

# РЕВМАТОЛОГИЯ

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Классификация, современные рекомендации по диагностике и лечению остеоартрита суставов кистей; соноэластография в диагностике ревматических заболеваний и оценке эффективности проводимого лечения

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Механизм действия неомыляемых соединений авокадо/сои при остеоартрите; антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитинсульфата; сердечно-сосудистые риски у пациентов с подагрой при приеме фебуксостата

## СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Сложные для дифференциальной диагностики нозологии: системная красная волчанка, маскирующая дебют других заболеваний, и болезнь Стилла взрослых, протекающая под маской синдрома инфекционной интоксикации



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Бабанов С.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Гладышев Д.В.**, д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

**Древаль А.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Дутов В.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Ефремов Е.А.**, д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Заплатников А.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Иванов С.А.**, д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

**Карпов Ю.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Куташов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Лещенко И.В.**, д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

**Логотова Л.С.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

**Маркова Т.П.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Минушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

**Олисова О.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Пирадов М.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Свистушкин В.М.**, д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Федоскова Т.Г.**, д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Чичасова Н.В.**, д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Яковлев С.В.**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Аведисова А.С.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Анциферов М.Б.**, д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

**Бельская Г.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Геппе Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Игнатова Г.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Колобухина Л.В.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Козлов Р.С.**, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Кривобородов Г.Г.**, д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Парфенов А.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Туровский А.Б.**, д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

**Хасанов Р.Ш.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

**Шляпников С.А.**, д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**PMJ**

№ 7, 2020

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, 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**

Ж.Г. Оганезова

**медицинский редактор**

Л.С. Ладенкова

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**директор по развитию**

А.М. Шутая

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка  
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

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

Тираж 50 000 экз. Заказ № 277425

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзором)Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

ПИ №ФС77-73421 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 несетОпубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

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

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,628

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

27.04.2020

Главный редактор номера — профессор А.М. Лиля

# Содержание

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Обновленные рекомендации по ведению пациентов  
с остеоартритом суставов кистей***А.М. Лила, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова* ..... 2

## ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

**Ультразвуковая диагностика в ревматологии:  
возможности и перспективы***К.Ю. Волков, И.С. Свиницкая, В.В. Тыренко, А.В. Платонова,  
В.Р. Хайрутдинов, Н.Ю. Демьяненко, С.Г. Боголов* ..... 9

## ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

**От знания механизма действия —  
к принятию решения о выборе подхода  
к профилактике и лечению остеоартрита***И.С. Дыдыкина, К.С. Нурбаева, П.С. Коваленко, А.А. Коваленко, Е.Г. Зоткин* ..... 14**Роль неомыляемых соединений авокадо/сои  
в лечении остеоартрита (реферат)**

19

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**Волчаночноподобные дерматологические «маски»  
анапластической крупноклеточной лимфомы кожи***И.Б. Башкова, И.В. Мадянов* ..... 24**Болезнь Стилла взрослых, моноциклическая форма  
(клинический разбор)***К.Ю. Волков, И.С. Свиницкая, А.О. Андрияненко, М.М. Топорков,  
Д.С. Аганов, А.Р. Белогуров, С.А. Клюев* ..... 28

## СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

**Воспалительная теория старения,  
возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит***Е.Г. Зоткин, И.С. Дыдыкина, А.М. Лила* ..... 33**По следам исследования CARES:  
сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата***М.С. Елисеев, А.М. Новикова* ..... 39**Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты  
хондроитина сульфата***И.Ю. Торшин, А.М. Лила, О.А. Громова, О.А. Лиманова,  
М.И. Иванова, К.В. Рудаков* ..... 44

# Обновленные рекомендации по ведению пациентов с остеоартритом суставов кистей

Профессор А.М. Лила<sup>1,2</sup>, профессор Л.И. Алексеева<sup>1</sup>, к.м.н. Е.А. Таскина<sup>1</sup>,  
к.м.н. Н.Г. Кашеварова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

*Остеоартрит (ОА) — это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют патологические адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. ОА суставов кистей — одна из самых частых локализаций, занимает 2-е место по распространенности после ОА коленных суставов. В статье представлена классификация ОА суставов кистей, приведены данные о распространенности этого заболевания. Авторами обзора подробно рассмотрены современные рекомендации Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology, ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) по диагностике и лечению ОА суставов кистей. В статье подробно обсуждаются вопросы медикаментозной терапии ОА суставов кистей, в частности возможности применения хондроитина сульфата. В обзоре приведены результаты клинических исследований, в которых показано, что применение хондроитина сульфата у больных с ОА (в т. ч. при ОА кистей) способствует существенному снижению выраженности болевого синдрома, замедлению прогрессирования заболевания, улучшению функционального состояния суставов и течения коморбидных заболеваний, позволяет уменьшить потребность в применении нестероидных противовоспалительных препаратов.*

**Ключевые слова:** остеоартрит, остеоартрит кисти, клинические рекомендации, SYSADOA, хондроитин сульфат, Структурм.

**Для цитирования:** Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Обновленные рекомендации по ведению пациентов с остеоартритом суставов кистей. РМЖ. 2020;7:2–8.

## ABSTRACT

Updated recommendations for the patient management with hand osteoarthritis

A.M. Lila<sup>1,2</sup>, L.I. Alekseeva<sup>1</sup>, E.A. Taskina<sup>1</sup>, N.G. Kashevarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

*Osteoarthritis (OA) is a joint disease characterized by cellular stress and degradation of the extracellular matrix resulting from macro/micro-injuries that activate pathological adaptive restorative responses, including pro-inflammatory pathways of the immune system. Hand OA is one of the most common localizations, and it is the second after knee OA in the prevalence. The article presents the classification of hand OA and provides data on the disease prevalence. The authors have reviewed in detail the current recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) for the diagnosis and treatment of hand OA. The article also discusses in detail the issues of drug therapy of hand OA, in particular, the possibility of using chondroitin sulfate. Clinical study results show that the use of chondroitin sulfate in patients with OA (including hand OA) contributes to a significant decrease in the pain severity, slow disease progression, improve joints function and comorbid diseases course, and can reduce the need for NSAIDs.*

**Keywords:** Osteoarthritis, hand osteoarthritis, clinical recommendations, SYSADOA, chondroitin sulfate, Structurm.

**For citation:** Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Updated recommendations for the patient management with hand osteoarthritis. RMJ. 2020;7:2–8.

## ВВЕДЕНИЕ

По мере развития научных знаний появляются описания новых нозологических форм, претерпевают изменения старые названия болезней. Наглядно это можно проследить на истории развития остеоартрита (ОА). В 1782 г. У. Геберден впервые описал узелки на суставах кистей, которые теперь названы в его честь, подчеркнув, что они не связаны с подагрой, поскольку раньше все поражения суставов называли «подагрой» [1]. Б. Броуди в 1829 г. отметил, что у пожилых людей часто выявляется «невоспалительная эрозия»

в хряще [2]. Используемый сегодня термин «остеоартрит» ввел Е. Гаррод в 1890 г. [3].

В 2015 г. было дано новое определение этого заболевания: ОА — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют патологические адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Изменения, происходящие первоначально на молекулярном уровне, постепенно приводят

к анатомическим и физиологическим нарушениям (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т. д.) и развитию заболевания. В связи с этим ОА рассматривается как органное поражение, т. е. заболевание всего сустава, при котором в процесс вовлекаются хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы [4]. В России длительное время используется термин «остеоартроз», что подразумевает «дегенеративную», невоспалительную природу этого заболевания. Однако учитывая, что центральную роль в патогенезе играют воспалительные изменения, целесообразно использовать общепризнанное определение «остеоартрит» (osteoarthritis).

ОА является одним из наиболее распространенных заболеваний. По данным ВОЗ (2017 г.), им страдает более 300 млн человек в 195 странах [5]. Хотя формально эта болезнь не несет прямой угрозы жизни больных, она приводит к тяжелым страданиям, значительному снижению качества жизни, временной и стойкой потере трудоспособности, уверенно занимая одно из лидирующих мест в структуре причин инвалидизации населения. Последние данные подтверждают, что ОА способствует прогрессированию коморбидных заболеваний, повышению рисков как общей, так и связанной с сердечно-сосудистыми катастрофами смертности [6].

Накопление знаний об ОА приводит не только к лучшему пониманию патогенеза этого заболевания, но и к изменениям в подходах к его диагностике и лечению, поэтому предлагаются новые редакции рекомендаций по лечению ОА, подготовленные Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI, 2019 г.) [7], Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCO, 2019 г.) [8], Американским колледжем ревматологии (American College of Rheumatology, ACR, 2019 г.) [9], Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism, EULAR, 2018 г.) [10]. В 2018 г. EULAR [24] и в 2019 г. ACR [25] были опубликованы рекомендации для ведения больных с ОА суставов кистей.

## ОСТЕОАРТРИТ СУСТАВОВ КИСТЕЙ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Остеоартрит суставов кистей — одна из самых частых локализаций, занимает 2-е место по распространенности после ОА коленных суставов, чаще выявляется у женщин; чем старше возраст, тем выше вероятность диагностирования ОА кистей (табл. 1). Выделяют следующие формы ОА кистей:

- узелковый остеоартрит (УОА), при котором клинически определяются узелки в проекции эпифизов фаланг, формирующих дистальные межфаланговые суставы (ДМФС) кистей, — узелки Гебердена, проксимальные межфаланговые суставы (ПМФС) — узелки Бушара;
- эрозивный ОА (ЭОА);
- ОА суставов основания большого пальца;
- генерализованную форму ОА кистей.

По данным недавно опубликованного крупномасштабного английского исследования (2020 г.), эрозивный ОА рентгенологически выявляется в 2% случаев (с превалированием в женской когорте [3,3%, 95% ДИ 2,0–4,5%] по сравнению с мужской [0,6%, 95% ДИ 0–1,2%]), УОА — в 10,7% (у женщин — в 14,8%, у мужчин — в 6%), генерализованная форма ОА кистей — в 5,2% (у женщин — в 7,6%, у мужчин — в 2,6%) и ОА суставов основания большого пальца — в 15,8% (у женщин — в 20,1%, у мужчин — в 11%) [11]. Эрозивный ОА является наиболее сложным фенотипом заболевания как для диагностики, так и для курации пациентов, имеет более тяжелое течение и сопровождается значительными функциональными нарушениями [12].

### ДИАГНОСТИКА ОСТЕОАРТРИТА КИСТЕЙ

Диагноз ОА мелких суставов кистей, согласно классификационным критериям ACR, основывается только на оценке клинических проявлений [4]. Так, обязательными критериями являются: боль и/или скованность в кистях на протяжении большинства дней предыдущего месяца; костные разрастания в области двух и более суставов из 10 оцениваемых (учитываются 2–3 ДМФС, 2–3 ПМФС и запястно-пястные суставы I пальцев); припухание менее чем 3 пястно-фаланговых суставов (ПЯФ); а также де-

Таблица 1. Распространенность ОА суставов кистей

Исследование	Год	Возраст, лет	n	ОА	Мужчины, %	Женщины, %	ОА, %
Роттердамское исследование (Нидерланды) [13]	1990–1993	≥55	3906	Рентгенологический >II стадии	54,8	67	61,7
NHANES III [14]	1991–1994	55–74	2498	Комбинация	–	–	8,0
Фремингемское исследование (США) [15]	1992–1993	≥70	5209	Рентгенологический	88,6	94,4	–
				Симптоматический	13,3	26,2	–
				Комбинация	8,9	17,0	–
EPOSA (6 европейских стран) [16]	2001	65–85	2445	Симптоматический / комбинация	–	–	16,3
Норвегия [17]	2004	≥24	3266	Комбинация	–	–	4,3
EpiReumaPt (Португалия) [18]	2011–2013	≥18	3877	Симптоматический / комбинация	–	–	8,7
WHO-ILAR COPCORD (Эквадор) [19]	2014	≥19	4877	Симптоматический / комбинация	4,5	9,3	7,4
North Staffordshire (Великобритания) [11]	2002–2011	>50	>20 000	Комбинация	28	16,1	22,4

формация хотя бы одного из 10 вышеуказанных суставов или костные разрастания, включающие 2 и более ДМФС.

Рентгенологическое исследование необходимо только для дифференциальной диагностики и выявления эрозивной формы ОА, для чего проводят обзорную рентгенографию обеих кистей в прямой проекции на одной пленке [20, 21].

На сегодняшний день классификационные критерии играют центральную роль в диагностике ОА, т. к. имеют очень высокую чувствительность и специфичность — соответственно 92% и 98%. Несмотря на это, они не позволяют решить все диагностические проблемы, возникающие в реальной клинической практике.

В 2010 г. группой экспертов EULAR [22] были сформулированы 10 рекомендаций по диагностике ОА суставов кисти для практикующих врачей. Эти диагностические критерии учитывают многие аспекты, связанные с заболеванием:

1. Факторами риска ОА суставов кистей являются женский пол, возраст старше 40 лет, менопауза, семейный анамнез, избыточная масса тела, высокая минеральная плотность кости (МПК), увеличение мышечной силы предплечья, гипермобильность суставов, предшествующее повреждение кисти, повышенная профессиональная нагрузка на суставы кистей. Уровень доказательности — Ib–IIb, сила рекомендации — 69% (95% ДИ 54–84%).
2. Типичными симптомами ОА суставов кистей являются боль при движении и незначительная утренняя скованность или тугоподвижность в одном или нескольких суставах в любое время суток; симптомы обычно имеют интермиттирующее течение и возникают в ДМФС, ПМФС, ПЯФ I, II и III пальцев. При наличии этих классических признаков у лиц старше 40 лет с уверенностью может быть установлен клинический диагноз «ОА суставов кисти». Уровень доказательности — IIb, сила рекомендации — 85% (95% ДИ 77–92%).
3. Типичные клинические признаки ОА суставов кистей — узелки Гебердена и Бушара или костные разрастания с деформацией, т. е. с латеральной девиацией межфаланговых суставов, подвывихом и аддукцией (приведением) основания I пальца кисти или без деформации с вовлечением характерных суставов — ДМФС, ПМФС, основания I пальца кисти и ПЯФ I, II и III пальцев. Уровень доказательности — Ib–IV, сила рекомендации — 80% (95% ДИ 69–90%).
4. Функциональная недостаточность суставов при ОА кистей может быть такой же тяжелой, как и при ревматоидном артрите. Функция суставов должна тщательно оцениваться и контролироваться с помощью валидированных критериев или методик. Уровень доказательности — IIb, сила рекомендации — 57% (95% ДИ 42–73%).
5. У больных с множественным вовлечением суставов кистей повышается риск развития ОА коленных, тазобедренных и других суставов (генерализованный ОА), что необходимо учитывать в диагностическом процессе. Уровень доказательности — IIa–IIb, сила рекомендации — 77% (95% ДИ 62–92%).
6. Определены подгруппы пациентов с множественными факторами риска, ассоциациями и исходами, требующими различных подходов, в т. ч. с ОА меж-

фаланговых суставов (с узелками и без них), ОА основания I пальца кисти и ЭОА. Уровень доказательности — IIa–IIb, сила рекомендации — 68% (95% ДИ 56–79%).

7. Эрозивное поражение развивается в межфаланговых суставах и характеризуется следующими рентгенологическими изменениями: субхондральные эрозии, подвывихи и костные анкилозы. Начало заболевания, как правило, острое, сопровождается выраженной болью и функциональной недостаточностью суставов, симптомами воспаления (скованность, отек мягких тканей, покраснение, парестезии), небольшим повышением уровня СРБ и неблагоприятным прогнозом по сравнению с неэрозивным ОА. Уровень доказательности — IIa–IIb, сила рекомендации — 87% (95% ДИ 81–93%).
8. Дифференциальная диагностика ОА кистей обычно проводится с псориатическим артритом (при котором могут поражаться ДМФС или отмечается осевое поражение суставов), ревматоидным артритом (преимущественное вовлечение в процесс ПЯФ, ПМФС и лучезапястных суставов), подагрой (возможно сочетание с ОА), гемохроматозом (особенно при поражении ПЯФ и лучезапястных суставов). Уровень доказательности — Ib–IIb, сила рекомендации — 81% (95% ДИ 73–89%).
9. Обзорная рентгенография обеих кистей в прямой проекции на одной пленке является «золотым стандартом» диагностики ОА. Типичные признаки: сужение суставной щели, наличие остеофитов, субхондральный склероз и субхондральные кисты. Эрозивный ОА характеризуется также субхондральными эрозиями. Дополнительные инструментальные исследования показаны редко. Уровень доказательности — Ib–IIb, сила рекомендации — 87% (95% ДИ 81–93%).
10. Лабораторное исследование крови для диагностики ОА кистей не требуется, но может использоваться для подтверждения или исключения сопутствующих заболеваний. При наличии выраженных воспалительных симптомов и признаков, особенно при поражении нетипичных для ОА суставов, необходимо исследование крови для исключения воспалительных артритов. Уровень доказательности — Ib–IIb, сила рекомендации — 78% (95% ДИ 63–92%).

#### Подходы к ведению пациентов с ОСТЕОАРТРИТОМ КИСТЕЙ

В конце 2018 г. были опубликованы рекомендации по ОА, разработанные Международной группой экспертов из Канады, Франции, России, Марокко, Португалии и Бельгии, предназначенные преимущественно для врачей первичного звена здравоохранения, включающие в себя упрощенные критерии диагностики, пути оказания медицинской помощи и «красные флажки» — ситуации, требующие направления к специалисту [23]. Основное внимание было уделено трем основным локализациям заболевания: коленные, тазобедренные суставы и суставы кистей (рис. 1). Алгоритм был создан для того, чтобы при наличии определенных симптомов или знаков врач первичного звена направил пациента к специалисту. При отсутствии так называемых «красных флажков» курацию может осуществлять врач общей практики.

