осложнилось развитием острого почечного повреждения (повышение уровня креатинина сыворотки до 146 мкмоль/л). Данные изменения были трактованы как нежелательное явление от применения амфотерицина В (тубулоинтерстициальный нефрит), введение препарата было временно прекращено, доза флуконазола была снижена до 600 мг/сут.

В последующие дни отмечалась положительная динамика в виде улучшения функции почек (снижение уровня креатинина сыворотки до 89 мкмоль/л), однако наблюдался рост содержания С-реактивного белка до 35 мг/л.

Через 4 дня после отмены амфотерицина В (27.09.2022) значительно вырос общий неврологический дефицит (угнетение сознания, дизартрия), что в совокупности с резким ростом провоспалительных маркеров (С-реактивный белок 155 мг/л), изменениями ликвора (см. таблицу) было расценено как прогрессирование грибковой инфекции. Возобновлено введение амфотерицина В 5 мг/кг/сут, доза флуконазола увеличена до 800 мг/сут.

При последующем наблюдении на фоне возобновления противогрибковой терапии в полном объеме неоднократно отмечалось повышение уровня сывороточного креатинина (максимально до 172 мкмоль/л) с последующим спонтанным снижением. Несмотря на это, с уче-



**Рис. 3.** Данные КТ органов грудной клетки пациентки В. от 30.08.2021. В сегменте S9 левого легкого выявлен небольшого размера округлый очаг высокой плотности с концентрической полостью в центре

**Fig. 3.** Chest CT scans of patient V. dated 30.08.2021. A small rounded high-density site with the centrally located concentric cavity was detected in segment S9 of the left lung



том рисков жизнеугрожающего поражения ЦНС, а также по настоящему желанию пациентки было принято решение продолжить терапию.

Комбинированная антимикотическая терапия проводилась суммарно в течение 14 дней. Пациентка выписана 02.10.2022. В амбулаторных условиях продолжена монотерапия флуконазолом 600 мг/сут. Проводилось постепенное снижение суточной дозы метилпреднизолона до 6 мг/сут (в течение 3 нед. после выписки).

За время дальнейшего амбулаторного наблюдения состояние пациентки оставалось стабильным с тенденцией к улучшению. Периодически беспокоили диффузная головная боль и боль в поясничной области до 7 баллов по ВАШ, купируемая с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов, парацетамола, а также тошнота. Пациентка самостоятельно передвигается по квартире. Через 1 мес. после выписки пациентка перенесла атаку опоясывающего герпеса (получала ацикловир 10 мг/кг 3 р/сут в течение 7 дней с положительным эффектом). Показатели азотвыделительной функции почек оставались в пределах референсных значений. На контрольной рентгенограмме органов грудной клетки новых очагов выявлено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Риск инфекционных заболеваний пациентов с СКВ значительно превосходит их риск в общей популяции. Риск серьезных инфекций повышен в 3 раза, туберкулеза — в 6,1 раза, пневмонии — в 2,6 раза, опоясывающего герпеса — в 2,5 раза [1]. Инфекции являются основной причиной госпитализации этих пациентов, а также причиной примерно трети всех летальных исходов при СКВ. До половины всех больных переносят по крайней мере одну тяжелую инфекцию в течение болезни. Факторами риска инфицирования являются высокая активность заболевания, иммуносупрессивная терапия, сосудистое и почечное поражение, необратимое органное поражение [1]. В 2011 г. пациенты с СКВ в США госпитализировались по поводу серьезных инфекций в 12 раз чаще, чем лица без СКВ [2].

Пациенты с СКВ демонстрируют повышенную чувствительность к различным типам возбудителей. Инфекции могут быть бактериальными, вирусными, грибковыми или паразитарными. Бактерии являются наиболее частым этиологическим агентом, среди них лидирует *Streptococcus pneumoniae* [3]. По данным испанского регистра (The Registry of Systemic Lupus Erythematosus Patients of the Spanish Society of Rheumatology), бактериальные инфекции составили 51,9% всех инфекций, за бактериями следуют вирусы (11,9%) и грибы (2,3%). В том же исследовании наиболее частыми очагами инфекции были дыхательные пути (35,5%), мочевыводящие пути (15,0%) и мягкие ткани (13,3%). При этом за период с 2000 по 2011 г. отмечено возрастание частоты госпитализаций пациентов с СКВ по поводу пневмоний, бактериемий, оппортунистических грибковых инфекций, *herpes zoster* [1]. По данным европейского регистра, грибковые инфекции при СКВ в основном вызваны *Candida spp.*, *Pneumocystis jirovecii* (ранее *Pneumocystis carinii*) и *Cryptococcus neoformans* [4]. В одноцентровом исследовании в университетской клинике Китая среди возбудителей инвазивных микозов преобладали *Cryptococcus neoformans* и представители рода *Aspergillus* (случаи пневмоцистной пневмонии в этот анализ не включались) [5].

Риск поражения ЦНС у пациентов с СКВ значительно возрастает при приеме доз глюкокортикостероидов (ГКС), эквивалентных 30 мг/сут преднизолона или больших. Если анализировать этиологическую структуру инфекций ЦНС, то у пациентов с СКВ на первый план выходят менингиты, вызываемые *Mycobacterium tuberculosis* и *Cryptococcus neoformans*, причем на криптококковую инфекцию приходится до 58,8% инфекций ЦНС у больных с СКВ [6]. Это следует учитывать у пациентов с СКВ и с подозрением на инфекцию ЦНС, особенно при приеме высоких доз ГКС [7]. Проблема несвоевременной постановки диагноза осложняется тем, что у значительной части (38%) пациентов с криптококковым менингитом на фоне СКВ не наблюдается существенной активности основного заболевания (SLEDAI-2K <4) [6].

Что касается криптококковой инфекции, следует отметить, что первый очаг чаще всего обнаруживается в легочной ткани как результат заражения воздушно-пылевым путем (вдыхание базидиоспор или мелких дрожжеподобных клеток). В месте инвазии может формироваться очаг гранулематозного воспаления. При этом легочное поражение протекает, как правило, субклинически или малосимптомно [8]. *S. neoformans* у лиц с нарушенным иммунным ответом может эффективно уклоняться от фагоцитоза легочными макрофагами и дендритными клетками вследствие способности выживать в фаголизосомах и даже покидать фагоцитированную его клетку. Кроме того, полисахариды гриба позволяют ему подавлять активацию адаптивного иммунитета, блокируя пути передачи воспалительных сигналов через активацию ядерного фактора κВ. Способность к длительному выживанию внутри макрофагов может привести к диссеминации гриба по организму, включая преодоление гематоэнцефалического барьера. Криптококкозом могут поражаться различные органы: кости (чаще позвоночник и длинные кости), суставы (преимущественно коленные), глаза (хориоретиниты, ретиниты, витриты, эндофтальмиты), предстательная железа. Но наиболее часто поражается ЦНС. Кроме того, особенности микроорганизма способствуют развитию окклюзионной внутричерепной гипертензии, являющейся важным фактором инвалидизации и летальности [9, 10].

В основе защиты организма-хозяина от криптококка лежит врожденный (за счет макрофагов и естественных киллеров) и Т-опосредованный (клеточный) иммунитет. Заболеванию подвержены пациенты в посттрансплантационном периоде, с аутоиммунными заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию [11]. По-видимому, наибольшее значение имеет прием ГКС. Так, в исследовании, основанном на популяции из 9132 пациентов с ревматоидным артритом, все 20 случаев криптококкоза развились у пациентов, получавших до этого ГКС на протяжении 3,9±3,3 года. Это же исследование продемонстрировало повышение риска при использовании ингибитора фактора некроза опухоли α адалимумаба [12].