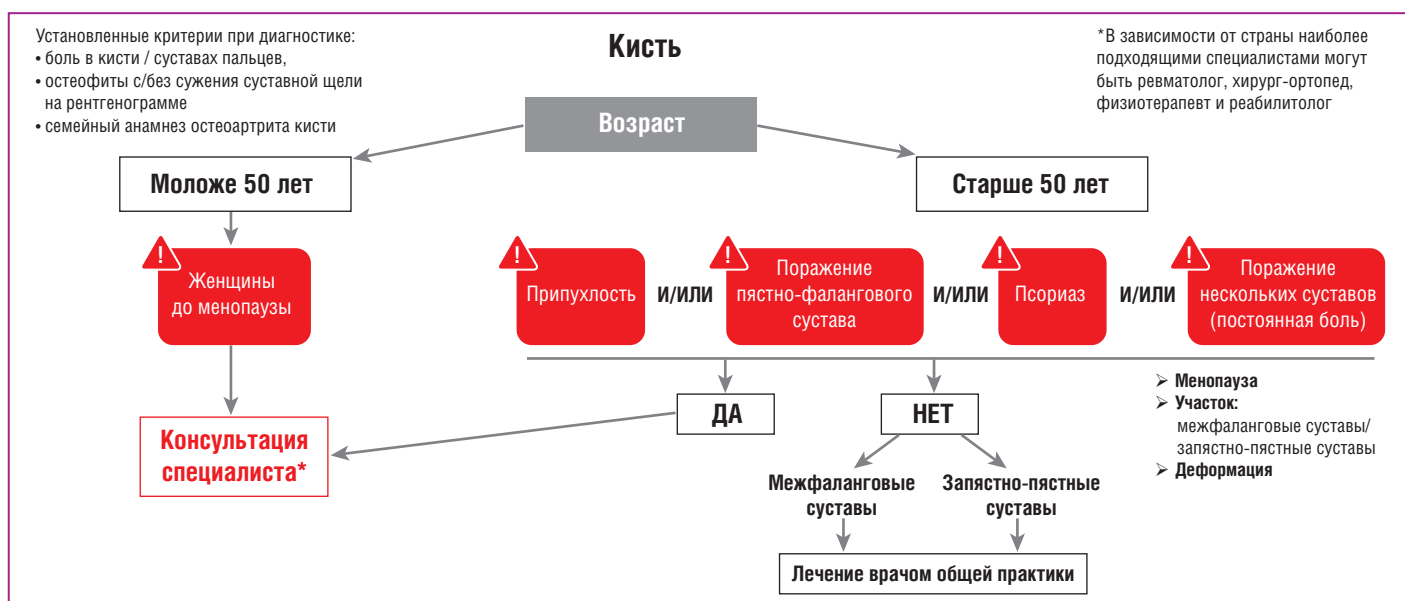


Рис. 1. Алгоритм ведения пациентов с остеоартритом суставов кисти [23]

Терапия ОА суставов кисти — одна из актуальных и обсуждаемых тем, подтверждением этого служат недавно вышедшие рекомендации EULAR 2018 г. [24] и ACR 2019 г. [25] по лечению ОА этой локализации. Согласно современным принципам лечение пациентов с ОА суставов кистей должно включать комбинацию фармакологических и нефармакологических методов и направлено не только на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов, качества жизни больных, но и на предотвращение/замедление прогрессирования заболевания.

Рекомендации EULAR 2018 г. удобны в использовании и включают всего 10 основных положений:

1. Необходимо внедрение образовательных программ, направленных на обучение эргономическим методикам и использованию вспомогательных приспособлений, а также на увеличение физической активности. Уровень доказательности — Ib, уровень убедительности рекомендаций — A, уровень согласованности — 9,3 (1.1).
2. Каждому пациенту следует назначать упражнения для улучшения функциональной способности и увеличения мышечной силы в кистях, что способствует снижению интенсивности боли в них. 1a; A; 9,1 (1.6).
3. Для уменьшения боли в ЗПС при ОА показано длительное ношение ортезов. 1b; A; 9,3 (1.0).
4. Локальная терапия предпочтительнее системной в связи с меньшим риском развития нежелательных явлений. Среди лекарственных препаратов для локальной фармакотерапии НПВП для местного использования являются препаратами выбора. 1b; A; 8,6 (1,8).
5. Симптоматические препараты быстрого действия, особенно НПВП, следует назначать для облегчения симптомов заболевания в течение ограниченного времени («по требованию»). 1a; A; 9,4 (0,9).
6. Хондроитин сульфат (ХС) может использоваться у пациентов с ОА суставов кистей для облегчения боли и улучшения функции. 1b; A; 7,3 (2,7).
7. Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов не рекомендованы при ОА суставов кистей, однако допустимо инъекционное введение ГК в межфалан-

говые суставы при наличии синовита. 1a–1b; A; 7,9 (2,4).

8. Пациентам с ОА суставов кистей не показаны генно-инженерные биологические препараты или базисные противовоспалительные препараты. 1a; A; 8,8 (1,8).
9. К хирургическим методам лечения у пациентов с деформациями суставов кистей следует прибегать лишь при неэффективности консервативной терапии. Трапезэктомия рекомендована при ОА I ЗПС, а артродез/артропластика — при ОА межфаланговых суставов. 5; D; 9,4 (1,4).
10. Пациенты с ОА суставов кистей подлежат длительному наблюдению. 5; D; 9,5 (1,7).

Буквально через 1,5 года после рекомендаций EULAR были опубликованы обновленные американские рекомендации по лечению ОА, где представлен дифференцированный подход к лечению ОА в зависимости от локализации поражения. Данные рекомендации были созданы с учетом последних высококачественных систематических обзоров и мета-анализов, на основании чего были сделаны рекомендации в пользу или против применяемых методов лечения. Так, при ОА кистей из нефармакологических методов (табл. 2) настоятельно рекомендованы: образовательные программы для пациентов, лечебная физкультура (упражнения для кистей) и ношение ортеза для ЗПС. Условные рекомендации касаются когнитивно-поведенческой терапии (КПТ); использования кинезиотейпирования для ЗПС и ортезов на другие суставы кистей; иглоукалывания (по данным ряда исследований, этот метод обладает эффективным анальгетическим эффектом); термических воздействий (локальное применение тепла или холода), а также применения парафина как дополнительного метода тепловой терапии.

Из фармакологических препаратов (табл. 3) строго рекомендовано только пероральное применение НПВП; условно рекомендованы: применение ХС; НПВП для локального пользования; внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов; ацетаминофен; дулоксетин (возможно использование как отдельно, так и в сочетании с НПВП); трамадол (назначается пациентам с противопоказаниями к применению НПВП, при неэффективности других методов лечения и отсутствии доступных хирургических вариантов). Авторы также поясня-

**Таблица 2.** Нефармакологические методы лечения остеоартрита суставов кистей (рекомендации ACR, 2019) [9]

Мероприятия по коррекции	Кисть
Физические упражнения	
Упражнения на равновесие	
Снижение массы тела	
Тренинги по самоконтролю и уверенности в себе	
Тай-чи	
Йога	
Когнитивно-поведенческая терапия	
Использование трости	
Коленные бандажи на большеберцовый сустав	
Бандажи на надколенно-бедренный сустав	
Кинезиологическое тейпирование	(первый запястно-пястный сустав)
Ортез для кисти	(первый запястно-пястный сустав)
Ортез для кисти	(другие суставы)
Ортопедическая обувь	
Клиновидные стельки с латеральным и медиальным смещением	
Акупунктура	
Термальные процедуры	
Парафинотерапия	
Радиочастотная абляция	
Массаж	
Мануальная терапия с упражнениями / без упражнений	
Ионофорез	(первый запястно-пястный сустав)
Импульсная вибротерапия	
Чрескожная электрическая стимуляция нервов	

Настоятельно рекомендуется
Рекомендуется при определенных условиях
Настоятельно не рекомендуется
Не рекомендуется при определенных условиях
Нет рекомендаций

**Таблица 3.** Медикаментозные методы лечения остеоартрита суставов кистей (рекомендации ACR, 2019) [9]

Медикаментозное лечение	Кисть
НПВП для местного применения	
Капсаицин для наружного применения	
НПВП для перорального применения	
Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов	
Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов под УЗ-контролем	
Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов в сравнении с другими видами инъекций	
Ацетаминофен	
Дулоксетин	
Трамадол	
Опиоидные анальгетики (не трамадол)	
Колхицин	
Рыбий жир	
Витамин D	
Бисфосфонаты	
Глюкозамин	
Хондроитин сульфат	
Гидроксихлорохин	
Метотрексат	
Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты	(первый запястно-пястный сустав)
Внутрисуставные инъекции ботулотоксина	
Пролотерапия	
Применение обогащенной тромбоцитами плазмы	
Инъекции стволовых клеток	
Биологические препараты (ингибиторы ФНО, антагонисты рецептора интерлейкина-1)	

Настоятельно рекомендуется
Рекомендуется при определенных условиях
Настоятельно не рекомендуется
Не рекомендуется при определенных условиях
Нет рекомендаций

ют, что использование ацетаминофена в качестве монотерапии может быть неэффективно. Его назначение возможно при наличии противопоказаний к НПВП и должно быть лимитировано минимально эффективной дозой, не превышающей 3 г/сут. При использовании ацетаминофена необходим регулярный мониторинг гепатотоксичности.

Либо настоятельно, либо условно не рекомендованы для лечения ОА суставов кисти следующие лекарственные средства и методики: локальное использование капсаицина (условно рекомендован, только для ОА коленных суставов), внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты, опиоиды (кроме трамадола), колхицин, рыбий жир, бисфосфонаты, гидроксихлорохин, метотрексат и биологическая терапия (ингибиторы ФНО и антагонисты рецептора интерлейкина-1).

### РОЛЬ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА СУСТАВОВ КИСТИ

В последних рекомендациях EULAR и ACR применение ХС рекомендовано для лечения пациентов с ОА суставов кисти. Это мнение основано на доказательной базе по ХС. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании C. Gabay et al. [26] приняли участие 162 пациента с ОА суставов кисти. Больные получали ХС 800 мг (80 пациентов) либо плацебо (82 пациента) 1 раз в сутки в течение 6 мес. Более выраженное снижение боли и улучшение функции в суставах кистей было отмечено у пациентов из основной группы по сравнению с данными показателями в группе плацебо (p=0,016 и 0,008 соответственно). Статистически значимое уменьшение скованности тоже отмечалось только в группе пациентов,



# СТРУКТУМ 500 мг

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

Необходимый компонент  
базисного лечения остеоартроза



Произведено  
во Франции



2 капсулы в день

## Рекомендован\*:



ESCEO 2019

препарат первого выбора для лечения  
ОА коленных суставов<sup>1</sup>



EULAR 2018

препарат выбора для лечения  
ОА суставов кистей<sup>2</sup>



APP

«Хондроитин сульфат применяют  
по 500 мг 2 раза в день»<sup>3</sup>

\* хондроитин сульфат

Список литературы:

1. Olivier Bruyere et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;00:1–14. 2. Margreet Kloppenburg et al. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug 28. pii: annrheumdis-2018-213826. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. 3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Приказ №01-01/ф-19 от 02.04.2014 Ассоциации ревматологов России. Стр.14, 2013 г.

ОА – остеоартроз. ESCEO – Европейское общество по изучению остеоартрита и остеопороза. EULAR – Европейская антиревматическая лига. APP – Ассоциация ревматологов России.

**Торговое название:** Структурм. **МНН:** Хондроитин сульфат. **Показания:** Остеоартрозы, межпозвоночный остеохондроз. **Способ применения:** внутрь по 1 г/сут (по 1 капс. 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 П N013685/01).

  
Pierre Fabre

Производитель: «Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция. Адрес для приема претензий: 000 «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15. Тел.: +7 (495) 789-95-33, факс: +7 (495) 789-95-34. <http://www.pierre-fabre-russia.ru>  
Подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению.

принимавших ХС. Структурно-модифицирующий эффект ХС продемонстрирован в длительном 3-летнем исследовании G. Verbruggen et al. [27] при включении 119 пациентов с ОА (34 больных принимали ХС в дозе 1200 мг/сут, 85 — плацебо). Рентгенография межфаланговых суставов проводилась в начале исследования и каждый год наблюдения для оценки прогрессирования заболевания. За 3-летний период в основной группе выявлено статистически значимое снижение риска прогрессирования ОА суставов кистей и замедление риска развития ЭОА по сравнению с группой контроля. Эти данные были подтверждены в работе G. Rovetta et al. на основании 2-летнего лечения 24 больных с ЭОА: ХС в дозе 800 мг/сут + напроксен 500 мг/сут (n=12) против монотерапии препаратом напроксен 500 мг/сут (n=12). Результаты исследования тоже подтвердили, что ХС положительно влияет на симптомы ОА суставов кистей и замедляет прогрессирование заболевания (при контрольном обследовании через 2 года наблюдения,  $p < 0,05$ ) [28].

Согласно российским Федеральным клиническим рекомендациям (2016 г.) при установлении диагноза первичного ОА любой локализации требуется обязательное применение симптоматических препаратов замедленного действия. Эксперты ESCO [8, 29] в 2019 г. отнесли симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) к базисной терапии, указывая, что всем пациентам с ОА коленных суставов необходимо на длительный срок назначать высококачественный ХС и/или кристаллический глюкозамин сульфат (ГС). Действительно, препараты из этой группы обладают не только обезболивающим и противовоспалительным эффектом, но и способны замедлять прогрессирование заболевания. В последнем систематическом обзоре (2018 г.) [30] продемонстрировано, что размер эффекта для ХС (оценка структурно-модифицирующего действия) при лечении пациентов с ОА различной локализации равен 0,2.

Одним из препаратов, который в течение нескольких десятилетий применяется для лечения ОА в странах Европы и в России, является Структум (Pierre Fabre Medicament, France). Его эффективность была доказана в серии двойных слепых рандомизированных клинических испытаний. В 2012 г. швейцарскими исследователями был опубликован метаанализ (включены только рандомизированные плацебо-контролируемые исследования), подтвердивший симптоматический эффект препарата. Кроме того, было показано, что при назначении данного препарата значительно чаще, чем при использовании плацебо, у большего количества пациентов достигался ответ на терапию по критерию OMERACT-OARSI (OR=1,2, 95% ДИ 1,06–1,36,  $p=0,003$ ) [31]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании J.J. Railhas et al. (2012 г.) на фоне применения препарата Структум продемонстрирована меньшая потеря объема хрящевой ткани по сравнению с таковой на фоне применения плацебо при МРТ-оценке через 48 нед. от начала терапии [32].

В России изучалось применение ХС (Структум) для лечения ОА коленных суставов в течение 9 мес. (6 мес. лечения и 3 мес. наблюдения для оценки последствие действия препарата). При приеме ХС в суточной дозе 1000 мг отмечалось уменьшение боли и потребности в НПВП, улучшалось функциональное состояние суставов и качество жизни пациентов, а также сохранение эффекта последствие действия как минимум в течение 3 мес. после окончания курса терапии [33]. В другом открытом рандомизированном многоцентро-

вом 6-месячном исследовании при участии 555 пациентов (192 — основная группа и 363 — контрольная) из 11 городов РФ оценивались эффективность и безопасность препарата ХС у пациентов с ОА не только коленных, но и тазобедренных суставов. Все больные в течение периода наблюдения получали либо НПВП (контрольная группа), либо НПВП плюс ХС (основная группа) — в первые 3 нед. по 1,5 г и далее по 1,0 г/сут до 6 мес. [34]. Результаты тоже продемонстрировали значимое снижение боли, индекса Лекена у пациентов, получавших ХС, по сравнению с контрольной группой, вне зависимости от локализации процесса ( $p < 0,05$ ). Положительный результат терапии в основной группе позволил существенно снизить дозу НПВП, кратность их приема, а у части пациентов — отказаться от их использования. Продолжением данной работы явилось изучение в течение 12 мес. длительности последствие действия препарата, его влияния на течение ОА и сопутствующих заболеваний, оцениваемое в 9 центрах. Так, через 1 год после завершения приема ХС суммарный функциональный индекс Лекена, показатели боли по ВАШ и суточная потребность в НПВП оказались ниже первоначальных значений. Частота обострений заболеваний ЖКТ, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у пациентов, принимавших препарат, оказалась ниже, чем у больных из группы контроля. Авторами также был подтвержден продолжительный эффект последствие действия: в среднем 4,6 мес. при ОА коленных суставов и 4,1 мес. при ОА тазобедренных суставов [35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение ХС у больных с ОА (в т. ч. при ОА кистей) способствует существенному уменьшению выраженности болевого синдрома, замедлению прогрессирования, улучшению функционального состояния суставов и течения коморбидных заболеваний, снижению потребности в НПВП. Во всех исследованиях отмечен хороший профиль безопасности препарата: в имеющихся работах, выполненных как зарубежными авторами, так и отечественными исследователями, показана очень низкая частота нежелательных реакций.

## Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию «ООО «Пьер Фабр» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации

## Литература

1. Heberden W. Commentaries on the History and Cure of Diseases. London, UK: T. Payne; 1802.
2. Brodie B.C. Pathological and Surgical Observations on the Diseases of the Joints. 2nd ed. London, UK: Longman, Hurst, Rees, Orne and Brown; 1822.
3. Dequeker J., Luyten F.P. The history of osteoarthritis-osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:5–103.
4. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология.* 2019;13(2):9–21 [Alexeeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk and progression factors, clinic, diagnosis, treatment. *Modern rheumatology.* 2019;13(2):9–21 (in Russ.)].
5. 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.
6. Wilkie R., Parmar S.S., Blagojevic-Bucknall M. et al. Reasons why osteoarthritis predicts mortality: path analysis within a cox proportional hazards model. *RMD Open* 2019;5:e001048. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-00104.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Ультразвуковая диагностика в ревматологии: возможности и перспективы

К.Ю. Волков, к.м.н. И.С. Свиницкая, д.м.н. В.В. Тыренко, А.В. Платонова, д.м.н. В.Р. Хайрутдинов, к.м.н. Н.Ю. Демьяненко, д.м.н. С.Г. Бологов

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

В настоящее время ультразвуковое исследование (УЗИ) является одним из наиболее информативных методов визуализирующего обследования. Благодаря портативности, доступности, скорости выполнения, относительно низкой стоимости и практически полному отсутствию противопоказаний УЗИ представляется эффективным методом не только диагностики, но и оценки качества лечения. Данный метод высокоинформативен в визуализации сухожильно-связочного аппарата, гиалинового хряща, кортикального слоя кости и параартикулярных мягких тканей, что значительно расширяет лечебно-диагностические возможности ревматолога и позволяет осуществлять мониторинг эффективности лечения. В данном обзоре обсуждаются возможности применения УЗИ в диагностике ряда ревматологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, остеоартрит, спондилоартрит, подагра, поражения сухожилий при гиперхолестеринемии. Также рассмотрены возможности применения соноэластографии (метода, который позволяет определить эластичность мягкотканых структур) в диагностике ревматических заболеваний. По мнению авторов, соноэластография в скором времени может прочно войти в клиническую практику в качестве метода первой линии диагностики для выявления биомеханических изменений сухожилий, мышц, связочного аппарата, а также оценки эффективности проводимого лечения. Проведение УЗИ костно-мышечной системы заметно увеличивает диагностические и лечебные возможности клинициста.