Для лечения криптококкового менингита рекомендуют в качестве терапии первой линии комбинированную терапию амфотерицином В (0,7–1,0 мг/кг/сут) в течение 2 нед. в сочетании с флуцитозином 100 мг/кг/сут. Если флуцитозин недоступен, рекомендуется комбинация амфотерицина В с флуконазолом 800 мг/сут. Лечение обычно предусматривает 3 стадии: индукцию (комбинированная терапия в течение 2 нед.), консолидацию (флуконазол 400–600 мг/сут



в течение 6–8 нед.) и поддерживающую терапию (флуконазол 200 мг/сут или итраконазол 200 мг 2 р/сут в течение 1 года или более) [8, 13, 14].

Летальность от криптококкового менингита в эпоху до распространения ВИЧ-инфекции составляла около 30% [15]. Своевременное и оптимальное лечение криптококкового менингита способствует повышению долгосрочной выживаемости [13, 16]. Однако есть данные о сохранении когнитивных, моторных, слуховых/зрительных нарушений у 20–70% пациентов по истечении 1 года после перенесенного криптококкового менингита, что определяет важность реабилитации у данной категории пациентов [15, 16].

Приведенный случай в определенном смысле можно рассматривать как типичный: криптококковый менингит является характерной оппортунистической инфекцией у пациентов с СКВ, получающих длительную терапию ГКС. Тем не менее у него имеется ряд особенностей. Во-первых, следует отметить значительную задержку при постановке диагноза инвазивного микоза. Легочное поражение, обнаруженное за 1 год до появления симптомов менингита (в августе 2021 г.) у пациентки с СКВ, получающей 12 мг/сут метилпреднизолона, могло вызвать по крайней мере подозрение в отношении грибкового заболевания. Следует заметить, что наблюдавшаяся КТ-картина является характерной для криптококкоза. Действительно, исследования показывают, что первичное легочное вовлечение чаще представлено одним или несколькими (чаще в одном сегменте) округлыми узелками, иногда с кавитацией, расположенными в большинстве случаев в нижних долях [17]. К сожалению, на этой стадии криптококкоз может быть подтвержден только прямым выявлением гриба в легочной ткани [8].

С момента появления неврологических симптомов до постановки диагноза менингита прошло 2 мес. Действительно, диагностика криптококкового менингита представляет собой непростую задачу вследствие длительности времени его развития (обычно несколько недель) и разнообразия его проявлений (головная боль, лихорадка, поражение краниальных нервов, нарушение мышления, спутанность, летаргия, потеря памяти и симптомы раздражения твердой мозговой оболочки). При этом каждый из симптомов, включая головную боль, наблюдается лишь в части случаев. В этой фазе заболевания диагноз может быть установлен обнаружением гриба или его полисахаридных антигенов в ликворе или выявлением полисахаридного криптококкового антигена в крови [8].

Еще одной особенностью случая стало развитие острого почечного повреждения на фоне лечения липидассоциированной формой амфотерицина В, что было расценено как нежелательное явление, связанное с препаратом. Однако отчетливое ухудшение неврологической картины, последовавшее после отмены амфотерицина В, привело к непростому решению о возобновлении терапии. Нефротоксичность амфотерицина В является его самым частым нежелательным явлением. Несмотря на то, что липосомальная (липидассоциированная) форма препарата вызывает его в 2–3 раза реже обычной, повышение уровня креатинина в 2 и более раза в сравнении с исходным при ее использовании наблюдается в 10–19% случаев [18]. Однако мы не обнаружили сообщений о случаях необходимости заместительной почечной терапии в такой ситуации. В исследовании J. Youngs et al. [19] отмечалось восстановление почечной функции в течение 90 дней во всех наблюдениях.

Дальнейшее развитие событий подтвердило правильность выбранного подхода: прогрессирования почечной недостаточности отмечено не было, впоследствии фильтрационная функция почек полностью восстановилась, и при этом был достигнут ожидаемый терапевтический эффект от противогрибковой терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Криптококковый менингит — одна из наиболее частых оппортунистических нейроинфекций у пациентов с СКВ, получающих длительную терапию ГКС. Медленное развитие неврологических симптомов, возможность их смешения с проявлениями активности аутоиммунного заболевания, малая выраженность изменений на МРТ могут приводить к значительной задержке в установлении диагноза. В то время как своевременность диагностики данного осложнения имеет критическое значение ввиду высокой летальности и риска формирования необратимых неврологических дефектов. Исследование СМЖ играет ключевую роль в постановке диагноза. Приведенное клиническое описание может помочь терапевтам и ревматологам в своевременном распознавании криптококковых инфекций у больных СКВ.

## Литература / References

1. Pego-Reigosa J.M., Nicholson L., Pooley N. et al. The risk of infections in adult patients with systemic lupus erythematosus: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):60–72. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa478.
2. Tektonidou M.G., Wang Z., Dasgupta A., Ward M.M. Burden of Serious Infections in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A National Population-Based Study, 1996–2011. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(8):1078–1085. DOI: 10.1002/acr.22575.
3. Dorgham D.A., Anwar S., Khaled A.S. Infection in systemic lupus erythematosus patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2021;43(2):115–118. DOI: 10.1016/j.ejr.2020.12.007.
4. Silva M.F., Ferriani M.P., Terreri M.T. et al. A Multicenter Study of Invasive Fungal Infections in Patients with Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2296–2303. DOI: 10.3899/jrheum.
5. Fan Y.-C., Li W.-G., Zheng M.-H. et al. Invasive fungal infection in patients with systemic lupus erythematosus: experience from a single institute of Northern China. *Gene*. 2012;506(1):184–187. DOI: 10.1016/j.gene.2012.06.059.
6. Fang W., Chen M., Liu J. et al. Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus patients: pooled analysis and systematic review. *Emerg Microbes Infect.* 2016;5(9):e95. DOI: 10.1038/emi.2016.93.
7. Molooghi K., Sheybani F., Naderi H. et al. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000560. DOI: 10.1136/lupus-2021-000560.
8. Maziarsz E.K., Perfect J.R. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):179–206. DOI: 10.1016/j.idc.2015.10.006.
9. Esher S.K., Zaragoza O., Alspaugh J.A. Cryptococcal pathogenic mechanisms: a dangerous trip from the environment to the brain. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(7):e180057. DOI: 10.1590/0074-02760180057.
10. Gushiken A.C., Saharia K.K., Baddley J.W. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):493–514. DOI: 10.1016/j.idc.2021.03.012.
11. Ventura Aguiar P., Lopes V., Martins L.S. et al. Cryptococcal infection in non-HIV immunosuppressed patients — Three case reports in a nephrology setting. *Med Mycol Case Rep*. 2013;3:14–16. DOI: 10.1016/j.mmcr.2013.11.003.
12. Liao T.L., Chen Y.M., Chen D.Y. Risk factors for cryptococcal infection among patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(9):815.e1–815.e3. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.030.
13. Abassi M., Boulware D.R., Rhein J. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. *Curr Trop Med Rep*. 2015;2(2):90–99. DOI: 10.1007/s40475-015-0046-y.

14. Perfect J.R., Dismukes W.E., Dromer F. et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(3):291–322. DOI: 10.1086/649858.
15. Diamond R.D., Bennett J.E. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann Intern Med.* 1974;80(2):176–181. DOI: 10.7326/0003-4819-80-2-176.
16. Pasquier E., Kunda J., De Beudrap P. et al. Long-term Mortality and Disability in Cryptococcal Meningitis: A Systematic Literature Review. *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):1122–1132. DOI: 10.1093/cid/cix870.
17. Suwatanapongched T., Sangsatra W., Boonsarngsuk V. et al. Clinical and radiologic manifestations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients and their outcomes after treatment. *Diagn Interv Radiol.* 2013;19(6):438–446. DOI: 10.5152/dir.2013.13049.
18. Groll A.H., Rijnders B.J.A., Walsh T.J. et al. Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Efficacy of Liposomal Amphotericin B. *Clin Infect Dis.* 2019;68(Suppl 4):S260–S274. DOI: 10.1093/cid/ciz076.
19. Youngs J., Low J.M., Whitney L. et al. Safety and Efficacy of Intermittent High-Dose Liposomal Amphotericin B Antifungal Prophylaxis in Haemato-Oncology: An Eight-Year Single-Centre Experience and Review of the Literature. *J Fungi (Basel).* 2020;6(4):385. DOI: 10.3390/jof6040385.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Кузьминых Дарья Андреевна** — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0877-0715.

**Елисеев Юрий Вячеславович** — врач-невролог АО «ЕМЦ»; 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35; ORCID iD 0000-0002-8252-788X.

**Матросова Мария Сергеевна** — врач-рентгенолог ФГБНУ НЦН; 125367, г. Москва, Волоколамское ш., д. 80; врач-рентгенолог АО «ЕМЦ»; 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35; ORCID iD 0000-0003-4604-7288.

**Глазунов Петр Александрович** — к.м.н., заведующий стационаром АО «ЕМЦ»; 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35; ORCID iD 0000-0001-8236-645X.

**Жиляев Евгений Валерьевич** — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заместитель главного врача по лечебной работе АО «ЕМЦ»; 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35; профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-9443-1164.

**Контактная информация:** Жиляев Евгений Валерьевич, e-mail: zhilyayev@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 20.01.2023.**

**Поступила после рецензирования 14.02.2023.**

**Принята в печать 14.03.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Daria A. Kuzminykh** — resident of the Academician A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0877-0715.

**Yuri V. Eliseev** — neurologist, JSC European Medical Center; 35, Shchepkin str., Moscow, 129090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8252-788X.

**Maria S. Matrosova** — roentgenologist, Research Center of Neurology, 80, Volokolamskoe road, Moscow, 125367, Russian Federation; roentgenologist, JSC European Medical Center; 35, Shchepkin str., Moscow, 129090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4604-7288.

**Petr A. Glazunov** — C. Sc. (Med.), Head of the Hospital, JSC European Medical Center; 35, Shchepkin str., Moscow, 129090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8236-645X.

**Evgeniy V. Zhilyaev** — Dr. Sc. (Med.), Professor the Academician A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; Deputy Chief Doctor for Clinical Care, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9443-1164.

**Contact information:** Evgeniy V. Zhilyaev, e-mail: zhilyayev@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 20.01.2023.**

**Revised 14.02.2023.**

**Accepted 14.03.2023.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-181-186

# Артериит Такаясу после перенесенной коронавирусной инфекции у молодой женщины: клиническое наблюдение

И.Г. Гордеев<sup>1</sup>, В.И. Вечорко<sup>1,2</sup>, С.М. Отарова<sup>1</sup>, В.П. Раужева<sup>1</sup>, А.Р. Юняев<sup>1</sup><sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ.

В настоящей работе представлено описание клинического дебюта артериита Такаясу (неспецифический аортоартериит) после перенесенной коронавирусной инфекции у молодой женщины с болезнью Стилла в анамнезе.

Артериит Такаясу встречается в основном среди молодых женщин, преимущественно азиатского происхождения. Клинические проявления заболевания условно можно разделить на 2 группы: неспецифические, в виде системной воспалительной реакции, и специфические, связанные с поражением аорты и ее ветвей. Физикальный осмотр играет важную роль в диагностике артериита Такаясу. Для заболевания характерны шум над крупными артериями, разность артериального давления на правых и левых конечностях, невозможность пальпаторно определить пульс на лучевых артериях, в связи с чем заболевание также носит название «болезнь отсутствия пульса». Для инструментальной диагностики заболевания проводят контрастное ангиографическое исследование и дуплексное ультразвуковое сканирование сосудов. Этиология заболевания до конца не ясна. В литературе встречаются данные, что новая коронавирусная инфекция может быть триггерным фактором развития васкулита сосудов крупного калибра, к числу которых относится и артериит Такаясу, что необходимо иметь в виду при ведении пациентов, относящихся к группе риска.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериит Такаясу, неспецифический аортоартериит, COVID-19, постковидный синдром, васкулит, болезнь Стилла.  
**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Гордеев И.Г., Вечорко В.И., Отарова С.М. и др. Артериит Такаясу после перенесенной коронавирусной инфекции у молодой женщины: клиническое наблюдение. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(3):181–186. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-181-186.

## Takayasu's arteritis after coronavirus disease in young woman: case report

I.G. Gordeev<sup>1</sup>, V.I. Vechorko<sup>1,2</sup>, S.M. Otarova<sup>1</sup>, V.P. Rauzheva<sup>1</sup>, A.R. Yunyaev<sup>1</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 31, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

The article describes the clinical onset of Takayasu's arteritis (non-specific aortoarteritis) which occurred after coronavirus disease in a young woman with Still's disease in her medical history. Takayasu's arteritis primarily affects young women, most commonly of Asian race. Clinical manifestations of the disease can be conditionally divided into two groups: non-specific symptoms, indicating a systemic inflammatory response, and specific symptoms associated with the damage of the aorta and its branches. Physical examination plays an important role in diagnosing Takayasu's arteritis. Characteristic signs of the disease include vascular bruits over the large arteries, arterial blood pressure differentials in the right and left extremities, and failure to palpate pulse on the radial arteries (therefore it is also called pulseless disease). Imaging diagnostic techniques include contrast-enhanced angiography and Duplex sonography of the vessels. Etiology of the disease is not fully understood. Research papers present data showing that novel coronavirus infection could be a triggering factor in the emergence of vasculitis of the large vessels, including Takayasu's arteritis. This should be taken into consideration in the management of patients belonging to the risk group.

**KEYWORDS:** Takayasu's arteritis, non-specific aortoarteritis, COVID-19, post-COVID-19 syndrome, vasculitis, Stills' disease.

**FOR CITATION:** Gordeev I.G., Vechorko V.I., Otarova S.M. et al. Takayasu's arteritis after coronavirus disease in young woman: case report. Russian Medical Inquiry. 2023;7(3):181–186 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-3-181-186.

## ВВЕДЕНИЕ

Артериит Такаясу (АТ, болезнь Такаясу, болезнь отсутствия пульса, неспецифический аортоартериит) — деструктивно-продуктивный сегментарный аортит и субаортальный панартериит богатых эластическими волокнами артерий с возможным поражением коронарных и легочных ветвей. Характеризуется неспецифическим продуктивным

воспалением стенки аорты и ее ветвей с облитерацией их устьев, а также крупных артерий мышечного типа<sup>1</sup>. Различают несколько типов поражения аорты: I тип — поражение ветвей дуги аорты; IIa тип — поражение восходящей части, дуги аорты и ее ветвей; IIb тип — поражение восходящей части, дуги аорты, ее ветвей и нисходящей части; III тип — поражение грудного и брюшного отделов аорты;

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Неспецифический аортоартериит. Возрастная категория: дети. 2016.