**Ключевые слова:** ревматические заболевания, ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата, остеоартрит, спондилоартрит, ревматоидный артрит, подагра, соноэластография.

**Для цитирования:** Волков К.Ю., Свиницкая И.С., Тыренко В.В. и др. Ультразвуковая диагностика в ревматологии: возможности и перспективы. РМЖ. 2020;7:9–13.

## ABSTRACT

Ultrasonic diagnostic in rheumatology: capabilities and prospects

K.Yu. Volkov, I.S. Svinitskaya, V.V. Tyrenko, A.V. Platonova, V.R. Khairutdinov, N.Yu. Demyanenko, S.G. Bologov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

Nowadays, ultrasound is one of the most informative methods of imaging examination. Given its portability, accessibility, speed of execution, relatively low cost and almost complete absence of contraindications, ultrasound is an effective method not only for diagnosis but also for evaluating the quality of treatment. This method is highly informative in visualizing tendons and ligamentous apparatus, hyaline cartilage, cortical bone and para-articular soft tissues, which greatly expands the diagnostic and treatment capabilities of a rheumatologist and allows to monitor the treatment efficacy. This article discusses the possibility of using ultrasound in the diagnosis of a number of rheumatological diseases, such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, spondyloarthritis, gout and tendon lesions in hypercholesterolaemia. The possibilities of using sonoelastography (a method that allows determining the elasticity of soft tissue structures) in the diagnosis of rheumatic diseases are also considered. According to the authors, sonoelastography may soon become substantially established in clinical practice as a first-line diagnostic method for detecting biomechanical changes in tendons, muscles, ligamentous apparatus, as well as evaluating the treatment efficacy. Ultrasound of the musculoskeletal system significantly increases the diagnostic and therapeutic capabilities of the clinician.

**Keywords:** rheumatological diseases, ultrasound of the musculoskeletal system, osteoarthritis, spondylarthritis, rheumatoid arthritis, gout, sonoelastography.

**For citation:** Volkov K.Yu., Svinitskaya I.S., Tyrenko V.V. et al. Ultrasonic diagnostic in rheumatology: capabilities and prospects. RMJ. 2020;7:9–13.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема заболеваний суставов остается сложной и требует комплексного подхода к диагностике и лечению с привлечением специалистов разного профиля: лучевых диагностов, ортопедов-травматологов, ревматологов, реабилитологов, физиотерапевтов и т. д.

По состоянию на 2013 г. распространенность болезней костно-мышечной системы составляла в России 14 247 на 100 тыс. населения [1]. По данным Е.А. Галушко и Е.Л. На-

сонова, истинная распространенность ревматических заболеваний, полученная в ходе эпидемиологического исследования, превышает данные официальной статистики в 2,5 раза по ревматоидному артриту (РА), в 5 раз — по остеоартриту (ОА), в 3,5 раза — по спондилоартритам и в 3 раза — по системным заболеваниям соединительной ткани [2].

Поражение практически всех возрастных групп населения, склонность к хронизации и неуклонное прогрессирование ревматических заболеваний определяют важность

их ранней диагностики. Выявление заболевания на ранней стадии позволяет не допустить стойкой утраты трудоспособности, выраженного снижения качества жизни и значительного увеличения стоимости лечения.

Современное ультразвуковое исследование (УЗИ) костно-мышечной системы заметно увеличивает диагностические и лечебные возможности клинициста. Интерес к расширению сферы применения ультразвука в диагностике заболеваний опорно-двигательного аппарата подтверждается постоянным ростом числа публикаций, посвященных изучению этого вопроса [3].

Благодаря своей портативности, доступности, скорости выполнения, относительно низкой стоимости и практически полному отсутствию противопоказаний УЗИ представляется эффективным методом не только диагностики, но и оценки качества лечения [4].

Первые работы по УЗ-диагностике суставов, появившиеся в 1970-х гг., были посвящены исследованию крупных суставов и наиболее доступных околосуставных мягких тканей, в частности диагностике кисты Бейкера [5]. В 1972 г. McDonald и Leopold впервые провели дифференциальную диагностику между тромбозом и разрывом кисты Бейкера [6]. Ими же впервые было предложено использовать метод УЗ-сканирования в качестве скрининг-теста в случаях припухлости в подколенной области.

В это же время появляются и первые работы по применению УЗИ в ревматологии, в основном посвященные диагностике изменений коленных суставов при ревматоидном артрите [7].

В настоящее время в мировой практике УЗИ является одним из наиболее информативных методов визуализирующего обследования суставов благодаря высокой разрешающей способности в визуализации сухожильно-связочного аппарата, сосудов, гиалинового хряща и кортикального слоя кости.

Кроме того, УЗИ — это прямой контакт исследователя и пациента, дающий возможность непосредственно во время исследования сосредоточить внимание на беспокоящей зоне. При выполнении УЗИ сустава компрессия датчиком служит ориентировкой в поиске патологического участка. Такое обследование не требует какой-либо специальной подготовки, громоздкого оборудования и проводится в сжатые сроки [8].

Данные УЗИ в настоящее время входят в классификационные критерии ряда заболеваний [9]. Так, наличие поддельтовидного бурсита, теносиновита бицепса или синовита плечевых суставов включено в классификационные критерии Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism, EULAR) для ревматической полимиалгии.

Каждый сустав состоит из суставных поверхностей костей, покрытых хрящом; суставной полости и суставной капсулы, окружающей сустав и укрепленной связками. К дополнительным элементам сустава относятся такие структуры, как мениски, внутрисуставные связки и сесамовидные кости [10]. Кости, образующие сустав, полностью отражают ультразвук, поэтому их объемная визуализация невозможна. Они лоцируются как эхогенные линейные образования, оставляющие широкую акустическую тень. Гиалиновый хрящ в норме визуализируется в виде узкой гипо- или анэхогенной полоски, структура и толщина которой могут быть оценены эхографически. Капсула лоцируется только в крупных суставах. Мениски

в поперечном срезе визуализируются как гомогенные треугольные эхогенные зоны. Эхография позволяет оценить их структуру и целостность, а также выявить пролабирование в полость сустава.

Связки сустава визуализируются как переплетающиеся слабозоногенные линии. Современные датчики высокого разрешения позволяют достаточно хорошо оценить их структуру. Суставная полость визуализируется в виде узкой анэхогенной зоны. Параартикулярные мягкие ткани, изменения в которых могут быть ассоциированы с заболеванием суставов или быть проявлением самостоятельной патологии (тендиниты, миозиты, фасцииты), также хорошо доступны визуализации при УЗИ.

Перечень показаний к проведению УЗИ суставов достаточно обширен. Следует отметить, что любые изменения в области суставов (травма, боль, ограничение движений, увеличение в объеме, припухлость, наличие пальпируемого образования) [11] требуют проведения УЗИ с целью первичной диагностики и динамического наблюдения в ходе лечения [8, 12, 13].

Исследование суставов проводится в разных сечениях: продольном, поперечном и косом. Кроме того, для получения более полной информации исследование сустава проводится в положениях сгибания, разгибания и вращения [13, 14].

Проведение УЗИ сустава предусматривает осмотр двух симметричных суставов, что может быть особенно важным для дифференциальной диагностики травматического поражения сустава и обострения ревматического заболевания, спровоцированного незначительным травмирующим фактором [13, 14].

Наиболее доступными для проведения УЗИ являются плечевая [15, 16], локтевая, коленный [11] и голеностопный суставы. Диагностическая ценность УЗИ такого сустава, как тазобедренный, очень сильно зависит от телосложения пациента и заметно снижается у лиц с повышенной массой тела. В то же время УЗИ тазобедренных суставов у новорожденных и детей первого года жизни является высокоинформативным методом в выявлении врожденной дисплазии суставов [17]. Не менее важным является УЗИ мелких суставов кистей, особенно в диагностике ревматоидного артрита [18].

## УЗИ В ДИАГНОСТИКЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

### РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Согласно современным представлениям, РА — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [9]. Суставной синдром является главным проявлением РА. В процесс вовлекаются преимущественно мелкие суставы и околосуставные ткани. Ранняя диагностика РА обеспечивает быстрое начало терапии современными базисными противовоспалительными препаратами и применение генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), что позволяет достигнуть клинико-лабораторной ремиссии с замедлением воспалительных и деструктивных явлений и, в итоге, значительно улучшить прогноз заболевания.

В основе патогенеза РА лежит активация сложно-го цитокинового каскада, приводящего к воспалитель-

ной пролиферации синовиальной оболочки, развитию выраженного экссудативного синовита, пролиферации специфического паннуса с патологическим образованием сосудистой сети в нем, что в дальнейшем приводит к деструкции суставного хряща и субхондральной кости. Усиление васкуляризации паннуса и гипертрофированной синовиальной оболочки может служить индикатором активности РА, и, наоборот, на фоне терапии заболевания васкуляризация паннуса и синовиальной оболочки значительно снижается [19]. Показано, что УЗИ с цветовым и энергетическим доплеровским картированием обладает высокой чувствительностью в выявлении синовитов при РА. Сосудистые структуры четко визуализируются в местах эрозивных изменений хряща и кости.

Основным критерием оценки активности воспалительного процесса является выраженность васкуляризации синовиальной оболочки по данным энергетического доплеровского картирования (ЭДК).

Ведущим признаком, позволяющим верифицировать РА, является деструктивное поражение костей с образованием кист и эрозий на суставных поверхностях. Костные дефекты не всегда видны в ранней стадии РА при рентгенологическом исследовании.

УЗИ кистей достоверно чаще выявляет ранние эрозивные изменения в суставах, чем рентгенография [19, 20]. На эхограммах суставов больных РА отмечается значительное разрушение костных структур, формирующих поверхность суставов, хорошо визуализируются эрозии, особенно в области головок пястных костей [20, 21].

## ОСТЕОАРТРИТ

Значительную роль УЗИ играет и в диагностике ОА — гетерогенной группы заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц [9].

При проведении УЗИ может быть визуализировано истончение суставного хряща, появление «обломков» разрушенного хряща и кости («суставных мышей») в полости сустава, пролиферативные изменения краевых костных суставных поверхностей (остеофиты), нечеткость и неровность контуров суставных поверхностей, скопление жидкости в полости суставов, а также поражение внутрисуставных структур и параартикулярного аппарата в виде гипо- и дистрофических изменений [10, 22].

Крайне важна ранняя диагностика ОА, когда своевременное назначение хондропротекторов эффективно для воздействия на еще сохранившийся суставной хрящ. Здоровый хрящ визуализируется в виде ровной сплошной гомогенной анэхогенной полосы равномерной толщины (рис. 1). При ОА хрящ становится неравномерно истонченным, с нечеткими контурами и негомогенной структурой с возможными включениями (рис. 2) [10, 22].

Некоторые исследователи полагают, что при истончении гиалиновых хрящей, по данным УЗИ, менее 1,8 мм без визуализации жидкости назначение хондропротекторов будет эффективно для воздействия на еще сохранившийся суставной хрящ. Целесообразно также в этом случае рассмотреть возможность интраартикулярного введения препаратов гиалуроновой кислоты. Истончение гиалиновых хрящей менее 1,0 мм, изменение в синовиальных

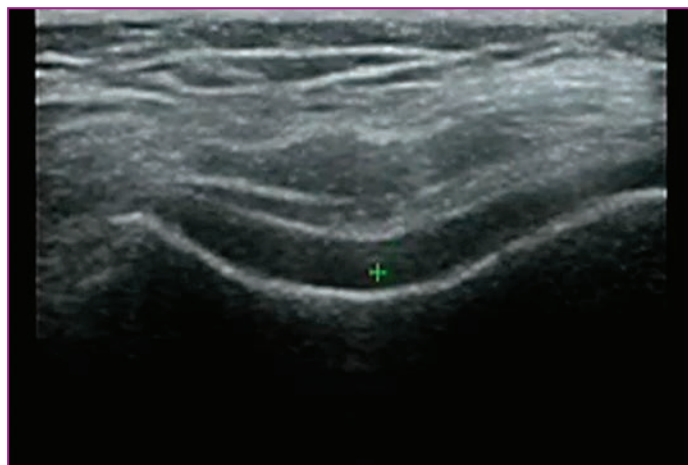


Рис. 1. Гиалиновый хрящ в норме

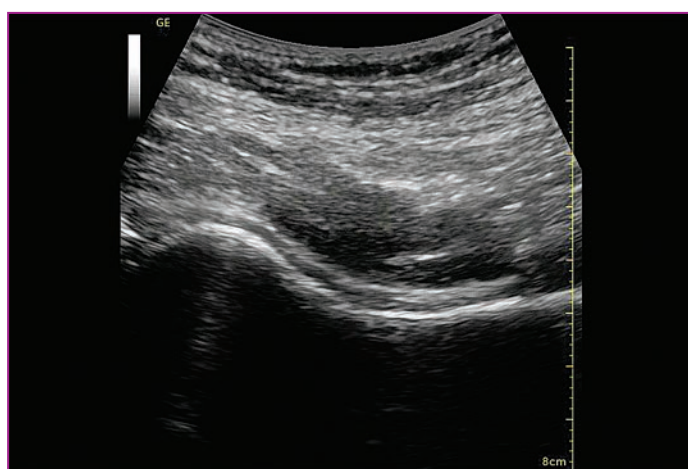


Рис. 2. Гиалиновый хрящ при ОА. Уменьшение толщины, неровность контура, гиперэхогенные включения

сумках и менисках в совокупности с рентгенологическими данными является показанием для эндопротезирования колennого сустава [11].

Поражение параартикулярного аппарата часто встречается как на фоне ОА и артритов различной этиологии, так и самостоятельно. Одним из самых наглядных примеров поражения параартикулярного аппарата является киста Бейкера — растянутая жидкостью синовиальная сумка подколенной ямки, расположенная в медиальном отделе между внутренней головкой икроножной мышцы и сухожилием полуперепончатой мышцы. Причинами возникновения кисты Бейкера могут быть ОА, РА, посттравматические состояния колennого сустава. Киста Бейкера визуализируется как образование округлой формы с четкими границами, анэхогенным содержимым, имеющее сообщение с полостью сустава через соустье. Особенностью кисты Бейкера является то, что при ее обнаружении устранить, как правило, надо не саму кисту, а вызвавшую ее причину [11].

При появлении бурситов и кист Бейкера размерами больше 70,0×15 мм рекомендуется проведение пункций с помощью УЗ-навигации. Эхография позволяет визуализировать иглу на всем протяжении ее введения, избежать повреждения сосудов, нервных стволов, эвакуировать содержимое из места патологического изменения и провести внутрисуставную инъекцию препаратов (глюкокортикоиды, гиалуронаты) [11, 24, 25].

## СПОНДИЛОАРТРИТЫ

Возрастает роль УЗИ и в диагностике изменений мышечно-скелетной системы у пациентов со спондилоартритами. Спондилоартриты — группа хронических системных воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [26]. Это гетерогенная группа заболеваний, включающая в себя анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), реактивный артрит (РеА), псориатический артрит (ПсА), спондилоартрит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника, ювенильный спондилоартрит и недифференцированный спондилоартрит [27].

У пациентов со спондилоартритами УЗИ позволяет визуализировать выпот в суставе, даже когда клинически нет выраженных проявлений [28]. Также опытный сонографист выявляет тендиниты, теносиновиты, разрывы сухожилий, энтезиты, гипертрофию синови и костные эрозии [28].

Подошвенный фасциит как самая частая причина боли в стопе у пациентов со спондилоартритом выявляется в виде утолщения плантарной фасции, снижения ее экзогенности и окружающей отека. Все это относится к основным патологическим УЗ-маркерам спондилоартрита.

Показана возможность диагностики и дифференциальной диагностики острого и хронического течения реактивного артрита с применением УЗИ [29].

Энтезиты как наиболее характерный признак всех нозологических форм из группы спондилоартритов доступны визуализации в энергетическом доплеровском режиме, позволяющем оценить степень васкуляризации (неоангиогенеза) в проблемной области [30, 31]. По изменению выраженности неоангиогенеза также можно судить и об эффективности местного и системного лечения [32].

## ПОДАГРА И СУБКЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Установлено, что УЗИ позволяет визуализировать подагрические тофусы и ксантомы в области ахиллова сухожилия.

В последнее время все больше внимания уделяется возможности применения ультразвука для выявления субклинических состояний [33]. Так, М.А. Reuss-Borst, С.А. Pape, А.К. Tausche в 2014 г. показали наличие специфических для подагры сонографических изменений в суставах у пациентов с бессимптомной гиперурикемией [34], а В. Elnady et al. в 2019 г. показали с применением серошкального УЗИ и энергетического доплеровского картирования наличие у 39,5% пациентов с вульгарным псориазом бессимптомных энтезитов и синовитов [35].

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ УЗИ В ДИАГНОСТИКЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Методы УЗ-диагностики постоянно совершенствуются. Успешно проходят апробацию и внедряются в практику новые методики. Так, в ряде исследований показано, что при использовании контрастного агента происходит повышение сигнала с гипervasкуляризированного синови, интенсифицируются цветовой сигнала, более отчетливо дифференцируются синовиты, некрозы или фиброзы в воспалительно измененных суставах [36]. Технология мультимодальной визуализации «фьюжн» («слияние») позволяет проводить УЗИ с одновременным выводом на экран соответствующих срезов КТ или МРТ.