IV тип — поражение брюшной аорты и/или почечных артерий; V тип — сочетание поражений, характерных для IIб и IV типов. Клиническая картина болезни может включать слабость в верхних конечностях, отсутствие пульса на лучевых и, в ряде случаев, на общих сонных артериях, разность артериального давления (АД) на правых и левых конечностях. Последний феномен встречается редко, и при его обнаружении необходима дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, например расслаивающей аневризмой аорты. В настоящее время необходимыми условиями для установления диагноза АТ служат следующие 5 критериев Американской коллегии ревматологов (The American College of Rheumatology): возраст <40 лет, симптомы ишемии конечностей, градиент АД между конечностями >10 мм рт. ст., систолический шум в проекции сонных, подключичных артерий или аорты, изменения ангиографической картины. На основании этих критериев правильный диагноз устанавливается с чувствительностью 91% и специфичностью 98%<sup>2</sup>.

Впервые АТ описан в 1830 г. японским ученым R. Yamamoto, но подробно был изучен в 1908 г. врачом-офтальмологом Takayasu, именем которого и был назван. Активное изучение заболевания и описание клинических наблюдений именно японскими учеными и врачами связаны с регионом проживания большинства пациентов и их этнической принадлежностью. Однако в наши дни нельзя расценивать АТ как болезнь, поражающую лишь жителей азиатских стран. По всему миру описывают случаи заболевания у пациентов из различных регионов. Увеличение частоты АТ, вероятно, связано с совершенствованием методов его диагностики и осторожностью врачей первичного звена в отношении ревматологических заболеваний и васкулитов.

По данным зарубежной литературы, ежегодная заболеваемость АТ колеблется от 0,7 до 3,4 случая на 1 млн по всему миру. К группе риска относят лиц женского пола старше 40 лет. Клинический дебют заболевания в 30% случаев возникает в детском возрасте [1].

Современной статистике заболеваемости АТ в России в настоящее время нет. Существуют данные, что в России распространенность этого заболевания достигает 2,6 на 1 млн населения<sup>2</sup>.

В отечественной литературе существует несколько исследований, посвященных АТ. Так, в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, выявили 183 пациента с верифицированным АТ, которые наблюдались в ГАУЗ СО «СОКБ № 1» (Екатеринбург) с 1979 по 2018 г. Среди пациентов были 139 женщин (возраст установления диагноза от 9 до 62 лет) и 44 мужчины (возраст установления диагноза от 12 до 59 лет). Время от появления первых симптомов до установления диагноза составило от полугода до 54 лет [2].

В другом исследовании проанализированы результаты комплексного ультразвукового ангиосканирования брахиоцефальных артерий (БЦА) у 1650 пациентов в возрасте от 5 до 35 лет (средний возраст 24,1 года) в период с марта 2014 г. по февраль 2017 г. У 10 пациентов диагностирован АТ, из них 9 были женского пола (средний возраст 20,5 года) [3].

Отсутствие современного комплексного анализа заболеваемости АТ по всей стране затрудняет оценку распространения заболевания в регионах.

Этиология АТ неизвестна до сих пор. В литературе описывают связь развития АТ с инфицированием микобактериями туберкулеза [4]. В 1962 г. американские исследователи впервые сделали предположение об аутоиммунном генезе заболевания [5]. В современной литературе эта теория подтверждается тем, что у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Стилла или болезнь Крона, риск развития АТ довольно высок [6, 7]. Ряд исследований отводят определенную роль в развитии заболевания наследственности, а именно носительству генов *HLA-A31*, *HLA-B52*, *HLA-B39*, *HLA-B5* и *HLA-DR2* в азиатских популяциях, *HLA-A2* и *HLA-A9* у арабов, *HLA-DR4* у американцев [8, 9].

В нашей статье мы хотели бы уделить особое внимание воспалительной этиологии развития АТ, а именно роли новой коронавирусной инфекции (COVID-19) как триггера манифестации АТ.

В своем исследовании V. Guliyeva [10] описывает 2 случая развития АТ спустя несколько месяцев после COVID-19.

В первом случае пациентка 13 лет спустя 6 мес. после подтвержденного контакта с инфицированным COVID-19 поступила в педиатрическое отделение с болью в груди и эпизодом синкопе. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости выявлены окклюзия подключичной артерии, нисходящей части аорты до уровня супраренального отдела, небольшая окклюзия чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. Диагностирован АТ, и начата пульс-терапия метилпреднизолоном.

Во втором случае развитие АТ описано у пациентки 17 лет через 5 мес. после COVID-19. Пациентка поступила в стационар с жалобами на потерю 3 кг массы тела в течение 2 мес., непродуктивный кашель и лихорадку в течение 2 дней. Диагноз АТ установлен на основании данных физикального осмотра (разница АД на левой и правой руке, левой и правой ноге >10 мм рт. ст.), позитронно-эмиссионной томографии / КТ (накопление изотопа в общей сонной артерии, дуге аорты, восходящей и нисходящей частях аорты), а также магнитно-резонансной томографии (стеноз дуги аорты, восходящего отдела, левой подключичной артерии, уровня отхождения левой почечной артерии от брюшной аорты). Пациентке назначена пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим пероральным приемом преднизолона, метотрексата и этанерцепта [10].

В США описан случай аортита при COVID-19. Пациентка 63 лет поступила с болью в животе, непродуктивным кашлем, общей слабостью, перемежающейся хромотой и сыпью. В отделяемом из носоглотки был обнаружен коронавирус SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). По результатам КТ органов брюшной полости и полости малого таза с внутривенным контрастированием обнаружены воспалительные изменения в интрааренальном отделе аорты с мелкоочаговым острым расслоением. Авторы предположили, что причиной аортита стало воспаление, а именно коронавирусная инфекция. Известно, что вирус проникает в эндотелиальные клетки через рецептор ангиотензинпревращающего фермента II и активирует Т-хелперы, запускающие клеточно-опосредованный и гуморальный иммунный ответ. Эти эффекты в конечном итоге приводят к развитию эндотелиита и лейкоцитокластического васкулита в дополнение к третьему типу реак-

<sup>2</sup> Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российский согласительный документ. М., 2013.

ции гиперчувствительности, приводящей к аортиту. Аортит можно было бы расценивать как АТ, однако возраст пациентки не соответствует критериям заболевания [11].

Описан случай аортита через 2 мес. после COVID-19 у мужчины 71 года. В марте 2020 г. у пациента появилась лихорадка, сухой кашель, диарея и одышка, которые исчезли через 2 нед., однако измененное восприятие вкуса сохранилось. Позже пациент стал отмечать сильную усталость, снижение аппетита, потерю 5 кг массы тела и острую боль в левой половине грудной клетки, иррадиирующую в лопатку. По данным КТ грудной клетки, брюшной полости и таза в мае того же года диагностирован диффузный воспалительный аортит от подключичных артерий до бифуркации брюшного отдела аорты без перехода на общие подвздошные артерии, расслоения или формирования псевдоаневризмы. Сопутствующей сыпи, перемежающейся хромоты или поражения суставов не было [12].

В описанных клинических наблюдениях поражение аорты дебютировало во время COVID-19 или вскоре после выздоровления. Именно поэтому развитие АТ можно интерпретировать как осложнение течения и периода реконвалесценции COVID-19, который, по-видимому, послужил пусковым механизмом аутоиммунного воспаления в стенке аорты. Однако в последних двух исследованиях возраст пациентов не соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов для установления диагноза АТ, а аортит во время COVID-19, по сути, стал одним из проявлений инфекции, а не отдаленным осложнением или исходом. Таким образом, коронавирусная инфекция может вызывать иммунное воспаление сосудистой стенки и протекать с явлениями аортита, а также быть триггером для поражения аорты спустя 2–6 мес.

Представляем собственное клиническое наблюдение развития АТ после COVID-19 (пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации).

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 28 лет, 08.11.2022 поступила в ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ» с жалобами на слабость в верхних конечностях.

Считает себя больной с мая 2021 г., когда отметила фебрильную лихорадку, боль в суставах и горле, гиперпигментацию кожи. В связи с усилением болей и распространением кожной сыпи была госпитализирована в ГБУЗ НСО «ГКБ № 34» г. Новосибирска. По результатам общего анализа крови было обнаружено увеличение острофазных показателей воспаления (СОЭ 73 мм/ч, С-реактивный белок 143,3 мг/л, лейкоциты  $19,25 \times 10^9$ /л). Для исключения ревматологической патологии проведено биохимическое исследование крови. Ревматоидный фактор (РФ), антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к кардиолипину не обнаружены. Был установлен диагноз: болезнь Стилла, полициклический вариант, высокая активность. Назначено лечение метилпреднизолоном 16 мг/сут с последующим снижением дозы до 4 мг/сут. На фоне лечения суставной и интоксикационной синдромы регрессировали.

Пациентка перенесла COVID-19 в мае 2022 г., протекавший в легкой форме. На момент обследования в ноябре 2022 г. в крови определялись IgG к SARS-CoV-2 выше референсных значений, тогда как IgM к SARS-CoV-2 и сам вирус (при исследовании методом ПЦР) обнаружены не были, что свидетельствует о перенесенной инфекции.

В июле 2022 г. впервые отметила слабость в верхних конечностях и головные боли в области висков. В сентябре 2022 г. случился самопроизвольный выкидыш при беременности на сроке 7–8 нед.

В ноябре 2022 г. отметила наличие крови в мокроте при кашле и была госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ», где находилась с 03.11.2022 по 08.11.2022. Проведена КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием. Обнаружен стеноз обеих подключичных артерий, выраженный стеноз правой общей сонной артерии (ОСА), критический стеноз левой ОСА, перибронхиальный субсолидный очаг в 6-м сегменте правого легкого размерами 7×8 мм, требующий динамического наблюдения. Для дальнейшего лечения была переведена в ревматологическое отделение ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ».

Из анамнеза известно, что не переносит цефтриаксон. Отмечает хронические заболевания: болезнь Стилла и железодефицитную анемию, по поводу которой принимает препараты железа. При осмотре обратило на себя внимание состояние сердечно-сосудистой системы. Отмечена асимметрия АД: на левой руке АД 98/64 мм рт. ст., на правой — 126/102 мм рт. ст. Пульсация лучевых артерий не определялась, а артерий тыла стопы — резко ослаблена. При аускультации тоны сердца ясные, звучные, в проекции обеих подключичных артерий выслушивался грубый систолический шум. Состояние остальных органов и систем в пределах нормы. В соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов был диагностирован АТ. Диагноз основан на следующих критериях: возраст пациентки <40 лет, клинические симптомы (нарастание мышечной слабости верхних конечностей), нарушение пульсации на обеих лучевых артериях, разница систолического АД на руках >10 мм рт. ст., систолический шум над обеими подключичными артериями.

Показатели коагулограммы и биохимического анализа крови — в пределах референсных значений. Антитела к двуспиральной ДНК и кардиолипину не обнаружены.

Учитывая снижение уровня гемоглобина в крови, определили содержание сывороточного железа, которое оказалось в пределах нормы (11,8 мкмоль/л), что позволило исключить железодефицитную анемию.

По результатам КТ органов грудной клетки от 08.11.2022: по сравнению с томограммой от 03.11.2022 сохраняется перибронхиальный субсолидный очаг в 6-м сегменте правого легкого, который, по-видимому, стал источником кровохарканья. Отмечено увеличение до 10 мм единичных медиастинальных лимфатических узлов, расширение поперечных размеров сердца, обызвествление аорты. Консультация фтизиатра 09.11.2022: данных за туберкулез не получено.

Заключение по результатам рентгенографии обоих коленных суставов в двух проекциях 10.11.2022: двусторонний гонартроз 1-й степени, шиповидный экзостоз левой бедренной кости.

Эндоскопическое исследование трахеи и бронхов от 14.11.2022: диффузный двусторонний бронхит 1-й степени интенсивности воспаления.

Расшифровка электрокардиограммы от 15.11.2022: частота сердечных сокращений (ЧСС) 73 в 1 мин, ритм синусовый, интервал PQ 0,13 с, длительность QRS 0,09 с. Заключение: вертикальное положение электрической оси сердца.

УЗИ органов брюшной полости, почек и аорты от 18.11.2022: структурной патологии не выявлено.



Консультация офтальмолога: сосуды глазного дна неравномерного калибра с периваскулярными муфтами, что является признаком ретиноваскулита.

Данные КТ-ангиографии аорты и ее ветвей с контрастированием от 18.11.2022: правая подключичная артерия не дифференцируется, представлена коллатералами, стеноз правой ОСА до 4,5 мм. Плечеголовной ствол, внутренняя сонная артерия (ВСА), наружная сонная артерия (НСА), позвоночная артерия без признаков стенозирования. Левая подключичная артерия не дифференцируется после отхождения позвоночной артерии. Левая ОСА с утолщенными стенками и диаметром до 3,2 мм и единичными участками диаметром до 1,5 мм. Левая ВСА диаметром до 3,2 мм, левая НСА без признаков стенозирования (см. рисунок). Описанная картина соответствует IIa типу поражения при АТ. По Бирмингемскому индексу активности васкулита (версия 3 (BVAS)) состояние пациентки оценено в 9 баллов, что соответствует высокой активности заболевания.

Пациентке назначено лечение: метилпреднизолон 500 мг/сут внутривенно капельно утром в течение 3 дней, преднизолон 30 мг/сут внутрь утром, метотрексат 15 мг подкожно 1 р/нед., амлодипин 2,5 мг/сут внутрь вечером под контролем АД и ЧСС, ривароксабан 2,5 мг/сут внутрь вечером под контролем СКФ, фамотидин 20 мг/сут вечером.

Пациентка проконсультирована сердечно-сосудистым хирургом: учитывая высокую активность заболевания, решено отложить хирургическое вмешательство, так как не было необходимости в срочном стентировании правой ОСА.

В таблице представлена динамика показателей общего анализа крови и лабораторных маркеров воспаления.

Пациентка выписана под наблюдение врача-ревматолога по месту жительства. Рекомендована консультация через 3 мес. с целью оценки активности заболевания, проведения повторной КТ-ангиографии ветвей аорты и БЦА для определения дальнейшей тактики лечения.

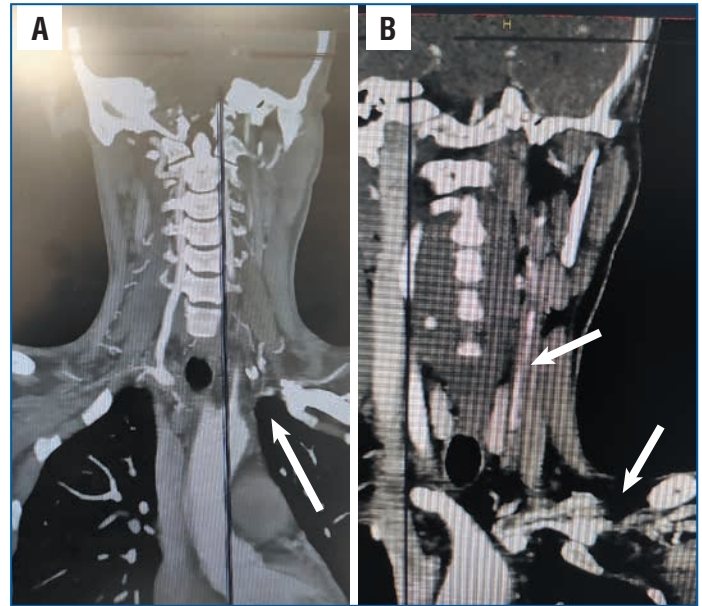
## ОБСУЖДЕНИЕ

В приведенном клиническом наблюдении прослеживается связь между перенесенной инфекцией COVID-19 и развитием симптомов АТ у молодой пациентки, что наталкивает на мысль о триггерных свойствах SARS-CoV-2 в отношении этого заболевания.