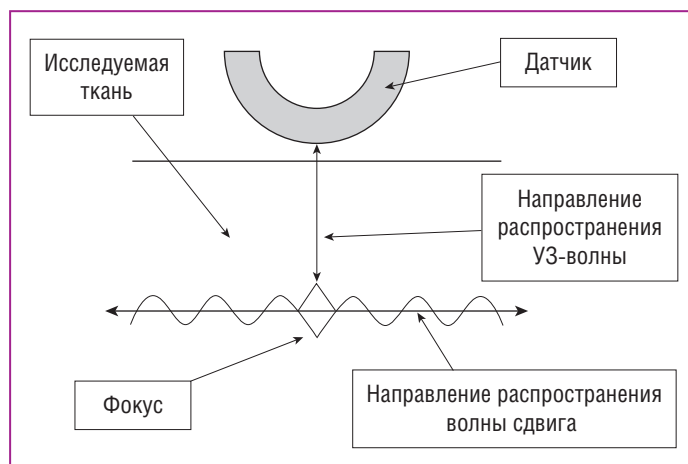


Рис. 3. Физические основы эластографии

С развитием УЗ-методов появилась возможность оценить и механические свойства мягких тканей. Так, соноэластография позволяет определить эластичность мягкотканых структур. Метод основан на определении деформируемости ткани, которая зависит от ее структуры и состава. Эластичность определяется модулем Юнга, который отображает свойства материала сопротивляться растяжению или сжатию при упругой деформации. Основные методики, используемые в настоящее время, включают компрессионную (квазистатическую) эластографию и эластографию сдвиговой волны (динамическую) [37–39].

Принцип эластографии сдвиговой волны основан на измерении распределения скоростей волны упругой деформации ткани, полученной с помощью УЗ-импульса (рис. 3). Эта методика позволяет провести не только качественную оценку в виде цветных эластограмм, но и количественные измерения в килопаскалях или сантиметрах в секунду [40].

Известно, что эластичность мягких тканей, таких как подкожная жировая клетчатка, мышцы и соединительная ткань, составляет приблизительно от 1 до 103 кПа. Выявлено также, что злокачественные новообразования имеют большую жесткость по сравнению с нормальными тканями. Этим обусловлено широкое применение метода эластографии в диагностике заболеваний печени, молочных, щитовидной и предстательной желез [39].

Эластичность мягкотканых структур опорно-двигательного аппарата также может быть изменена под воздействием различных патологических процессов, таких как микроповреждения, воспаление, фиброзирование и кальциноз.

Первые публикации о применении эластографии для оценки эластичности скелетных мышц появились еще в середине 1990-х гг. [41]. С конца прошлого десятилетия стали появляться отдельные публикации по эластографическому исследованию сухожилий различных локализаций, в первую очередь ахиллова сухожилия. Ряд публикаций посвящен возможности получения информации о жесткости сухожилия в режиме реального времени как в норме [42], так и при дегенеративных изменениях [43], а также оценки механических свойств сухожилия в динамике на фоне проводимой терапии [44]. Интересны, на наш взгляд, и находки, показывающие разнонаправленные изменения плотности в различных связках и сухожилиях при тендопатиях. Так, В.К. Coombes et al., оценив плотность ахиллова сухожилия и собственной связки надколенника с применением эластографии сдви-

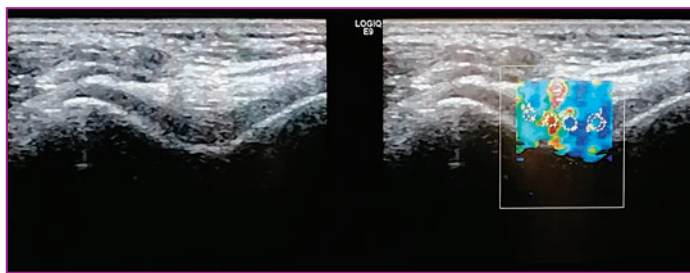


Рис. 4. Гиалиновый хрящ здорового человека

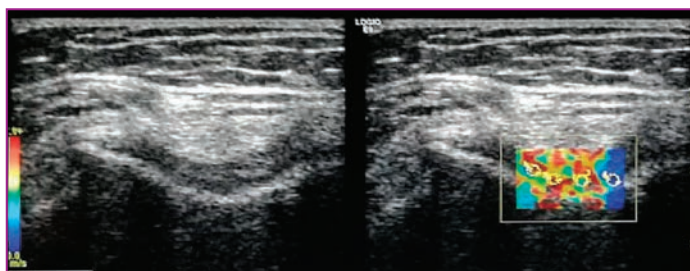


Рис. 5. Гиалиновый хрящ пациентки с вторичным остеоартритом коленного сустава на фоне РА. Визуализируются гиперэхогенные включения в структуре хряща в В-режиме и повышение плотности при эластографии

говой волны, показали увеличение плотности собственной связки надколенника и снижение плотности ахиллова сухожилия у пациентов с тендопатией в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев [45]. Однако некоторые исследования показывают, что при тендопатии ахиллова сухожилия в области его прикрепления к кости (энтезиса) отмечается повышение жесткости, обусловленное, скорее всего, формированием энтезофитов и кальцификацией сухожилия [46]. Также показано, что соноэластография позволяет обнаружить дегенеративные изменения сухожилий, кальцификаты в толще сухожилий, которые трудно выявить с помощью других методов исследования [47].

В последнее время появляются новые сообщения о диагностических возможностях метода эластографии при ревматологических заболеваниях. Так, E. Cindila et al. показано достоверное различие в эластичности больших слюнных желез у пациентов с синдромом Шегрена [48]. Q. Wang et al. сообщают об использовании эластографии сдвиговой волны для определения показателей жесткости мягкотканых структур в области первого плюснефалангового сустава в межприступный период и при обострении подагры [49]. Активно изучается возможность применения методики исследования сухожилий при склеродермии, анкилозирующем спондилите. Наш личный опыт показывает возможность определения эластичности гиалинового хряща коленного сустава, что может быть использовано в динамической оценке эффективности хондропротективной терапии, однако требует дальнейшего изучения (рис. 4, 5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы УЗИ суставов благодаря скорости выполнения, относительно невысокой стоимости, отсутствию противопоказаний и высокой разрешающей способности значительно расширяют лечебно-диагностические возможности ревматолога и позволяют контролировать эффективность терапии.

В настоящее время УЗИ для диагностики заболеваний суставов применяется пока еще недостаточно широко из-за малого количества специалистов, владеющих этим методом, хотя в странах Европы и в США УЗИ является неотъемлемой частью обследования опорно-двигательной системы. Соноэластография в скором времени может прочно войти в клиническую практику в качестве метода первой линии диагностики для выявления биомеханических изменений сухожилий, мышц, связочного аппарата, а также оценки эффективности проводимого лечения.

## Литература

1. Балабанова Р.М., Эрдеc Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–124. [Balabanova R.M., Erdes Sh.F. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):120–124 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
2. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–39. [Galushko E.A., Nasonov E.L. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. Almanac of clinical medicine. 2018;46(1):32–39 (in Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
3. Хабарина Н.В., Есин Е.В. Ультразвуковая диагностика суставного синдрома в ревматологической практике: этапы становления. КМКВ. 2016;2:40–49 [Khabarina N.V., Esin E.V. Ultrasound diagnosis of articular syndrome in rheumatological practice: stages of formation. KMKV. 2016;2:40–49 (in Russ.)].
4. Швед Н.И., Михайлив Л.М., Мартынюк Л.П. Роль ультразвукового исследования в диагностике и мониторинге эффективности лечения подагрического артрита. Боль. Суставы. Позвоночник. 2015;4(20):34–38. [Shved N.I., Mikhayliv L.M., Martynyuk L.P. The role of ultrasound in the diagnosis and monitoring of the treatment of gouty arthritis. Pain. Joints. Spine. 2015;4(20):34–38 (in Russ.)].
5. Rudikoff J.C., Lynch J.J., Phillips E., Clapp P.R. Ultrasound diagnosis of Baker cyst. JAMA. 1976;235(10):1054–1055.
6. McDonald D.G., Leopold G.R. Ultrasound B-scanning in the differentiation of Baker's cyst and thrombophlebitis. Br J Radiol. 1972;45(538):729–732. DOI: 10.1259/0007-1285-45-538-729.
7. Cooperberg P.L., Tsang I., Truelove L., Knickerbocker W.J. Gray scale ultrasound in the evaluation of rheumatoid arthritis of the knee. Radiology. 1978;126(3):759–763. DOI: 10.1148/126.3.759.
8. Зубарев А.В. Диагностический ультразвук. Костно-мышечная система. М.: Стром; 2002. [Zubarev A.V. Diagnostic ultrasound. Musculoskeletal system. M.: Strom; 2002 (in Russ.)].
9. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Russian clinical recommendations. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
10. Хитров Н.А. Ультразвуковое исследование суставов. Современная ревматология. 2008;2(4):42–45. [Khitrov N.A. Ultrasound examination of joints. Modern rheumatology. 2008;2(4):42–45 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2008-506.
11. Сигал З.М., Сурнина О.В. Ультразвуковая патология коленного сустава. Медицинский вестник Башкортостана. 2017;4(70):43–48 [Segal Z.M., Surnina O.V. Ultrasound pathology of the knee joint. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2017;4(70):43–48 (in Russ.)].
12. Backhaus M., Burmester G.R., Gerber T. et al. Guidelines for musculoskeletal ultrasound in rheumatology. Ann Rheum Dis. 2000;60(7):641–649.
13. McNally E. Practical Musculoskeletal Ultrasound E-Book. Elsevier Health Sciences; 2014.
14. Хинцман Й., Купац П. УЗИ опорно-двигательного аппарата. Стандартные плоскости сканирования. М.: МЕДпресс-информ; 2013. [Khintsman J., Kupats P. Ultrasound of the musculoskeletal system. Standard scan planes. M.: MEDpress-inform; 2013 (in Russ.)].
15. Шутова М.З., Волков А.В., Новиков Н.Д. Блокада плечевого сустава под контролем УЗИ при лечении калькулезного бурсита. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015;1. (Электронный ресурс). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/blokada-plechevogo-sustava-pod-kontrolem-uzi-pri-lechenii-kalkuleznogo-bursita> (дата обращения: 07.04.2020). [Shutova M.Z., Volkov A.V., Novikov N.D. Blockade of the shoulder joint under ultrasound control in the treatment of calcareous bursitis. Journal of Siberian Medical Sciences. 2015; 1. (Electronic resource). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/blokada-plechevogo-sustava-pod-kontrolem-uzi-pri-lechenii-kalkuleznogo-bursita> (access date 07.04.2020) (in Russ.)].
16. Пересада А.С., Борисов А.В., Степура Л.И. и др. Особенности инструментальной диагностики периартикулярной патологии области плечевого сустава. Медицинские новости. 2013;12(231):82–85. [Peresada A.S., Borisov A.V., Stepuro L.I. and others. Features of instrumental diagnosis of periarticular pathology of the shoulder joint. Medical news. 2013;12(231):82–85 (in Russ.)].
17. Камоско М.М., Познович М.С. Методы лучевой диагностики патологии тазобедренного сустава у детей. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2015;3(2):31–41. [Kamosko M.M., Poznovich M.S. Methods of radiation diagnosis of the pathology of the hip joint in children. Pediatric Traumatology, Orthopedics and Reconstructive Surgery. 2015;3(2):31–41 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# От знания механизма действия — к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита

К.м.н. И.С. Дыдыкина<sup>1</sup>, К.С. Нурбаева<sup>1</sup>, к.м.н. П.С. Коваленко<sup>1</sup>, к.м.н. А.А. Коваленко<sup>2</sup>, д.м.н. Е.Г. Зоткин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается положение о том, что представление о механизме действия лекарственного вещества позволяет успешно применять его в клинической практике. При этом именно клиническая практика является основным показателем и доказательством целесообразности использования лекарственного средства. Опыт длительного применения препарата позволяет уточнить его механизм действия и взаимодействия с другими лекарствами, получить и систематизировать отдаленные результаты или редкие неблагоприятные реакции, расширить показания или противопоказания для определенных групп пациентов. Обращается внимание на то, что многие заболевания, прежде всего остеоартрит, «помолодели», при этом доля пожилых людей неуклонно растет. Использование традиционных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов пожилого возраста ограничено или противопоказано в случаях высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, хронической болезни почек, язвы желудка. Этой категории больных могут быть назначены локальные средства терапии и/или альтернативные средства для снижения боли (медленнодействующие симптом-модифицирующие препараты и др.). Расширение арсенала средств профилактики и лечения остеоартрита с доказанной эффективностью и безопасностью имеет важное значение.

В статье рассмотрены механизм действия, доказательства эффективности и безопасности неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® (Сустафлекс®), возможность его использования у пациентов с остеоартритом.

**Ключевые слова:** болезни костно-мышечной системы, остеоартроз, лечение боли при гонартрозе, неденатурированный коллаген 2 типа UC-II (Сустафлекс).

**Для цитирования:** Дыдыкина И.С., Нурбаева К.С., Коваленко П.С. и др. От знания механизма действия — к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита. РМЖ. 2020;7:14–18.

## ABSTRACT

**From knowing the mechanism of action to choosing a method for the prevention and treatment of osteoarthritis**

I.S. Dydykina<sup>1</sup>, K.S. Nurbaeva<sup>1</sup>, P.S. Kovalenko<sup>1</sup>, A.A. Kovalenko<sup>2</sup>, E.G. Zotkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

<sup>2</sup>Sechenov University, Moscow

The article discusses the idea concerning the action mechanism of a drug substance allowing to successfully apply it in the clinical practice. This article also considers that the clinical practice is the main indicator and feasibility proof concerning the use of the drug substance. The long-term use experience of this drug allows to clarify its mechanism of action and interaction with other drugs, obtain and systematize late results or rare adverse events, and expand the indications or contraindications for certain groups of patients. Attention is drawn to the fact that many diseases, primarily osteoarthritis, have “become younger”, while the share of the elderly is steadily growing. The use of traditional analgesics and NSAIDs in elderly patients is limited or contraindicated in cases of high risk of cardiovascular complications, chronic kidney disease, and stomach ulcers. This category of patients may be prescribed with topical therapy and/or alternative means leading to pain relief (disease-modifying antirheumatic drugs — DMARDs). It is important to expand the arsenal of means for the prevention and treatment of osteoarthritis with proven efficacy and safety. The article considers the mechanism of action, evidence data on the efficacy and safety of UC-II Undenatured Type 2 Collagen® (Sustaflex®), and the possibility of its use in patients with osteoarthritis.

**Keywords:** musculoskeletal disorders, osteoarthritis, pain treatment, gonarthrosis, UC-II Undenatured Type 2 Collagen, Sustaflex.

**For citation:** Dydykina I.S., Nurbaeva K.S., Kovalenko P.S. et al. From knowing the mechanism of action to choosing a method for the prevention and treatment of osteoarthritis. RMJ. 2020;7:14–18.

## ВВЕДЕНИЕ

При создании и использовании лекарственных средств наиболее важным и определяющим критерием целесообразности были и остаются клиническая эффективность и клиническая практика. Зачастую механизм действия соз-

данного лекарственного препарата до конца не известен и уточняется по мере использования и накопления клинических наблюдений, расширения «технических» возможностей и развития науки в целом. Так, механизм действия (ингибирование активности фермента циклооксигеназы)



нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), большинство из которых синтезированы для купирования лихорадки и боли в середине XX в., был открыт 30 лет спустя. В этот период были открыты простагландины, изучена их физиологическая роль и установлено влияние НПВП на изменение концентрации простагландинов, простациклина и лейкотриенов в очаге воспаления. Доказано подавление пролиферации синовиоцитов и, как следствие, уменьшение количества рецидивов синовита, изучено влияние НПВП на синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты хондроцитами, установлено влияние некоторых НПВП на таламические центры болевой чувствительности, стимуляцию капсаициновых рецепторов и многое другое. Определены ферменты, с помощью которых НПВП метаболизируются в печени и почках. Изучение полиморфизма генов, в частности цитохромов P450, позволило сделать вывод о том, что изоформа CYP2C9 влияет на фармакокинетику НПВП, их метаболизм и определяет риск возникновения осложнений [1, 2]. До настоящего времени изучаются фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия НПВП с другими лекарственными средствами. На основании полученных данных предложены рекомендации по оптимальному и безопасному использованию НПВП с учетом коморбидности и факторов риска возникновения серьезных осложнений. Определены противопоказания для применения НПВП [3].

Другим примером из клинической практики является расширение показаний для применения метотрексата (МТ) с учетом его механизма действия и ожидаемых эффектов. МТ относится к антиметаболитам фолиевой кислоты и успешно используется в медицине с 1948 г., прежде всего в онкологии. Кроме того, благодаря положительным результатам, полученным в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, МТ был рекомендован в 1988 г. для терапии ревматоидного артрита (РА) в США [4, 5]. Основным механизмом действия МТ определяется его антифолатными свойствами. Фармакологическое действие низких доз МТ (от 10 до 25 мг в неделю), которые используются в ревматологии, связывают с противовоспалительной активностью полиглутаминовой формы [6]. Однако с учетом способности МТ подавлять пролиферацию эндотелиальных клеток и фибробластов, функциональную активность нейтрофилов, протеолитических ферментов в полости сустава, в частности активность металлопротеиназ, а также способности стимулировать синтез растворимых антагонистов ИЛ-1, растворимых рецепторов ФНО- $\alpha$  и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 интерес к препарату в ревматологии не ограничивается РА [7]. Появился ряд публикаций об успешном использовании МТ при остеоартрите [8, 9].

## ОСТЕОАРТРИТ — ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИКИ

Остеоартрит (ОА), или, в соответствии с МКБ-10, остеоартроз — форма поражения мелких, средних и крупных суставов, которая по распространенности занимает лидирующие позиции среди всех болезней костно-мышечной системы (БКМС). Долгие годы в определении делался акцент на то, что данное заболевание представляет собой гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит

поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [10]. По мере накопления данных о патогенетических механизмах остеоартроза появилось основание называть его остеоартритом (ОА), потому что в основе болезни лежит клеточный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса, инициирующие микро- и макроповреждения и активацию неадекватного восстановительного ответа, а также запускающие провоспалительные пути врожденного иммунитета. Болезнь начинается как молекулярное расстройство (нарушение метаболизма тканей сустава) с последующими анатомическими и/или физиологическими расстройствами (деградация хряща, нарушение ремоделирования кости, формирование остеофитов, воспаление и снижение функции сустава) [11]. Были сделаны попытки (пока, к сожалению, безуспешные) применения в качестве патогенетических средств лечения ОА современных генно-инженерных биологических препаратов с установленным механизмом действия и других базисных средств, применяемых для лечения системных воспалительных заболеваний соединительной ткани.