Известно о влиянии SARS-CoV-2 на сосудистую стенку с развитием поражения сосудов разного калибра, что должно настораживать врачей при ведении пациентов в постковидном периоде. Врачам первичного звена и стационаров необходимо помнить о возможной манифестации АТ после COVID-19.

Васкулит в нашем клиническом наблюдении был выявлен случайно — при проведении КТ с контрастированием для поиска причины развития кровохарканья. Неспецифические симптомы в виде слабости в верхних конечностях и головных болей в области висков стали беспокоить пациентку за 4 мес. до госпитализации; наиболее вероятно, что именно за это время и произошло прогрессирование АТ до высокой активности заболевания со значительным массивным поражением подключичных артерий.

В литературе имеются данные о том, что у пациентов с болезнью Стилла впоследствии диагностируют АТ [13, 14], что может быть обусловлено аутоиммун-



**Рисунок.** Данные КТ-ангиографии аорты и ее ветвей с контрастированием. Аортоартериит Такаясу, поражение IIa типа.

*A — левая подключичная артерия не дифференцируется; B — стеноз правой ОСА, правая подключичная артерия не дифференцируется*

**Figure.** Contrast-enhanced CT-angiography of the aorta and its branches. Takayasu's aortoarteritis, Type IIa.

*A — the left subclavian artery is not differentiated; B — stenosis of the right CCA, the right subclavian artery is not differentiated*

ным генезом обоих заболеваний. В описанном клиническом наблюдении васкулит развился через 2 мес. после COVID-19 на фоне болезни Стилла в стадии ремиссии. Эти данные позволяют судить о том, что перенесенный COVID-19 может стать пусковым механизмом аутоиммунных заболеваний. Стоит иметь в виду вероятность развития АТ в постковидном периоде у пациентов, относящихся к группе риска, — молодых женщин. Ранняя диагностика заболевания необходима для предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений и корректного ведения беременности, так как возможны осложнения ее течения, в том числе невынашивание, как в случае нашей пациентки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериит Такаясу — редкое и медленно прогрессирующее заболевание, относящееся к группе системных васкулитов, протекает с поражением артерий крупного калибра. Разнообразие клинических проявлений связано с поражением различных сосудов. Так, у пациентов высок риск возникновения неврологических расстройств при поражении сонных артерий; рефрактерной артериальной гипертензии при поражении почечных артерий; легочной гипертензии вследствие вовлечения ствола легочной артерии и т. д. Значительная часть пациентов с АТ со временем инвалидизируются и теряют трудоспособность, а также репродуктивную функцию, что имеет демографическую и социальную значимость. Ранняя диагностика АТ наиболее вероятна при качественном физикальном осмотре с измерением АД на обеих руках, подсчетом пульса, оценкой аускультативной картины с выявлением шумов над крупными артериями. Также важную роль в диагностике играет определе-



**Таблица.** Лабораторные маркеры воспаления и показатели общего анализа крови в динамике**Table.** Changes in the inflammatory marker tests and in the total blood count over time

Показатель Indicator	08.11.2022	14.11.2022	Референсные значения Reference values
<b>Маркеры воспаления / Inflammatory marker tests</b>			
<b>С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l</b>	2,27	0	0,00–5,00
<b>Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/ml</b>	0,003	0	0–0,046
<b>СОЭ, мм/ч / Erythrocyte sedimentation rate (ESR), mm/h</b>	<b>52↑</b>	11	0–30
<b>Общий анализ крови / Total blood count</b>			
<b>Моноциты, ×10<sup>9</sup>/л / Monocytes, ×10<sup>9</sup>/l</b>	0,4	0,71	0,30–1,10
<b>Лимфоциты, ×10<sup>9</sup>/л / Lymphocytes, ×10<sup>9</sup>/l</b>	<b>4,0↑</b>	<b>4,28↑</b>	1,2–3,0
<b>Гранулоциты, ×10<sup>9</sup>/л / Granulocytes, ×10<sup>9</sup>/l</b>	4,7	–	2,0–6,5
<b>Моноциты, % / Monocytes, %</b>	5,4	5	3,00–12,00
<b>Лимфоциты, % / Lymphocytes, %</b>	<b>44,1↑</b>	30	19,0–37,0
<b>Гранулоциты, % / Granulocytes, %</b>	50,5	–	48,0–80,0
<b>Лейкоциты, ×10<sup>9</sup>/л / White blood cells, ×10<sup>9</sup>/l</b>	<b>9,1↑</b>	<b>14,3↑</b>	4,0–9,0
<b>Средний объем тромбоцитов, фл / Mean platelet volume, fl</b>	<b>6,1↓</b>	7,7	7,6–10,8
<b>Тромбоциты, ×10<sup>9</sup>/л / Platelets, ×10<sup>9</sup>/l</b>	<b>462↑</b>	360	150–450
<b>Ширина распределения эритроцитов по объему, % / Red cell distribution width, %</b>	<b>15,0↑</b>	<b>17,6↑</b>	11,5–14,5
<b>Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л / Mean corpuscular hemoglobin concentration, g/l</b>	315	316	320–380
<b>Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг / Mean cell hemoglobin, pg</b>	<b>25,6↓</b>	<b>25,6↓</b>	27,0–31,0
<b>Средний объем эритроцита, фл / Mean corpuscular volume, fl</b>	81,0	80,9	80,0–100,0
<b>Гематокрит / Hematocrit</b>	<b>0,32↓</b>	0,36	0,36–0,42
<b>Эритроциты, ×10<sup>12</sup>/л / Red blood cells, ×10<sup>12</sup>/l</b>	3,9	4,5	3,9–4,7
<b>Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l</b>	<b>100↓</b>	<b>114↓</b>	120–140

ние групп риска: молодой возраст, женский пол, азиатское происхождение, наличие в анамнезе ревматологических заболеваний (например, болезни Стилла), а также перенесенного COVID-19. Обратив внимание на эти факторы, любой врач может заподозрить АТ.

### Литература / References

- Jia S., Liu L., Ma J., Chen X. Application progress of multiple imaging modalities in Takayasu arteritis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(12):3591–3601. DOI: 10.1007/s10554-021-02348-3.
- Бородина И.Э., Попов А.А., Салаватова Г.Г., Шардина Л.А. Артериит Такаюсу: результаты ретроспективного анализа пациентов уральской популяции. *Вестник РГМУ*. 2019;1:102–111. [Borodina I.E., Popov A.A., Salavatova G.G., Shardina L.A. Takayasu's arteritis: the retrospective analysis of patients from the Ural population. *Bulletin of RSMU*. 2019;1:102–111 (in Russ.)]. DOI: 10.24075/vrgmu.2019.012.
- Бахметьев А.С., Нехонацкая М.Л., Двоенко О.Г. и др. Частота встречаемости и особенности поражения артерий у пациентов с артериитом Такаюсу в Саратовской области. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;(3):93–95. [Bakhmetev A.S., Nekhonatskaya M.L., Dvoenko O.G. et al. Prevalence and specific characteristics of arterial damage in patients with Takayasu's arteritis in Saratov Region. *Eurasian Cardiological Journal*. 2017;(3):93–95 (in Russ.)].

- Thapa Magar M., Kafle S., Poudel A. et al. Takayasu's Arteritis and Its Association With Mycobacterium Tuberculosis: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(8):e16927. DOI: 10.7759/cureus.16927.
- Judge R.D., Currier R.D., Gracie W.A., Figley M.M. Takayasu's arteritis and the aortic arch syndrome. *Am J Med*. 1962;32:379–392. DOI: 10.1016/0002-9343(62)90128-6.
- Мельник М.В., Шилов А.М., Уваровская Б.В. и др. К вопросу ранней диагностики болезни Такаюсу (описание клинического случая). *Анестезиология и реаниматология*. 2014;59(6):52. [Melnik M.V., Shilov A.M., Uvarovskaya B.V. et al. Early diagnosis of Takayasu's disease (clinical case report). *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014;59(6):52 (in Russ.)].
- Rezgui A., Thabet M., Makki S. et al. Takayasu's arteritis occurring under TNF blockers in a patient with spondyloarthritis: is it an association or a paradoxical effect? *Reumatologia*. 2021;59(2):111–114. DOI: 10.5114/reum.2021.103394.
- Flores-Dominguez C., Hernandez-Pacheco G., Zuniga J. et al. Alleles of the major histocompatibility system associated with susceptibility to the development of Takayasu's arteritis. *Gac Med Mex*. 2002;138(2):177–183. PMID: 12001426.
- Terao C. Revisited HLA and non-HLA genetics of Takayasu arteritis—where are we? *J Hum Genet*. 2016;61(1):27–32. DOI: 10.1038/jhg.2015.87.
- Guliyeva V. 69 Large vessel vasculitis occurring after COVID-19 infection: 2 Takayasu cases. *Br J Rheumatol*. 2022;61(2). DOI: 10.1093/rheumatology/keac496.065.

11. Dhakal P., Khadka S., Clowes J.A., Chakinala R.C. Aortitis in COVID-19. *IDCases*. 2021;24:e01063. DOI: 10.1016/j.idcr.2021.e01063.
12. Shergill S., Davies J., Bloomfield J. Florid aortitis following SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J*. 2020;41(44):4286. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa635.
13. Bandt M.D., Kahn M.F. Takayasu's arteritis associated with Still's disease in an adult. *Clin Exp Rheumatol*. 1991;9(6):639–640. PMID: 1684922.
14. Fignon A., Marret H., Alle C. et al. Association of Takayasu's arteritis, pregnancy and Still's disease. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1995;24(7):747–750 (in French). PMID: 8568184.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Гордеев Иван Геннадьевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4007-9679.

**Вечорко Валерий Иванович** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный врач ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ»; 111539, Россия, г. Москва, ул. Вешняковская, д. 23; ORCID iD 0000-0002-0749-7051.

**Отарова Светлана Мажитовна** — к.м.н., доцент, кафедра госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0009-0009-0891-1646.

**Раужева Валентина Павловна** — студентка 6-го курса РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8514-1934.

**Юняев Ахмед Рустамович** — студент 5-го курса РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6777-3652.

**Контактная информация:** Отарова Светлана Мажитовна, e-mail: me@otarova.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила: 08.02.2023.**

**Поступила после рецензирования: 07.03.2023.**

**Принята в печать: 31.03.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Ivan G. Gordeev** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Academician P.E. Lukomsky Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4007-9679.

**Valery I. Vechorko** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Academician P.E. Lukomsky Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; Chief Physician, City Clinical Hospital No. 15; 23, Veshnyakovskaya str., Moscow, 111539, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0749-7051.

**Svetlana M. Otarova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Academician P.E. Lukomsky Department of Hospital Therapy of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0009-0009-0891-1646.

**Valentina P. Rauzheva** — 6-grade student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8514-1934.

**Akhmed R. Yunyaev** — 5-grade student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6777-3652.

**Contact information:** Svetlana M. Otarova, e-mail: me@otarova.ru

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 08.02.2023.**

**Revised 07.03.2023.**

**Accepted 31.03.2023.**

## ОДОБРЕН В РОССИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- среднетяжелого и тяжелого бляшечного псориаза
- активного псориатического артрита
- активного аксиального спондилоартрита, включая анкилозирующий спондилит и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит с объективными признаками воспаления

# талс®

(иксекизумаб)

## ДВИЖЕНИЯ. ПРИКОСНОВЕНИЯ. ВАЖНЫЕ МОМЕНТЫ

### В исследовании при ПСОРИАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ к 52-й неделе

**ЗНАЧИМОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ И УСТОЙЧИВОЕ ТОРМОЖЕНИЕ ДЕСТРУКЦИИ СУСТАВОВ<sup>1, 2</sup>**

**69%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR20**

**55%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR50**

**39%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ACR70**

**ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

### В исследовании при ПСОРИАЗЕ к 12-й неделе

**ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ОЧИЩЕНИЯ КОЖИ, ВКЛЮЧАЯ PASI100<sup>3</sup>**

**90%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI75**

**71%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI90**

**41%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **PASI100**

**ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ И ТЯЖЕЛЫМ ПСОРИАЗОМ**

### В исследовании при аксиальном спондилоартрите

**ЗНАЧИМОЕ УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЗВОНОЧНИКА<sup>4,5</sup>**

**48%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ASAS40** К 16-Й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ

**53%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ **ASAS40** К 16-Й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ

**ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ, РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА**



РЕКЛАМА

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al; on behalf of the SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):79-87. 2. van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, et al. *J Rheumatol.* 2018 Mar;45(3):367-377. 3. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, et al; for the UNCOVER-2 and UNCOVER-3 Investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386(9993):541-551. 4. van der Heijde D, et al. *Lancet.* 2018;392:2441-2451. 5. Dougados M, Wei JC, Landewé R, Sieper J et al. *Ann Rheum Dis.* 2020 Feb;79(2):176-185.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Талс® №ЛП-005200.

Отсканируйте QR-код с помощью камеры мобильного телефона, чтобы ознакомиться с инструкцией.



**Swixx** BioPharma  
Современные препараты доступны для всех

ООО «Свикс Хэлскеа»  
105064, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 9  
Тел. +7 495 229 06 61  
russia.info@swixxbiopharma.com