Воспаление при ОА может протекать субклинически, распространяться на сухожилия и связки, вызывать стойкое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и иметь признаки периферической и центральной сенситизации [12]. Характерной жалобой пациентов с ОА является боль (острая или хроническая, преимущественно механическая, у подавляющего большинства — ноцицептивная, разной степени интенсивности и локализации). Исследователи отмечают, что болезнь «помолодела». Клинические и рентгенологические признаки ОА отмечаются в возрасте 30–40 лет. По данным эпидемиологических исследований российских ученых, ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет [13], в США ОА встречается у 2% населения моложе 45 лет, у 30% в возрасте 45–64 лет и у 63–85% старше 65 лет [14]. По данным официальной статистики, в 2016 г. в России общая заболеваемость ОА составила 4 285 464 случая или 3646,3 случая на 100 тыс. взрослого населения, а первичная заболеваемость — 683,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [15]. Однако эти данные не отражают истинную распространенность ОА в нашей стране.

## ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРИТА

Выбор лечения БКМС предполагает анализ факторов риска заболевания, учетывание возраста пациента на момент возникновения болезни или назначения лечения, спектра коморбидных состояний, локализации и степени выраженности изменений в суставе (суставах), анализ доказательной базы эффективности и безопасности препаратов, которые планируется использовать, и многое другое. Лечение должно быть направлено, прежде всего, на уменьшение боли и улучшение функционального состояния пациента. В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) впервые предложило единый пошаговый алгоритм лечения ОА, который успешно внедрен во многих стра-

нах мира, в т. ч. в России [16, 17]. Алгоритм ESCEO позволяет обновлять и адаптировать руководящие принципы лечения (при тщательном анализе доказательств), а также определять приоритетность мероприятий в зависимости от клинических проявлений заболевания и эффективности проводимого лечения, учитывая коморбидность. Эти рекомендации являются первым опытом создания подробного алгоритма, который позволяет врачам разных специальностей ориентироваться в многочисленных методах лечения ОА и выбирать адекватную терапию на различных стадиях развития заболевания. В 2019 г. алгоритм ESCEO был переработан в связи с появлением доказательств того, что парацетамол не является «анальгетиком выбора», поскольку обеспечивает минимальные (вероятно, клинически незначимые) преимущества у пациентов с ОА тазобедренного или коленного сустава [18, 19].

Следует отметить, что арсенал лекарственных средств лечения больных ОА существенно расширился. В последние годы широкое распространение получили симптоматические лекарственные средства замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA), в первую очередь глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат. Получены клинические доказательства того, что эти препараты обладают противовоспалительной и анальгетической активностью. При изучении механизма действия установлено, что SYSADOA стимулируют синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ингибируют катаболическую активность хондроцитов, синтез протеолитических ферментов и оксида азота, уменьшают атерогенез при ожирении. В суставном хряще высокое содержание хондроитина сульфата играет важную роль в создании высокого осмотического потенциала, придающего плотность и упругость хрящевому матриксу. Появились убедительные данные о предотвращении (снижении) неоангиогенеза в хрящевой и синовиальной ткани; показано, что эти препараты при длительном применении способны уменьшить резорбцию субхондральной кости, предотвратить эрозирование суставных поверхностей суставов кистей рук при ОА верхних конечностей и замедлить сужение суставной щели при гонартрозе. Получены экспериментальные данные, подтверждающие гипотезу о том, что хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат могут ингибировать фактор ядерной транслокации NF- $\kappa$ B в хряще, синовиальной мембране и других тканях. Эти препараты обладают доказанной эффективностью в отношении снижения боли в суставах (мелких, средних, крупных), а при длительном применении демонстрируют структурно-модифицирующие и болезнь-модифицирующие эффекты [20, 21].

Наряду с известными традиционными методами лечения ОА, которые принято использовать в соответствии с международными, национальными клиническими рекомендациями и протоколами ведения пациентов, существуют альтернативные воздействия, такие как биорегуляционная терапия (фитотерапия), использование биологически активных добавок (БАД), функционального питания и др. Так, в США и Канаде именно БАД широко используются в качестве SYSADOA при лечении ОА. Ответственность за безопасность использования БАД в США несет Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA).

БАД занимают промежуточное место между фармакологией (лекарственными средствами) и диетологией (продуктами питания), используются как дополнительный

источник пищевых и биологически активных веществ, для оптимизации различных видов обмена веществ, нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем, снижения риска заболеваний, нормализации микрофлоры желудочно-кишечного тракта и др. Эта область знаний имеет несколько названий, одно из них — «фармаконутрициология». Существуют различные классификации БАД в зависимости от состава и физиологического действия, а также способов получения и формы производства.

С учетом нарастающей потребности в препаратах SYSADOA в связи с большой распространенностью ОА особое внимание уделяется изучению безопасности этих средств. Очевидно, что токсичность SYSADOA очень низкая, поскольку эти вещества широко представлены в организме, ими богаты некоторые продукты питания. Так, например, исследование острой и субхронической токсичности препаратов, полученных из хряща грудины цыплят, было проведено на крысах. При исследовании острой токсичности крысы получали исследуемый продукт (содержащий коллаген 2 типа, хондроитин и гиалуроновую кислоту) в дозе 5000 мг/кг массы тела однократно; за состоянием животных наблюдали в течение 14 дней. Гибели животных, клинических признаков токсичности и патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. При исследовании субхронической токсичности крысы получали исследуемый продукт в дозах 30, 300 или 1000 мг/кг массы тела в течение 90 дней. Все животные выжили; существенных изменений со стороны массы тела и патологических изменений со стороны внутренних органов при гистопатологическом исследовании не выявлено [22, 23].

## Роль нативного коллагена 2 типа в профилактике и лечении остеоартрита

Интерес к применению при лечении ОА коллагена 2 типа объясняется тем, что он является основным структурным компонентом межклеточного матрикса хряща, помимо этого, служит внеклеточной сигнальной молекулой, которая регулирует пролиферацию, метаболизм, дифференцировку хондроцитов [24]. Мутации в гене коллагена 2 типа приводят к широкому спектру проявлений — от ахондроплазий, вызывающих антенатальную гибель плода, до преждевременного развития ОА [25]. Установлено, что деградация и уменьшение количества коллагена 2 типа наблюдаются в хряще при ОА [26]. Продукт деградации коллагена 2 типа, такой как С-телопептид коллагена 2 типа (СТХ-II), является одним из важнейших маркеров деструкции хряща [27].

Известно, что энтеральное введение аутоантигенов может вызывать снижение клинико-иммунологической активности ряда заболеваний, таких как экспериментальные модели аутоиммунного энцефалита, сахарного диабета, коллаген-индуцированного артрита [28]. В качестве БАД в комплексной терапии ОА предлагается нативный (неденатурированный) коллаген 2 типа UC-II® — вещество, получаемое из хряща грудины курицы. Предполагаемый механизм действия неденатурированного коллагена 2 типа сложен, связан с феноменом оральной толерантности [28]. Оральная толерантность — это отсутствие системного и местного иммунного ответа на перорально введенные «безопасные» антигены, например пищевые, представляет собой одну из форм периферической иммунологической толерантности.

Иммунологическая толерантность — это состояние, при котором не развивается иммунный ответ на собственные или чужеродные антигены. Выделяют центральную и периферическую иммунную толерантность. Центральная реализуется на этапе развития лимфоцитов в тимусе или костном мозге путем уничтожения Т- и В-лимфоцитов, которые «узнают» собственные антигены организма. Периферическая толерантность развивается в лимфатических узлах или других органах и тканях путем инактивации (анергии) или деплеции зрелых лимфоцитов, которые покинули центральные органы иммунной системы [29]. Как уже говорилось выше, оральная толерантность — это одна из форм периферической толерантности, которая представляет собой состояние специфического подавления клеточного и гуморального иммунного ответа на антигены, поступившие, как правило, пероральным путем. Считается, что данный феномен является защитным механизмом, который предотвращает развитие реакций гиперчувствительности на «безопасные» антигены пищи и бактерий микробиоты кишечника [30]. Дисрегуляция этого процесса может привести к развитию пищевых аллергий и целиакии. В формировании оральной толерантности ключевую роль отводят лимфоидной ткани кишечника (GALT-системе), которая включает Пейеровы бляшки, изолированные лимфоидные фолликулы и мезентериальные лимфатические узлы. Считается, что в низких дозах энтеральные антигены стимулируют созревание Т-регуляторных клеток, а в высоких — анергию и гибель Т-лимфоцитов (клональная деплеция).

Первое описание оральной толерантности было дано Wells и Osborne в 1911 г. В эксперименте ученые продемонстрировали, что у морских свинок, которые получали большое количество кукурузы, не развивается анафилактическая реакция к зеину, основному белку кукурузы, в отличие от морских свинок с другим рационом. В последующем было выполнено немало исследований, которые показали, что предварительное поступление антигенов в организм *per os* приводит к подавлению развития реакций гиперчувствительности к этим же антигенам, но введенным парентерально [31]. Несмотря на то, что подавляющее большинство макромолекул, потребляемых в пищу, разлагаются в желудочно-кишечном тракте, часть антигенов остаются интактными и поглощаются в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать значительные изменения в иммунной системе, происходит угнетение как клеточного, так и гуморального иммунитета [32].

Точные механизмы развития оральной толерантности остаются не до конца известными. Главная роль принадлежит интестинальной иммунной системе, которая подразделяется на индуктивную и эффекторную зоны. Индуктивная включает Пейеровы бляшки и изолированные лимфоидные фолликулы (GALT-лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником), собственную пластинку слизистой оболочки (*lamina propria*) и мезентериальные лимфатические узлы. Эффекторная зона — эпителий кишечника, а также *lamina propria*, где расположены активированные Т-клетки и плазматические клетки, секретирующие антитела. В индуктивной зоне происходит поступление антигенов из просвета кишечника через специализированные М-клетки GALT-системы или другими путями: посредством диффузии или трансцитоза. В дальнейшем антигены поглощаются дендритными клетками. Ключевую роль в развитии оральной толерантности играют CD103<sup>+</sup> дендритные клетки собственной пластинки слизистой оболочки, ко-

торые фагоцитируют антигены, а затем мигрируют в мезентериальные лимфатические узлы. В мезентериальных лимфатических узлах CD103<sup>+</sup> дендритные клетки продуцируют ретиноевую кислоту, которая индуцирует экспрессию кишечных хоминговых рецепторов  $\alpha 4\beta 7$  интегринов и С-С хемокинового рецептора типа 9 (С-С chemokine receptor type 9, CCR9) на антиген-специфических Т-клетках и способствует зависимой от трансформирующего ростового фактора  $\beta$  (TGF $\beta$ ) дифференцировке наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток в Foxp3<sup>+</sup> (Forkhead box p3<sup>+</sup>)-индуцированные регуляторные Т-клетки (iTreg). Т-регуляторные клетки мигрируют в собственную пластинку слизистой оболочки, где подавляют развитие иммунного ответа путем ингибирования пролиферации Т-клеток и образования провоспалительных цитокинов. Т-регуляторные клетки могут оказывать и системное действие, когда покидают *lamina propria* и поступают в кровотоки [32–38].

Учитывая предполагаемый механизм действия неденатурированного коллагена 2 типа С, с целью оценки безопасности и эффективности его применения провели ряд доклинических исследований на животных моделях и клинических исследований с участием здоровых добровольцев и пациентов с гонартрозом 1–2 стадии по Келлгрэну — Лоуренсу.

На модели ОА у крыс было продемонстрировано, что применение неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® после воздействия повреждающего фактора приводит к сохранению целостности губчатого вещества кости, повышает способность выдерживать весовую нагрузку у крыс и уменьшает формирование остеофитов, разрушение хряща [39]. В другом исследовании, также проведенном на крысах, было показано, что прием неденатурированного коллагена 2 типа у крыс в течение 13 дней приводит к достоверно значимому снижению уровня маркера хрящевой деструкции, С-телопептида коллагена 2 типа (СТХ-II) в плазме и моче, а также к повышению порога болевой чувствительности [40].

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включили 55 здоровых добровольцев, которые не страдали ОА, но имели дискомфорт в коленных суставах при значительной физической нагрузке. Целью исследования являлась оценка безопасности и эффективности неденатурированного коллагена 2 типа UC-II®. Случайным образом все добровольцы были разделены на 2 группы: добровольцы в 1-й группе (n=27) в течение 4 мес. получали неденатурированный коллаген 2 типа UC-II® в дозе 40 мг, во 2-й группе (n=28) — плацебо. Эффективность терапии оценивали по степени сгибания и разгибания коленных суставов, а также по времени возникновения дискомфорта в коленных суставах при нагрузке. У добровольцев, получавших неденатурированный коллаген 2 типа UC-II®, отмечали статистически значимое улучшение разгибания в коленных суставах по сравнению с данным показателем у добровольцев из группы плацебо (p=0,011). Кроме этого, на фоне применения неденатурированного коллагена регистрировали статистически значимое улучшение разгибания в коленных суставах по сравнению с первоначальными показателями (p=0,002); период времени между началом физической нагрузки и возникновением дискомфорта в коленных суставах также увеличился (p=0,019). У добровольцев из группы плацебо статистически значимых различий данных показателей не обнаружили. За время приема препарата не были зарегистрированы побочные эффекты [41].

В исследовании Crowley et al. сравнили эффективность применения комбинации хондроитина и глюкозамина и неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® у больных ОА. Пациентов (n=52) рандомизировали на 2 группы: в 1-й группе пациенты получали неденатурированный коллаген 2 типа UC-II® в дозе 40 мг/сут, во 2-й группе — хондроитина сульфат 1200 мг/сут в комбинации с глюкозамина хлоридом в дозе 1500 мг/сут в течение 3 мес. У пациентов, получавших неденатурированный коллаген 2 типа UC-II®, зарегистрировали более выраженное снижение индекса WOMAC, чем у пациентов из группы плацебо (33% против 14% соответственно). Статистически значимое улучшение по шкале WOMAC в группе, получавшей неденатурированный коллаген 2 типа UC-II®, было продемонстрировано как после 1-го, так и после 2-го и 3-го мес. лечения ( $p < 0,005$ ), в то время как в группе хондроитина и глюкозамина статистически значимое улучшение было отмечено только после 1-го ( $p < 0,005$ ) и 2-го мес. лечения ( $p < 0,5$ ). Помимо этого, было показано, что у пациентов, получавших неденатурированный коллаген 2 типа UC-II®, в большей степени повышалась толерантность к физическим нагрузкам, чем у пациентов из группы хондроитина и глюкозамина. Не было выявлено существенных различий между группами в отношении неблагоприятных реакций [42].

В мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании сравнили эффективность неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® в дозе 40 мг, плацебо и комбинации глюкозамина хлорида (1500 мг/сут) и хондроитина сульфата (1200 мг/сут). Именно в такой дозировке — 40 мг — UC-II® содержится в БАД Сустафлекс®, продукте, произведенном по запатентованной технологии во Франции [43]. В исследование был включен 191 пациент с гонартрозом, длительность лечения составила 6 мес. Первичной конечной точкой являлось изменение индекса WOMAC. Вторичными конечными точками были изменение функционального индекса Лекена, оценка боли по визуальной аналоговой шкале боли, анализ показателей шкалы индекса WOMAC. На фоне приема неденатурированного коллагена 2 типа было выявлено статистически значимое снижение общего индекса WOMAC по сравнению с плацебо ( $p = 0,002$ ) и комбинацией хондроитина сульфата и глюкозамина ( $p = 0,04$ ). Прием неденатурированного коллагена UC-II® также ассоциировался со значимыми изменениями всех трех показателей индекса WOMAC: боль ( $p = 0,0003$  против плацебо;  $p = 0,016$  против комбинации хондроитина и глюкозамина); скованность ( $p = 0,004$  против плацебо;  $p = 0,044$  против хондроитина и глюкозамина); оценка двигательных функций ( $p = 0,007$  против плацебо). Профили безопасности неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® и комбинации хондроитина и глюкозамина были сопоставимы с профилем безопасности плацебо [44].

На основании проведенных исследований, подтвердивших безопасность неденатурированного коллагена 2 типа UC-II®, FDA зарегистрировало неденатурированный коллаген 2 типа как пищевую добавку для применения с целью профилактики и в комплексной терапии гонартроза.

В Российской Федерации зарегистрирована биологически активная добавка Сустафлекс®, которая является уникальной комбинацией. В ее состав входит неденатурированный коллаген 2 типа UC-II® в дозе 40 мг, витамин С (аскорбиновая кислота 80 мг), витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол 5 мкг), медь (меди бисглицинат 1 мг), марганец (марганца цитрат 2 мг). Данная комбинация выпускается в капсулах небольшого раз-

мера, принимается 1 р./сут, что делает ее удобной в применении и обеспечивает высокий уровень комплаентности.

В настоящее время это первый и единственный препарат, содержащий уникальную комбинацию неденатурированного коллагена 2 типа (UC-II®), витамина С, витамина D<sub>3</sub> и минералов, участвующих в синтезе эндогенного коллагена 2 типа. Препарат отличается высоким европейское качество (полный цикл производства во Франции). Терапевтические свойства неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® в дозе 40 мг подтверждены представленными выше клиническими исследованиями.

Применение неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® — абсолютно новый подход к профилактике и комплексной терапии ОА коленных суставов, может рассматриваться как альтернатива комбинации хондроитина и глюкозамина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание механизма действия лекарственного вещества позволяет успешно применять его в клинической практике. При этом именно клиническая практика является основным показателем и доказательством целесообразности использования лекарственного средства. Опыт длительного применения препарата позволяет получить и систематизировать данные об особенностях его действия у разных групп пациентов, уточнить механизм действия и взаимодействия с другими препаратами. Широкая распространенность БКМС, увеличение числа больных пожилого возраста, имеющих большой спектр сопутствующих заболеваний [45], которые ограничивают возможность назначения традиционных средств лечения боли, в первую очередь НПВП, предполагает комплексный подход при выборе лечения. Следует особо отметить, что применение биологически активных добавок (с доказанной эффективностью и механизмом действия, изученным в исследованиях), например неденатурированного коллагена 2 типа UC-II®, в качестве средства для профилактики и комплексной терапии ОА отличается высокой степенью безопасности и может служить альтернативой комбинации хондроитина и глюкозамина.

## Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию АО «ФП «Оболенское» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации

## Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. and other Clinical recommendations “The rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. Modern rheumatology. 2015;9(1):4–23 (in Russ.)].
2. Леонова М.В., Алимова Э.Э. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. Медицинский совет. 2018;21:204–209. [Leonova M.V., Alimova E.E. Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice. Medical advice. 2018; 21: 204–209 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-204-209.
3. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265. [Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E. et al. General principles for the treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. Scientific and practical rheumatology. 2016; 54 (3): 247–265 (in Russ.)].
4. Williams H.J., Willkens R.F., Samuelson C.O. et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. Arthritis Rheum. 1985;28(7):721–30. DOI: 10.1002/art.1780280702.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Роль неомыляемых соединений авокадо/сои в лечении остеоартрита (реферат)

## РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре рассматривается механизм действия неомыляемых соединений авокадо/сои (ASU-E, Пиаскледин 300, «Лаборатория Экспансьянс», Франция) при остеоартрите (ОА). В базах данных Pubmed и Scopus произведен поиск информации по следующим ключевым словам: «хрящ», ИЛИ «кость», ИЛИ «синовиальная оболочка» И «авокадо» И «соя» за период с января 1981 г. по декабрь 2016 г. Из 35 найденных статей проанализированы 32 (к анализу были приняты только научные статьи, опубликованные на английском и французском языках). В обзор включены 11 исследований *in vitro* и на животных моделях, в ходе которых изучалась биологическая активность ASU-E. Показано, что ASU-E стимулировал синтез протеогликанов в культурах хондроцитов и подавлял активирующее действие интерлейкина-1 на продукцию металлопротеиназ и медиаторов воспаления. Некоторые из этих эффектов связаны с ингибированием ядерной транслокации ядерного фактора-κB и увеличением выработки трансформирующего фактора роста. Кроме того, ASU-E эффективно модулировал измененный при ОА фенотип остеобластов субхондральной кости и снижал синтез коллагеназ синовиальными клетками. Таким образом, ASU-E оказывал положительное влияние на метаболизм синовиальной оболочки, субхондральной кости и хряща — основных тканей, вовлеченных в патогенез ОА. Полученные результаты позволяют объяснить эффективность ASU-E в лечении ОА при проведении клинических исследований.

**Ключевые слова:** хрящевая ткань, костная ткань, синовиальная оболочка, остеоартрит, авокадо, соя.

**Для цитирования:** Роль неомыляемых соединений авокадо/сои в лечении остеоартрита (реферат). РМЖ. 2020;7:19–24.

## ABSTRACT

### Avocado/Soybean Unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis (report)

This narrative review of the literature covers the mechanisms of action of avocado/soybean unsaponifiable mixture (ASU-E, Piascledine 300 from Laboratoires Expanscience) in patients with osteoarthritis (OA). The search was performed in Pubmed and Scopus between January 1981 and December 2016. Keywords used were (Cartilage OR Bone OR Synovium) AND Avocado AND Soybean. 32 articles out of 35 found have been considered. Only research articles published in English and French have been taken into account. The review has included eleven *in vitro* and animal studies investigating the biological effects of ASU-E. ASU-E stimulated proteoglycans synthesis in chondrocytes cultures and counteracted the effects of interleukin-1 on metalloproteinases and inflammatory mediators. Some of these effects were associated with inhibition of nuclear factor-κB nuclear translocation and stimulation of transforming growth factor synthesis. ASU-E also positively modulated the altered phenotype of OA subchondral bone osteoblasts and reduced the production of collagenases by synovial cells. Thus, ASU-E has positive effects on the metabolic changes of synovium, subchondral bone and cartilage which are the main tissues involved in the pathophysiology of OA. These findings contribute to explain the beneficial effects of ASU-E in clinical trials.

**Keywords:** cartilage, bone, synovium, osteoarthritis, avocado, soybean.

**For citation:** Avocado/Soybean Unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis (report). RMJ. 2020;7:19–24.

## ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — одно из самых распространенных заболеваний суставов, которым страдают миллионы людей во всем мире, приводящее к значительным экономическим потерям. По определению Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) ОА представляет собой заболевание с вовлечением подвижных суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса под воздействием микро- и макроповреждений, которые активируют неадекватные восстановительные процессы, включая провоспалительные реакции иммунной системы. На ранних этапах изменения затрагивают молекулярный уровень (нарушение метаболизма тканей сустава), затем развиваются анатомические и/или физиологические нарушения (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеоцитов, воспаление суставов и нарушение их функции) [1]. Основными симптомами заболевания являются прогрессирующее дегенеративное поражение хрящевой ткани и менисков, воспаление синовиальной оболочки и аномальное ремоделирование субхондральной кости, приводящее к остеоартрозу.

Наиболее яркими структурными изменениями со стороны хрящевой ткани являются ее разволокнение и фрагментация, на поздних стадиях заболевания — обнажение подлежащей кости. При этом на фоне минерализации внеклеточного матрикса и ангиогенеза наблюдается гипертрофическая дифференцировка хондроцитов [2]. Синовиальная оболочка при ОА подвергается ряду изменений, от выраженной гиперплазии выстилающего слоя и появления плотного клеточного инфильтрата (состоящего главным образом из лимфоцитов и моноцитов) до ее утолщения за счет разрастания фиброзной ткани [3, 4]. В результате нарушения метаболизма костных клеток происходит утолщение субхондральной кости [5–7]. В дальнейшем обмен веществ между костной и хрящевой тканями происходит через микротрещины и новообразованные сосуды [8]. Таким образом, схематично патогенез ОА можно представить в виде трех замкнутых патофизиологических порочных кругов: «хрящ — хрящ», «кость — хрящ» и «синовиальная оболочка — хрящ». Аномальная механическая нагрузка приводит к поражению хрящевой ткани и, как следствие, к активации хондроцитов и выделению ими большого количества активных форм кис-

лорода/азота, матричных металлопротеиназ (ММП) (коллагеназ, аггрекеназ) и цитокинов (интерлейкинов IL-1, IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли). Среди цитокинов особенно важную роль играет IL-1, активирующий сигнальный путь NF-κB (ядерный фактор каппа-B) [9] и выполняющий аутокринную и паракринную стимуляционную хондроцитов, что способствует продукции ММП и свободных радикалов, отвечающих за дегенерацию экстрацеллюлярного матрикса. Этот механизм образует порочный круг «хрящ — хрящ». Хондроциты также взаимодействуют с клетками субхондральной кости посредством таких медиаторов, как RANKL (лиганд рецептора — активатора ядерного фактора каппа-B) — фактора, стимулирующего резорбцию костной ткани остеокластами [10]. Кроме того, механическая нагрузка стимулирует выделение остеобластами IL-6, а также факторов роста, например фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [11]. VEGF стимулирует ангиогенез, а IL-6 через каналы и микротрещины может стимулировать вышележащие хондроциты к выделению ММП [12]. Таким образом, создается порочный круг между субхондральной костью и хрящом. Третья петля патогенеза связывает хрящевую ткань и синовиальную оболочку. Костно-хрящевые фрагменты, продукты деградации матрикса, а также провоспалительные медиаторы (простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), оксид азота (NO) или цитокины) запускают воспаление синовиальной оболочки и выработку активированными синовиальными клетками катаболических и воспалительных медиаторов, которые либо непосредственно разрушают хрящ, либо стимулируют хондроциты к выработке катаболических факторов [13].

Таким образом, для лечения ОА необходимы эффективные средства, действующие одновременно на клетки костной и хрящевой ткани, а также синовиальной оболочки. В связи с выявленной взаимосвязью между ОА и метаболическим синдромом, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями [14, 15] крайне важна безопасность назначаемого лечения ОА у пациентов с коморбидной патологией. В настоящее время среди фармакологических препаратов для лечения ОА преобладают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол, несмотря на риск серьезных побочных эффектов, особенно при длительном применении и, главным образом, у пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией [16]. При этом эффективность парацетамола при ОА является крайне сомнительной [16, 17]. Помимо традиционных методов лечения существует класс препаратов под названием «симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА». В этот класс входят и неомыляемые соединения авокадо и сои (ASU). В настоящее время единственное ASU, изученное в рамках рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), состоит из одной трети масла авокадо и двух третей соевого масла и представлено на рынке многих стран как лекарственный препарат Пиаскледин 300 («Лаборатория Экспансьянс», Франция).

Пиаскледин 300 — эффективное средство для «симптоматического лечения ОА тазобедренного и коленного суставов». Активное вещество данного фармацевтического соединения называется «ASU Экспансьянс» (ASU-E) и состоит из уникальной смеси неомыляемых соединений сои и специфических неомыляемых соединений авокадо [25]. Неомыляемые соединения представляют собой набор молекул, растворимых в растительных маслах, которые не превращаются в мыла во время гидролиза масла с использованием сильных оснований. Такую химическую реакцию

называют омылением. Особенности процесса получения ASU-E защищены патентами.

На сегодня при поддержке производителя проведено четыре РКИ, показавших эффективность ASU-E в симптоматическом лечении ОА тазобедренного (ТБС) и коленного (КС) суставов [18–21]. В работе Maheu et al. [20] показано, что применение ASU-E привело как к значительному улучшению функции суставов (определялась по функциональному индексу Лекена) с первого месяца лечения, так и к уменьшению боли (определялась по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) со второго месяца лечения в сравнении с плацебо, причем эффект сохранялся на протяжении 6 мес. Через 6 мес. терапии в группе пациентов, принимавших ASU-E, наблюдалась высокая эффективность лечения (определяемая как число пациентов с улучшением — снижением показателей функционального индекса Лекена на ≥30% и ВАШ на ≥50%) в сравнении с группой плацебо (p<0,01). Метаанализ рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показал улучшение данных показателей при назначении ASU-E уже в течение первых 3 мес. терапии [22]. Blotman F. et al. [21] показали значительное снижение частоты экстренного приема НПВП в группе ASU-E по сравнению с группой плацебо (p<0,001), что является косвенным доказательством симптоматической эффективности ASU-E. В ходе крупномасштабного РКИ с участием 399 пациентов с ОА ТБС доказано, что применение ASU-E в течение 3 лет позволяет уменьшить число случаев рентгенологического прогрессирования заболевания (определялось по ширине суставной щели на рентгенограмме), что свидетельствует о структурно-модифицирующем действии препарата при ОА ТБС [23]. ASU-E рекомендован Европейской лигой по борьбе с ревматологическими заболеваниями для лечения симптомов ОА КС и ТБС [24].

ASU-E потенциально соответствует стратегии профилактики и лечения ОА, основанной на применении препаратов, воздействующих на три основных вида ткани, участвующих в патогенезе ОА: костной, хрящевой и синовиальной оболочки. **Цель** настоящей публикации — рассмотреть биологическое влияние ASU-E на указанные ткани для объяснения механизма действия данного препарата.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В базах данных Pubmed и Scopus произведен поиск информации по следующим ключевым словам (в любом поле): «хрящ», ИЛИ «кость», ИЛИ «синовиальная оболочка» И «авокадо» И «соя» — за период с января 1981 г. по декабрь 2016 г. Из 35 найденных статей проанализированы 32 (к анализу были приняты только научные статьи, опубликованные на английском и французском языках). В обзор включены 11 исследований *in vitro* и на животных, в ходе которых изучалась биологическая активность ASU-E.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Влияние ASU-E на метаболизм хрящевой ткани

#### В КУЛЬТУРЕ ХОНДРОЦИТОВ

Первые испытания ASU-E проводили на хондроцитах, выделенных из суставов кролика и культивированных в монослое. После 24-часовой экспозиции ASU-E (0,1–10 мкг/мл) существенного изменения синтеза коллагена не наблюдалось. Вместе с тем при более длительной инкубации хон-

дрочитов с ASU-E выявлено повышение синтеза коллагена (инкубация от 8 до 14 дней) [26] и выработки коллагеназы (инкубация в течение 48 ч) [27].

В хондроцитах человека ASU-E (10 мкг/мл) усиливал синтез и накопление протеогликанов в экстрацеллюлярном матриксе после 6 дней инкубации, причем эффект был более выражен в хондроцитах больных ОА в сравнении с эффектом в хондроцитах здорового человека [28]. В первичной культуре хондроцитов человека с ОА кратковременное (до 72 ч) воздействие ASU-E (10 мкг/мл) ингибировало спонтанный и индуцированный IL-1 синтез стромелизина-1 (MMP-3), IL-6, IL-8 и PGE<sub>2</sub> [29]. Для изучения эффекта ASU-E при длительном воздействии (12 дней) хондроциты больного ОА культивировали в трехмерных альгинатных гранулах [30]. В данном трехмерном матриксе наблюдалось сохранение прежнего фенотипа хрящевых клеток в течение не менее 12 дней, а вновь синтезированный экстрацеллюлярный матрикс накапливался вокруг сферических хондроцитов. Проведенный эксперимент подтвердил отсутствие воздействия ASU-E в течение 12 дней на жизнеспособность клеток, что показывает отсутствие токсичности у данного препарата. Выявлено дозозависимое повышение синтеза агрекана, при этом ASU-E также ингибировал синтез провоспалительных медиаторов, в т. ч. макрофагального воспалительного белка (MIP)-1, PGE<sub>2</sub>, NO, IL-6, IL-8, и продукцию MMP-3. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения ASU-E для лечения ОА.

Gabay O. et al. [31] подтвердили эти данные в исследовании на хондроцитах, выделенных из ребер мышей, культивированных в монослое при стимуляции IL-1β. ASU-E (10 мкг/мл) уменьшал стимулированную IL-1β экспрессию генов MMP-3 и коллагеназы-3 (MMP-13), а также выработку PGE<sub>2</sub>. Показано, что ASU-E нейтрализует не только неблагоприятные химические факторы (например, влияние IL-1), но и механический стресс.

Положительное влияние ASU-E на метаболизм хрящевой ткани может объясняться увеличением продукции изоформ 1 и 2 трансформирующего фактора роста (TGF). Так, ASU-E в концентрациях 10 и 25 мкг/мл усиливал синтез обеих изоформ TGF в монослое хондроцитов крупного рогатого скота [32]. Известно, что данные факторы роста стимулируют синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса и нейтрализуют действие IL-1. Было высказано предположение, что ASU-E повышает уровень TGF-1/2, который, в свою очередь, стимулирует выработку агрекана и нейтрализует стимулирующее воздействие IL-1 на продукцию MMP и воспалительных факторов [32]. Кроме того, ASU-E (10 и 25 мкг/мл) усиливает синтез ингибитора активатора плазминогена (PAI)-1 хондроцитами крупного рогатого скота, что приводит к нейтрализации протеолитического каскада, вызывающего активацию MMP. Учитывая, что TGF-β1 стимулирует экспрессию PAI-1 в большинстве типов клеток, включая хондроциты суставов [33], можно предположить, что наблюдаемое в данном исследовании повышение экспрессии PAI-1 может быть связано с влиянием ASU-E на синтез TGF-1/2. Это указывает на способность ASU-E ингибировать синтез ключевых MMP, участвующих в патогенезе ОА, а также регулировать процесс активации данных ферментов.

#### На животной модели

Первое исследование по оценке возможного хондропротективного действия ASU-E *in vivo* было проведено на модели, в которой суставной хрящ крысы, завернутый

в хлопок, был подкожно имплантирован мышам. Хлопок вызывает гранулематозную реакцию, усиливающую разрушение прилежащего хряща. Вещества, которые замедляют или предотвращают деградацию хряща, возможно, оказывают хондропротективное действие, которое может быть связано или не связано с противовоспалительным воздействием на само гранулематозное повреждение [34]. На данной модели исследовались неомыляемые соединения авокадо (А) (13 мг/кг) и сои (S) (26 мг/кг) по отдельности или в комбинации в соотношении 1:2 (39 мг/кг) по аналогии с ASU-E. Вещества вводили перорально в течение 2 нед. По сравнению с физиологическим раствором неомыляемые соединения А или S при введении по отдельности или в комбинации частично предотвращали потерю гидроксипролина и гликозаминогликанов в хрящевой ткани. Комбинация А+S значительно превышала по эффективности А и S, действовавших по отдельности, что может быть связано с противовоспалительным действием ASU-E на гранулематозную ткань. Действительно, ASU-E уменьшает размер гранулемы, окружающей хрящ, как и содержание в ней жидкости, что указывает на выраженное противовоспалительное действие препарата.

У собак ОА может быть экспериментально индуцирован путем рассечения передней крестообразной связки (ПКС). Рассечение ПКС вызывает нестабильность КС, на фоне которой возникает аномальная нагрузка на поверхность хряща, и, как следствие, дегенерация хрящевой ткани. На данной модели Voileau C. et al. [35] сравнивали влияние ASU-E (10 мг/кг/день) и плацебо на структурные изменения хрящевой ткани и субхондральной кости (пероральное введение препаратов начиналось сразу после оперативного вмешательства и продолжалось 8 нед.). С помощью иммуногистохимического анализа определялся уровень экспрессии синтазы NO (iNOS) и MMP-13. На фоне воспаления под действием iNOS наблюдался интенсивный синтез NO, в то время как MMP-13 являлась ключевым фактором деградации коллагена II типа. По результатам гистологического исследования отмечено уменьшение тяжести поражения хрящевой ткани большеберцовых костей и бедренных мышечелков, а также снижение клеточной инфильтрации синовиальной оболочки. Кроме того, введение ASU-E позволило уменьшить потерю объема субхондральной кости и толщины кальцинированного хряща по сравнению с плацебо [36, 37].

Поскольку КС овцы максимально соответствует КС человека, для изучения эффективности препарата применяли модель ОА у овец. Удаление латеральных менисков КС овец способствовало развитию макроскопических патологических изменений, сопоставимых с изменениями на ранних стадиях ОА человека с эрозированием суставного хряща в латеральном отделе и образованием умеренно выраженных остеофитов. Как показывает гистологическое исследование, через 3 мес. поражается только латеральный отдел, в то время как через 6 мес. — весь сустав. Используя эту модель, M. Cake et al. [38] также показали, что пероральное введение ASU-E (900 мг/день) в течение 6 мес. способствует уменьшению тяжести поражения ОА по результатам макроскопического и гистологического исследований (различие статистически недостоверно). Однако результаты компьютерного гистоморфометрического анализа выявили статистически значимое влияние препарата на поддержание уровня

протеогликана в суставном хряще и снижение субхондрального остеосклероза в латеральном отделе КС [38].