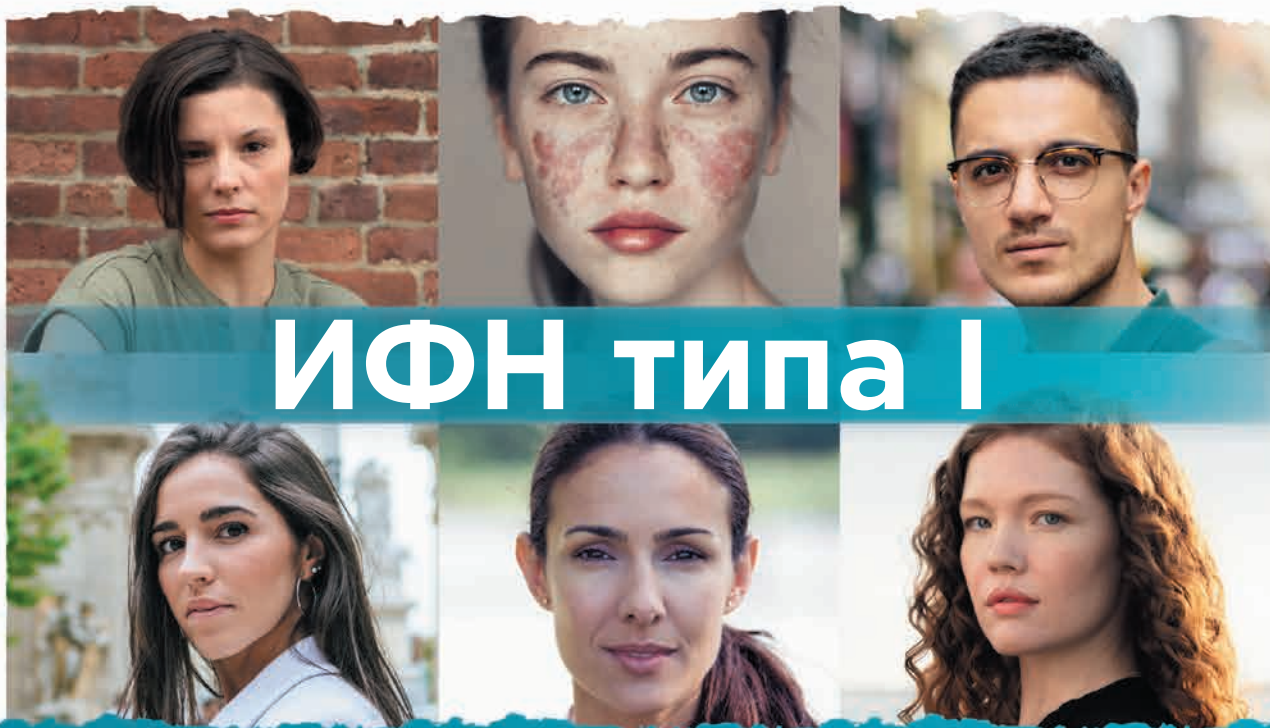
PM-RU-2023-3-1243  
Дата одобрения 04-2023  
PP-K-RU-0898 апрель 2023

*Lilly*



## В интерфероне дело!\*

Первый в классе инновационный биологический препарат для лечения СКВ за последние 10 лет<sup>1-3</sup>



# ИФН типа I

✓ Сафнело® позволяет достичь устойчивого контроля основных проявлений СКВ\*\* и снижения поддерживающей дозы ГКС\*\*\*

СКВ – системная красная волчанка; ГКС – глюкокортикостероиды; ИФН – интерферон.

\*Сафнело® (анифролумаб) – селективный иммунодепрессант, человеческое моноклональное антитело, связывается с субъединицей 1 рецептора интерферона (ИФН) типа I блокируя активность ИФН типа I.<sup>3</sup>

\*\*В клиническом исследовании 3-й фазы TULIP-2 у 55% пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ достигнуто стойкое снижение активности заболевания при оценке композитной конечной точки BICLA с удержанием достигнутого ответа вплоть до недели 52 наблюдения. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221. Data adapted from Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. Supplementary appendix, Figure S2 N Engl J Med. 2020. Copyright 2020, Massachusetts Medical Society.

\*\*\*В клиническом исследовании 3-й фазы TULIP-2 52% (45/87) пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ, исходя от получавших пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) в дозах  $\geq 10$  мг/сут, в рамках исследования получавших САФНЕЛО® в дозе 300 мг + СТ<sup>1</sup> удалось добиться стойкого снижения дозы пероральных ГКС до  $\leq 7,5$  мг/сут при попытке снижения дозы с 8 по 40 неделю наблюдения, при оценке на 52 неделе, по сравнению с 30% (25/83) у получавших плацебо + СТ<sup>1</sup> (P<0,01). Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2020;382(3):211-221.

1. Mauri C, Menon M. The many faces of type I interferon in systemic lupus erythematosus. J Clin Invest. 2015;125(7):2562-2564.

2. Niewold TB, Clark DN, Salloum R, Poole BD. Interferon alpha in systemic lupus erythematosus. J Biomed Biotechnol. 2010;2010:948364.

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата САФНЕЛО®, 300 мг (концентрат для приготовления раствора для инфузий). Регистрационное удостоверение ЛП-№ (001857)-(ПГ-РУ) от 27.02.2023 г. С полным текстом инструкции вы можете ознакомиться по ссылке: <https://az-most.ru/medication/safnelo>

**Регистрационный номер:** ЛП-№(001857)-(ПГ-РУ) от 27.02.2023 г. **Наименование лекарственного препарата:** САФНЕЛО®, 300 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Международное непатентованное наименование:** анифролумаб. **Показания к применению:** Препарат САФНЕЛО® показан в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой системной красной волчанкой (СКВ) с наличием аутоантител при недостаточном ответе на стандартную терапию. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к анифролумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. **Группы пациентов, исключенные из клинических исследований:** Применение анифролумаба в комбинации с другими биологическими препаратами, в том числе, таргетными препаратами, направленными на В-лимфоциты, не изучалось. Поэтому не рекомендуется применение анифролумаба в комбинации с биологическими препаратами. Применение анифролумаба у пациентов с тяжелым активным поражением центральной нервной системы при СКВ или тяжелым активным волчаночным нефритом не изучалось. **Особые указания и меры предосторожности при применении:** Не рекомендуется применение анифролумаба в комбинации с биологическими препаратами. Были отмечены серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, после введения анифролумаба. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях серьезные реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек) были зарегистрированы у 0,6% пациентов, получавших анифролумаб. **Инфекции:** анифролумаб увеличивает риск развития инфекций дыхательных путей и опоясывающего лишая (наблюдались случаи диссеминированного опоясывающего лишая). У пациентов с СКВ, также получающих иммунодепрессанты, отмечается повышенный риск развития опоясывающего лишая. **Злокачественные новообразования:** влияние анифролумаба на возможное развитие злокачественных новообразований неизвестно. Исследования с участием пациентов со злокачественными новообразованиями в анамнезе не проводились. **Нарушение функции почек тяжелой степени, терминальная стадия почечной недостаточности:** опыт применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствует.

**Беременность и период грудного вскармливания:** препарат САФНЕЛО® не рекомендуется применять во время беременности, а также женщинам детородного возраста, имеющим опыт контрацепцию, если ожидаемая польза не оправдывает потенциальный риск. **Дети:** безопасность и эффективность анифролумаба у пациентов младше 18 лет не были установлены, данные отсутствуют. **Режим дозирования и способ применения:** Лечение должно быть назначено и должно контролироваться врачом, имеющим опыт лечения СКВ. Рекомендуемая доза препарата САФНЕЛО® составляет 300 мг в виде внутривенной инфузии продолжительностью 30 минут один раз в 4 недели. Пациентам, у которых в анамнезе были зарегистрированы инфузионные реакции, перед инфузией анифролумаба может быть назначена премедикация (например, антигистаминные препараты). **Нежелательные явления:** Наиболее частыми нежелательными реакциями во время лечения анифролумабом были инфекция верхних дыхательных путей (34%), бронхит (19%), инфузионная реакция (9,4%) и опоясывающий лишай (6,1%). Наиболее распространенной серьезной нежелательной реакцией был опоясывающий лишай (0,4%). **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия:** Исследования лекарственного взаимодействия не проводились. Ожидается, что анифролумаб не подвергается метаболизму под действием ферментов печени и не выводится почками. **Иммунизация:** Данные об иммунном ответе на введение вакцин отсутствуют. До начала терапии следует рассмотреть возможность завершения вакцинации в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации. Следует избегать одновременного применения живых или ослабленных вакцин у пациентов, получающих терапию анифролумабом. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. По 2,0 мл (300 мг / 2,0 мл) в стеклянные флаконы. По 1 флакону с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия. С полным текстом инструкции вы можете ознакомиться по QR-коду.



Материал предназначен для специалистов здравоохранения  
SAF\_RU-16755. Дата одобрения 03.05.2023. Дата истечения 02.05.2025.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»  
Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1  
Телефон: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98  
[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

Реклама