### Влияние ASU-E на воспаление синовиальной оболочки

В ходе трех исследований изучалось влияние ASU-E на клетки синовиальной оболочки человека с ревматоидным артритом (РА) [26, 27, 39]. При проведении данных экспериментов проводилось ферментативное извлечение клеток синовиальной оболочки из образцов, полученных в ходе операций на ТБС больных РА, с последующим культивированием в монослое. Результаты показали, что ASU-E способен, по крайней мере частично, ингибировать отрицательные эффекты IL-1 путем снижения коллагенолитической активности клеток синовиальной оболочки. Cinelli et al. [39] провели сравнение влияния ASU-E на продукцию VEGF и тканевого ингибитора металлопротеаз (TIMP)-1 синовиоцитами больных РА и здоровых людей. При РА применение ASU-E привело к достоверному дозозависимому снижению уровня VEGF в синовиоцитах, а также достоверному повышению уровня TIMP-1 (только для дозы 20 мкг/мл) [39].

### Влияние ASU-E на ремоделирование субхондральной кости

Остеобласты субхондральной кости при ОА характеризуются определенным фенотипом, играющим роль в ее аномальном ремоделировании. В монослое остеобласты, выделенные из утолщенной (склерозированной) субхондральной кости (ССК), расположенной непосредственно под участком пораженного хряща, усиливали активность щелочной фосфатазы (ЩФ), VEGF, IL-6, IL-8, остеопонтина, остеокальцина (ОС), TGF- $\beta$ 1, коллагена I типа и паратиреоидного гормон-родственного пептида (PTHrP) в большей степени, чем остеобласты, выделенные из неутолщенного (несклерозированного) участка субхондральной кости (НСК) [7].

ASU-E (10 мкг/мл) ингибировал продукцию IL-1 $\beta$  и не оказывал действия на остеобласты НСК. Напротив, ASU-E значительно снижал синтез ЩФ, ОС и TGF- $\beta$ 1 остеобластами ССК ( $p < 0,01$ ), но не влиял на уровень PTHrP, IL-1В и IL-6 [40]. Важно, что IL-6 и его растворимый рецептор (IL-6R) усиливали продукцию VEGF и MMP-13 остеобластами как ССК, так и НСК [41], в то время как ASU-E (10 мкг/мл) значительно ингибировал выработку VEGF и MMP-13 клетками обоих типов, обработанными IL-6/IL-6R [41].

### Влияние ASU-E на костно-хрящевое взаимодействие

Изучение процесса костно-хрящевого взаимодействия возможно при совместном культивировании остеобластов и хондроцитов человека. На данной модели изучались остеобласты ССК и НСК (культивированные в монослое) и хондроциты больных ОА (в альгинатных гранулах). Остеобласты и хондроциты были разделены пористой мембраной, проницаемой для растворимых медиаторов.

При совместном культивировании с остеобластами ССК наблюдалось значительное снижение выработки агрекана хондроцитами на фоне активации генов, кодирующих MMP-3 и MMP-13 [41]. Предварительное введение ASU-E (10 мкг/мл) полностью предотвращало ингибирующее действие остеобластов ССК на экспрессию генов агрекана и коллагена II типа, при этом значительно повышался уровень мРНК коллагена II типа по сравнению с контро-

лем (только хондроциты). Через 10 дней инкубации ASU-E предотвращал ингибирование продукции агрекана, индуцированное остеобластами. При этом ASU-E существенно не влиял на экспрессию генов MMP-3, MMP-13, TIMP-1, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 3, iNOS и COX-2 хондроцитами [40].

### ОБСУЖДЕНИЕ

При ОА поражаются все суставные ткани, включая мениски, связки, капсулы, синовиальную оболочку и субхондральную кость, поэтому идеальный препарат для лечения ОА должен воздействовать на все указанные ткани. ASU-E широко используется в лечении ОА во всем мире, в исследованиях подтверждено его влияние на симптомы ОА и структурные изменения суставных тканей. В культуре хондроцитов ASU-E повышает синтез и накопление агрекана в экстрацеллюлярном матриксе и ингибирует выработку провоспалительных и прокатаболических медиаторов [31–36]. ASU-E способствует нормализации метаболизма хондроцитов при ОА и нейтрализует отрицательное влияние на него IL-1, что связано в т. ч. с ингибированием ядерной транслокации NF- $\kappa$ B и увеличением выработки TGF  $\beta$ 1 и  $\beta$ 2 в хондроцитах [32]. Это позволяет обосновать структурные изменения суставов животных [26–31] и человека [23] при применении ASU-E. У животных эффект связан со снижением уровня iNOS и MMP-13 и увеличением уровня TGF-1/2 в синовиальной жидкости, что подтверждается результатами исследований *in vitro* и указывает на модулирование метаболизма хондроцитов ингредиентами или метаболитами ASU-E при проникновении в сустав после перорального приема.

В настоящее время субхондральный остеосклероз рассматривается как важный компонент развития ОА и потенциальная терапевтическая мишень. Предполагается, что субхондральный остеосклероз приводит к дегенерации хряща не только посредством изменения механических свойств субхондральной кости [42], но и из-за высвобождения биохимических факторов, влияющих на метаболизм хрящевой ткани [43]. Многочисленные исследования показали, что фенотип остеобластов ССК и НСК различается [44–47]. Так, остеобласты ССК характеризовались повышенным уровнем ЩФ и продуцировали больше IL-6, IL-8, остеопонтина, ОС, TGF- $\beta$ 1 и коллагена I типа, чем остеобласты НСК [7]. Вследствие измененного фенотипа остеобласты ССК представляют собой потенциальную терапевтическую мишень для лекарственных препаратов, используемых при лечении ОА. ASU-E ингибирует синтез ЩФ и ОС (двух маркеров формирования костной ткани) остеобластами ССК и снижает синтез остеобластами TGF- $\beta$ 1 (фактора роста, который считается одним из ключевых регуляторов локального формирования костной ткани) [48]. Таким образом, согласно полученным результатам ASU-E может оказывать влияние на остеобласты ССК и способствовать поддержанию костного гомеостаза.

Поскольку на ранних стадиях ОА в хрящевой ткани формируются микротрещины, было высказано предположение, что растворимые медиаторы, продуцируемые остеобластами ССК, могут модулировать метаболизм хондроцитов и приводить к дегенерации хрящевой ткани [12]. Для проверки данной гипотезы мы разработали оригинальную модель культивирования остеобластов ССК совместно с хондроцитами в одной среде при отсутствии контакта. Новизна нашей модели заключается в исполь-



# ПОВЕСИТЬ НА ГВОЗДЬ?



## ИЛИ ПОБЕГАТЬ С ВНУКОМ?



### Сохраняет радость любимых занятий



Активирует  
синтез  
собственного  
коллагена II типа\*



4x

Большой запас  
прочности  
от хронической  
боли



2x

Увеличивает  
амплитуду  
движения  
сустава

\*принципиально иной механизм действия, в отличие от традиционных препаратов глюкозамина и хондроитина

[piascledine.ru](http://piascledine.ru)



зовании остеобластов ССК и хондроцитов больных ОА в альгинатных гранулах. Основным фактором дегенерации хрящевой ткани является повышение активности MMP. Примечательно, что остеобласты ССК индуцировали значительное повышение синтеза MMP-3 и MMP-13 хондроцитами, тогда как остеобласты НСК и фибробласты здоровой кожи не оказывали такого воздействия [40]. Это указывает на связь индуцированной остеобластами ССК дегенерации хрящевой ткани с их фенотипом. Помимо активации синтеза MMP остеобластами ССК мы установили, что при совместном культивировании хондроцитов с данными остеобластами наблюдалось снижение содержания агрекана в альгинатных гранулах [40]. Таким образом, фенотип остеобластов ССК определяет выраженное нарушение метаболизма хондроцитов, характеризующееся снижением синтеза матричного компонента и увеличением продукции MMP. Такой дисбаланс между анаболическими и катаболическими факторами может привести к истощению хрящевого матрикса. ASU-E предотвращал ингибирующее действие остеобластов ССК на синтез агрекана, но не оказывал значительного влияния на экспрессию MMP, TIMP-1, COX-2 или iNOS. Эти результаты подтверждают, что ASU-E обладает хондропротективными свойствами, действуя на уровне субхондральной кости, и указывают на новый механизм действия данного потенциально структурно-модифицирующего препарата.

Таким образом, благодаря уникальному составу ASU-E оказывает положительное воздействие на все три

вида ткани — хрящевую, костную и ткань синовиальной оболочки, вовлеченные в патогенез ОА, и способен разорвать три патофизиологических порочных круга, что подтверждают результаты проведенных исследований.

*Реферат подготовлен редакцией «РМЖ» по материалам статьи Y.E. Henrotin «Avocado/Soybean Unsaponifiables (Piacledine®300) show beneficial effect on the metabolism of osteoarthritic cartilage, synovium and subchondral bone: An overview of the mechanisms». AIMS Medical Science. 2017;5(1):33–52. DOI: 10.3934/medsci.2018.1.33.*

#### Благодарность

Редакция журнала выражает благодарность компании ЗАО «Си Эс Си ЛТД» за помощь в переводе и адаптации текста оригинальной статьи.

#### Литература

1. Kraus V., Blanco F., Englund M. et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *OsteoarthrCartil.* 2015;23:1233–1241.
2. Pesesse L., Sanchez C., Delcour J.P. et al. Consequences of chondrocyte hypertrophy on osteoarthritic cartilage: potential effect on angiogenesis. *OsteoarthrCartil.* 2013;21:1913–1923.
3. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthr Cartil.* 2013;21:16–21.
4. Henrotin Y., Pesesse L., Lambert C. Targeting the synovial angiogenesis as a novel treatment approach to osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2014;6:20–34.
5. Henrotin Y., Pesesse L., Sanchez C. Subchondral bone and osteoarthritis: biological and cellular aspects. *OsteoporosisInt.* 2012;23:47–51.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

## Волчаночноподобные дерматологические «маски» анапластической крупноклеточной лимфомы кожи

К.м.н. И.Б. Башкова<sup>1,2</sup>, профессор И.В. Мадянов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

<sup>2</sup>ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России, Чебоксары

<sup>3</sup>ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары

#### РЕЗЮМЕ

Системная красная волчанка (СКВ) характеризуется широким спектром клинических проявлений, что диктует необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики СКВ с другими заболеваниями. Особое место при этом занимают свойственные СКВ поражения кожи. Иногда волчаночноподобные изменения кожи могут маскировать дебют других заболеваний, в т. ч. онкогематологических. Пример такого случая приведен в статье.

К ревматологу направлена женщина 40 лет, у которой дерматологом заподозрена СКВ. Из анамнеза известно, что 6 мес. назад во время отдыха в палаточном лагере простудилась. Через 1 мес. появились слизисто-гнойные выделения из носовых ходов, а чуть позже в носовой и ротовой полости — безболезненные язвочки. В последующем у пациентки развился отек правой молочной железы с диффузным уплотнением тканей и покраснением кожи, подобным рожистому воспалению. Наблюдалось умеренное увеличение переднешейных и подмышечных лимфоузлов. Больная была направлена на консультацию к онкологу-маммологу, который на основании ультразвукового и маммографического исследований диагноз «рак молочной железы» отверг и направил пациентку на консультацию к дерматологу. После проведенных исследований дерматолог на основании двустороннего поражения ткани молочной железы, наличия участков эритемы кожи в области туловища, незначительной гиперемии кожи в области щек, увеличения периферических регионарных лимфоузлов, язв слизистых оболочек полости рта и носа, выпадения волос, похудения за время болезни на 7 кг заподозрил у пациентки дебют СКВ. Рекомендованные ревматологом иммунологические исследования диагноз СКВ у пациентки не подтвердили, что явилось основанием для проведения биопсии молочной железы. Совокупность гистологических и иммуногистохимических данных, полученных при исследовании биопсийного материала, позволила диагностировать у пациентки первичную анапластическую крупноклеточную лимфо-

му с поражением ткани молочной железы. В целом с момента первого обращения к врачу до постановки точного диагноза прошло 6 мес.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, поражение кожи и слизистых, рак молочной железы, анапластическая крупноклеточная лимфома, диагностические ошибки.

**Для цитирования:** Башкова И.Б., Мадьянов И.В. Волчаночноподобные дерматологические «маски» анапластической крупноклеточной лимфомы кожи. РМЖ. 2020;7:24–27.

## ABSTRACT

### Lupus-like dermatological “masks” of cutaneous anaplastic large-cell lymphoma

I.B. Bashkova<sup>1,2</sup>, I.V. Madyanov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>I.N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary

<sup>2</sup>Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary

<sup>3</sup>“The Postgraduate Doctors’ Training Institute”, Cheboksary

*The systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by a wide range of clinical manifestations, which dictates the need for thorough differential diagnosis of SLE with other diseases. A special place in this case is occupied by skin lesions peculiar to SLE. Sometimes cutaneous lupus-like changes can mask the onset of other diseases, including oncohematological ones. The article gives an example of such a case.*

*A 40-year-old female patient whose dermatologist suspected SLE was referred to a rheumatologist. From medical history, it was known that 6 months ago during rest in camping site she caught a cold. A month later, mucopurulent discharge from the nasal passages occurred. Later, painless ulcers appeared in the nasal and oral cavity. Subsequently, right mammary gland swelling with diffuse induration and skin redness, similar to erysipelas, occurred. There was a moderate increase in the antero-cervical and axillary lymph nodes. The patient was referred for consultation to an oncologist-mammologist, who rejected the diagnosis of breast cancer based on ultrasound and mammography results and referred the patient to a dermatologist for consultation. After the research, the dermatologist suspected the onset of SLE on the basis of bilateral lesions in breast tissue, cutaneous erythema on the trunk, mild cutaneous hyperemia on the cheeks, increase in peripheral regional lymph nodes, ulcers of the mucous membranes in the oral and nasal cavity, hair loss, weight loss during the disease by 7 kg. The immunological tests recommended by the rheumatologist did not confirm SLE in the female patient, which was the reason for conducting a breast biopsy. The combination of histological and immunohistochemical data obtained during the study of the biopsy material made it possible to diagnose primary anaplastic large-cell lymphoma with breast tissue lesions in the patient. In general, it took 6 months from the first visit to the doctors to establish a precise diagnosis.*

**Keywords:** systemic lupus erythematosus, cutaneous and mucosal lesions, breast cancer, anaplastic large-cell lymphoma, diagnostic errors.

**For citation:** Bashkova I.B., Madyanov I.V. Lupus-like dermatological “masks” of cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. RMJ. 2020;7:24–27.

## ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением, поражающее любые органы и системы [1]. Дебютировать СКВ может с необъяснимой лихорадки, быстрого похудения, поражения кожи, артралгий/артрита, синдрома Рейно, серозитов, почечной патологии, гематологических (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) или психоневрологических (судороги или психоз) нарушений, рецидивирующих тромбозов [2].

Многообразие дебютов, клинических проявлений и вариантов течения нередко вызывает трудности дифференциальной диагностики СКВ с другими заболеваниями. По мнению Н.Г. Клюквиной, существует около 50 заболеваний, течение которых похоже на течение СКВ, особенно на начальных стадиях. Нужно проводить дифференциальную диагностику СКВ с другими ревматическими заболеваниями (ранний ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, системные васкулиты, системная склеродермия, идиопатические воспалительные миопатии, первичный антифолилипидный синдром, лекарственная волчанка, фибромиалгия), с инфекционными заболеваниями (болезнь Лайма, туберкулез, бактериальный эндокардит, менингиты, инфекционный мононуклеоз, ВИЧ-инфекция, сифилис, вирусные гепатиты, вирусные артриты), а также с воспалительными заболеваниями кишечника, идиопати-

ческой тромбоцитопенической пурпурой, гемолитической анемией, лимфопролиферативными опухолями, саркоидозом и паранеопластическим синдромом [3]. Таким образом, СКВ справедливо называют болезнью-«хамелеоном» или «великим имитатором».

Подтвердить или опровергнуть диагноз СКВ позволяет знание характерных особенностей клинической картины, а также гематологических и иммунологических нарушений при СКВ. И тем не менее даже этих знаний бывает недостаточно для своевременной диагностики СКВ. В отдельных случаях, наоборот, чрезвычайное «увлечение» диагнозом СКВ в силу многообразия ее клинических проявлений способно заметно затруднить своевременную диагностику других серьезных заболеваний, которые могут дебютировать волчаночноподобными проявлениями, в т. ч. со стороны кожи.

В качестве примера, демонстрирующего трудности постановки основного диагноза при наличии у пациента в дебюте волчаночноподобных поражений кожи, приводим клиническое наблюдение.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная К., 40 лет, обратилась на консультацию к ревматологу с жалобами на заложенность носа, гнойные выделения из носовых ходов, появление безболезненных язвочек в полости рта, чувство «жжения» в правой половине

лица, отечность и покраснение в сосково-ареолярной области молочных желез с обеих сторон, больше справа, покашливание по утрам, выпадение волос, похудание на 7 кг за 6 мес.

Из анамнеза известно, что полгода назад, в августе 2017 г., в течение нескольких дней отдыхала с семьей в палаточном лагере на берегу озера, где постоянно подвергалась укусам насекомых, от которых зудела кожа. Особого значения этому не придавала, использовала кремы для защиты кожи от укусов. К концу отдыха на природе пациентка отмечала катаральные явления в носоглотке («простудилась») с гастроинтестинальными проявлениями (вздутие живота, диарея), что предположительно можно было расценить как ротавирусную инфекцию. Через 1 мес. гастроинтестинальные явления возобновились в более легкой форме, но уже сопровождалась заложенностью носа, слизисто-гнойными выделениями из носовых ходов, а чуть позже в полости носа появились язвочки, покрытые гнойными корочками. Через несколько дней безболезненные язвочки стали формироваться в ротовой полости. Обратилась к отоларингологу, который направил пациентку на компьютерную томографию (КТ) придаточных пазух носа. На основании клинических данных, в т. ч. результатов КТ (тотальное затемнение обеих верхнечелюстных пазух), отоларингологом был диагностирован двусторонний гнойный гайморит, по поводу которого пациентка получала цефтриаксон в дозе 1,0 г/сут на протяжении 10 дней. Эффект от антибактериальной терапии был незначительным.

В октябре 2017 г. впервые заметила небольшой участок эритемы в области соска правой молочной железы с последующим быстрым распространением эритемы на ареолярную область и появлением новых эритематозных очагов. При осмотре отмечался отек правой молочной железы с неоднородным бугристым уплотнением тканей в месте поражения и покраснением кожи груди с синюшным оттенком, подобным рожистому воспалению. На коже туловища, конечностей, левой молочной железы — рассеянные эритематозные элементы в диаметре до 2 см, вокруг ареолы левой железы — застойная гиперемия, местами с уплотнением (рис. 1). Также наблюдалось умеренное увеличение переднешейных, надключичных и подмышечных лимфоузлов. С подозрением на отечно-инфильтративную форму злокачественного новообразования молочной железы пациентка была отправлена на консультацию к онкологу-маммологу, который по результатам ультразвукового и маммографического исследований (отсутствие очаговых образований) отверг диагноз «рак молочной железы». Биопсия молочной железы не проводилась. Были реко-

мендованы неспецифическая антибактериальная терапия (комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты) и консультация дерматолога.

В общем анализе крови на тот момент имели место нормохромная анемия (гемоглобин 105 г/л), лейкопения ( $3,4 \times 10^9/\text{л}$ ), относительная лимфопения, СОЭ (по методу Панченкова) равнялось 26 мм/ч. Уровень С-реактивного белка (СРБ) составил 6 мг/л. Учитывая двустороннее поражение ткани молочной железы, наличие участков эритемы кожи в области туловища, незначительную гиперемию кожи в области щек, увеличение периферических регионарных лимфоузлов, язвы слизистых оболочек полости рта и носа, не купирующиеся антибиотиками, выпадение волос, похудание за время болезни на 7 кг, гематологические нарушения, у пациентки заподозрили дебют СКВ. При этом поражение кожи молочной железы расценивалось как соответствующее васкулиту кожи в рамках диффузного заболевания соединительной ткани. Поэтому дерматологом был выставлен диагноз «СКВ с поражением кожи», пациентке было рекомендовано обратиться к ревматологу.

В этой связи заметим, что в классификационных критериях СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) 2012 г. учитываются следующие варианты поражения кожи:

- ♦ **острое, активное поражение кожи:**
  - сыпь на скулах;
  - буллезные высыпания;
  - токсический эпидермальный некроз;
  - макулопапулезная сыпь;
  - фотосенсибилизация;
- ♦ **подострая кожная волчанка** (неиндуцированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазиями);
- ♦ **хроническая кожная волчанка:**
  - классическая дискоидная сыпь (локализованная и генерализованная);
  - гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи;
  - панникулит;
  - поражение слизистых оболочек;
  - отечные эритематозные бляшки на туловище;
  - капилляриты;
  - дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая [1].

При консультации пациентки и ознакомлении со всеми имеющимися данными обследования, включая дерматологические поражения, нам для подтверждения диагноза СКВ необходимо было провести дополнительные исследования. Дело в том, что, согласно современным требованиям (классификационные критерии SLICC, 2012), для установления диагноза СКВ необходимо наличие четырех критериев, из которых должно быть не менее одного клинического проявления и одного иммунологического показателя. Таким образом, без иммунологического критерия, отсутствующего у больной на момент нашей консультации, диагноз СКВ был неправомерен. Поэтому пациентка в рамках диагностики системного ревматического исследования прошла соответствующие иммунологические исследования [1], результаты которых не подтвердили диагноз СКВ. В частности, оказались отрицательными антинуклеарные антитела, антитела к двуспиральной ДНК класса IgG (3,9 Ед/мл), Smith-антигену (0,1 Ед/мл), антинейтрофильные цитоплазматические ан-



Рис. 1. Поражение кожи молочных желез и туловища (описание в тексте)

титела (0,1 Ед/мл), антифосфолипидные антитела. Не был повышен ревматоидный фактор (1 Ед/мл). С3-, С4-фракции комплемента оказались в пределах референсных значений, была отрицательной реакция Вассермана. Поэтому дальнейшие исследования были направлены на поиск других причин (патологий), объясняющих столь своеобразное клиническое течение заболевания у женщины.

Антитела к ВИЧ, тестируемые онкомаркеры (раково-эмбриональный антиген, СА 125, СА 15.3, СА 19.9, СА 72.4), маркеры парентеральных вирусных гепатитов не обнаружены. Диаскинтест® — отрицательный. При проведении рентгенографии органов грудной клетки очагово-инfiltrативных изменений в легочных полях не выявлено. Зафиксированы ультразвуковые признаки умеренного увеличения и диффузных изменений печени и селезенки без реакции внутрибрюшных лимфоузлов.

Для уточнения причины поражения кожи была проведена биопсия молочной железы. При гистологическом исследовании биопсийного материала определялась диффузная инфильтрация атипическими клетками с крупными гиперхромными эксцентрично расположенными ядрами и скудной цитоплазмой; поверхность кожи была очагово изъязвлена, в эпидермисе выявлялись признаки акантоза и гиперкератоза. Атипичные (крупные анапластические) клетки инфильтрировали эпидермис. При иммуногистохимическом исследовании в большинстве опухолевых клеток выявлена выраженная экспрессия антигенов CD30, CD4, CD3, а экспрессия антигенов CD5, CD8, CD20, ALK (киназа анапластической лимфомы) отсутствовала. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 65% позитивных клеток опухолевого субстрата.

Совокупность полученных гистологических и иммуногистохимических данных соответствовала первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфоме — одной из разновидностей злокачественных (неходжкинских) лимфом при раке молочной железы. Пациентка для дальнейшей курации была передана врачам-онкогематологам. Первым этапом лечения явилось проведение адьювантной химиотерапии — режим СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон), не менее 6 курсов.

## Обсуждение

В связи с установленным диагнозом уместным будет заметить, что первичная анапластическая крупноклеточная лимфома с поражением ткани молочной железы встречается достаточно редко и составляет около 0,5% от всех новообразований молочной железы и 1,7–2,2% от всех экстрадольных неходжкинских лимфом [4]. Под «первичной» лимфомой подразумевается Т-клеточная лимфома кожи без вовлечения в патологический процесс внутренних органов.

Наиболее частой локализацией анапластической крупноклеточной лимфомы является кожа конечностей, далее в порядке убывания следует кожа головы и шеи, в редких случаях развивается поражение кожи над ареолярной областью [5]. Большинство задокументированных случаев развития анапластической крупноклеточной лимфомы связано с наличием имплантатов молочных желез [6–13]. Считается, что имплантат молочной железы является первичным фактором, инициирующим иммунный ответ. В результате длительной антигенной стимуляции происходит накопление множественных онкогенных мутаций в им-

мунокомпетентных клетках, что в свою очередь приводит к злокачественной трансформации реактивного процесса [6]. В вышеприведенном случае пациентка косметической/реконструктивной операции с установкой имплантатов в молочные железы не подвергалась.

Весьма интригующими применительно к описанному нами случаю выглядят наблюдения отдельных исследований, предполагающих провоцирующую роль в развитии первичной кожной анапластической крупноклеточной лимфомы такого фактора, как укус насекомых [14, 15]. В частности, L. Lamant et al. приводят пять клинических случаев развития этого грозного заболевания после укуса насекомых [15]. В нашем примере, как было отмечено в анамнезе, больная на отдыхе, после которого начались признаки манифестации заболевания, постоянно подвергалась укусам насекомых, от которых зудела кожа. Предполагается, что укусы насекомых через ряд «передаточных» звеньев, включающих увеличение притока в место укуса CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, последовательно обуславливают экспрессию онкогенного белка слияния NPM-ALK, что создает предпосылки для неконтролируемой клеточной пролиферации [15].

Вероятно, трудностями верификации первичной кожной лимфомы в нашем случае явилось панникулитоподобное поражение кожи, реакция со стороны периферических лимфоузлов, сопутствующие конституциональные и гематологические нарушения, а также отсутствие своевременного проведения биопсии ткани молочной железы. Касаясь несколько запоздалой диагностики лимфомы кожи в описанном нами случае, следует отметить, что в доступной нам литературе мы нашли лишь единичные описания клинических наблюдений первичных кожных Т-клеточных лимфом, которые протекали под маской СКВ [16, 17].

Таким образом, волчаночноподобные дерматологические «маски» анапластической крупноклеточной лимфомы кожи встречаются нечасто. В то же время практикующему врачу о них следует знать, в т. ч. для того, чтобы своевременно проводить биопсию пораженных тканей сразу после исключения диагноза СКВ.

## Литература

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).]
2. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани (Системные ревматические заболевания). М.: Медицина; 2004. [Sigidin Y.A., Guseva N.G., Ivanova M.M. Diffuse diseases connective tissue (Systemic rheumatic diseases). M.: Medicine; 2004 (in Russ.).]
3. Клюквина Н.Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения. Современная ревматология. 2011;4:25–30. [Klyukvina N.G. Systemic lupus erythematosus: variety of forms and variants of the course. Modern Rheumatology Journal. 2011;4:25–30 (in Russ.).]
4. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127:2375–2390.
5. Keith L., Herlihy W., Holmes H., Pin P. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.). 2017;30:441–442.
6. Чернова Н.Г., Звонков Е.Е., Ковригина А.М. и др. Ассоциированная с имплантатом анапластическая крупноклеточная лимфома молочной железы: описание клинического случая и обзор литературы. Терапевтический архив. 2017;(89)7:93–98. DOI: 10.17116/terarkh201789793-98. [Chernova N.G., Zvonkov E.E., Kovrigina A.M. et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: a case report and a review of literature. Therapeutic Archive. 2017;(89)7:93–98 (in Russ.).]
7. Spear S., Largent J., Kaplowitz H. et al. Occurrence of anaplastic large cell lymphoma (ALCL) among large multi-center prospective clinical studies of breast implant patients. Plast. Reconstr. Surg. 2010;126:68.
8. Kim B., Roth C., Chung K.C. et al. Anaplastic large-cell lymphoma and breast implants: a systematic review. Plast. Reconstr. Surg. 2011;127(6):2141–2150. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182172418.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Болезнь Стилла взрослых, моноциклическая форма (клинический разбор)

К.Ю. Волков, к.м.н. И.С. Свинцицкая, А.О. Андрияненко, к.м.н. М.М. Топорков, к.м.н. Д.С. Аганов, А.Р. Белогуров, С.А. Ключев

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) — это аутовоспалительное заболевание, относящееся по классификации МКБ-10 к другим ревматоидным артритам (M06.1). Частота БСВ в мире составляет 0,16 на 100 тыс. в год. Этиология данного заболевания неизвестна. Основными формами БСВ являются самоограничивающаяся (моноциклическая), прерывистая (полициклическая) и хроническая суставная. Особенности клинической диагностики являются отсутствие патогномичных симптомов, а также отсутствие в сыворотке крови и синовиальной жидкости ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Таким образом, диагноз БСВ является диагнозом исключения.

В данной работе представлено описание клинического случая развития БСВ у мужчины в возрасте 20 лет. Подробно рассмотрены ключевые проблемы и принципы дифференциальной диагностики данного заболевания. Авторы отмечают, что БСВ является сложной для диагностики нозологией, протекающей под маской синдрома инфекционной интоксикации с фебрильной лихорадкой и катаральными проявлениями в верхних дыхательных путях. Дифференциальная диагностика и определение генеза лихорадки требуют проведения большого объема лабораторных и инструментальных исследований. После выполнения ряда исследований, позволивших исключить ряд заболеваний, и на основании классификационных критериев М. Yamaguchi (1992 г.) (при наличии пяти критериев, два из которых — большие: лихорадка выше 39 °С не менее 1 нед. и лейкоцитоз более 10,0×10<sup>6</sup>/л с нейтрофилезом более 80%; три — малые: боль в горле, лимфаденопатия и спленомегалия, повышение уровня АЛТ и АСТ) был поставлен диагноз БСВ.

Авторами продемонстрирована эффективность комбинированной терапии с применением высоких доз глюкокортикостероидов (пульс-терапия метилпреднизолоном с переходом на пероральный прием 1 мг/кг в сутки) в сочетании с метотрексатом в лечении БСВ. Было выдвинуто предположение, что у данного пациента триггером аутовоспалительного процесса могло служить вирусноносительство (вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирусы герпеса). Авторы отметили, что при правильной и своевременной постановке диагноза моноциклическая форма течения болезни хорошо поддается терапии с частым достижением стойкой ремиссии.

**Ключевые слова:** лихорадка неясного генеза, болезнь Стилла взрослых, аутовоспалительный процесс, аутоиммунная патология, нейтрофилез, гиперферритинемия, метилпреднизолон, метотрексат.

**Для цитирования:** Волков К.Ю., Свинцицкая И.С., Андрияненко А.О. и др. Болезнь Стилла взрослых, моноциклическая форма (клинический разбор). РМЖ. 2020;7:28–32.

## ABSTRACT

Monocyclic form of adult-onset Still's disease (case report)

K.Yu. Volkov, I.S. Svintsitskaya, A.O. Andriyanenko, M.M. Toporkov, D.S. Aganov, A.R. Belogurov, S.A. Klyuiev

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg

Adult-onset Still's disease (AOSD) is an autoinflammatory disease classified by ICD-10 as other rheumatoid arthritis (M06.1). The incidence of AOSD in the world is 0.16 per 100 thousand annually. The etiology of this disease is unknown. There are following main AOSD forms: self-limiting (monocyclic), intermittent (polycyclic) and chronic articular. Patterns of clinical diagnosis are concerned with the absence of pathognomonic symptoms, as well as of rheumatoid factor and cyclic citrullinated peptide antibodies in the blood serum and synovial fluid. Thus, the diagnosis of AOSD is an exclusion diagnosis.

This paper describes a clinical case of AOSD progression in a male patient aged 20 years. The key problems and principles of differential diagnosis are considered in detail. The authors note that AOSD is a nosology difficult to diagnose, occurring under the mask of infectious intoxication syndrome with febrile fever and catarrhal manifestations in the upper respiratory tract. Differential diagnosis and determination of the fever genesis requires a large amount of laboratory and instrumental studies. The patient was diagnosed with AOSD after performing several studies that made it possible to exclude a number of diseases and on the basis of M. Yamaguchi (1992) 5 classification criteria, 2 of which were major (temperature rise more than 39 °C for at least 1 week; WBC more than 10.0×10<sup>6</sup>/L; neutrophilosis more than 80%), and 3 minor (sore throat, lymphadenopathy and splenomegaly, increased ALT and AST).

The authors demonstrated the efficacy of combination therapy with high doses of glucocorticosteroids (pulse methylprednisolone therapy with the switch to oral administration of 1 mg/kg/day) and methotrexate in the AOSD treatment. It was suggested that virus carriage (Epstein — Barr virus, cytomegalovirus, herpes viruses) in this patient might have triggered an auto-inflammatory process. The authors also noted that with correct and timely diagnosis, the monocyclic form is well amenable to therapy with the common achievement of persistent remission.

**Keywords:** fever of unknown origin, adult-onset Still's disease, auto-inflammatory process, autoimmune pathology, neutrophilosis, hyperferritinemia, methylprednisolone, methotrexate.

**For citation:** Volkov K.Yu., Svintsitskaya I.S., Andriyanenko A.O. et al. Monocyclic form of adult-onset Still's disease (case report). RMJ. 2020;7:28–32.

## ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) — это аутовоспалительное заболевание, относящееся по классификации МКБ-10 к другим ревматоидным артритам (M06.1). Частота болезни Стилла у взрослых в мире составляет 0,16 на 100 тыс. в год. Этиология болезни неизвестна. Основными проявлениями патологии являются фебрильная лихорадка (39 °C и выше), эфемерная макулопапулезная сыпь, артралгия, нейтрофильный лейкоцитоз. Особенности клинической диагностики является отсутствие в сыворотке крови и синовиальной жидкости ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Патогномоничные симптомы отсутствуют, диагноз болезни Стилла — диагноз исключения.

Впервые симптомокомплекс, который включал лихорадку, сыпь и артралгии, был упомянут в журнале *Lancet* в 1896 г. Указанный симптомокомплекс расценивался как проявление ревматоидного артрита у взрослого пациента. В 1897 г. английский педиатр G.F. Still выпустил монографию под названием «Одна из форм поражения суставов у детей», где описал 12 случаев с подобной клинической картиной среди 22 детей с ювенильным ревматоидным артритом. Впоследствии этот симптомокомплекс был назван в честь него «болезнью Стилла» (Still disease). В последующем подобные случаи, описанные у взрослых, относили к лихорадке неясного генеза. В 1966 г. E.G. Wywaters впервые использовал термин «болезнь Стилла взрослых» в выступлении на Геберденовских чтениях, отметив, что признаки болезни Стилла у взрослых он считает самостоятельной нозологией. В 1971 г. E.G. Wywaters опубликовал многочисленные наблюдения этого заболевания у взрослых [1].

## БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ ПАТОГЕНЕЗ

Основным механизмом патогенеза заболевания считается повышенная выработка провоспалительных цитокинов за счет высокой активности Т-хелперов 1 типа и низкой супрессивной активности Т-хелперов 2 типа, что приводит к выбросу фактора некроза опухоли, который стимулирует синтез интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 и ИЛ-6, действующих на терморегуляционный центр в гипоталамусе. Под влиянием ИЛ-1 происходит усиление кроветворения, продукции белков острой фазы воспаления в печени и пролиферации эндотелия, под влиянием ИЛ-6 — активация остеокластов [1]. Основными формами БСВ являются самоограничивающаяся (моноклицическая), прерывистая (полициклическая) и хроническая суставная [2].

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ

Одним из первичных проявлений болезни может являться фарингит, который не характерен для ревматических заболеваний. Поражение суставов проявляется моноартритами, в дальнейшем переходящими в деструктивные симметричные полиартриты. Часто выявляется симметричное поражение пястно-фаланговых и дистальных межфаланговых суставов. Сыпь при БСВ макулопапулезная оранжево-розового цвета, быстропроходящая, локализующаяся в местах механических раздражений, на туловище, лице и конечностях. Лихорадка фебрильная, резко манифестирующая у большинства пациентов, появляется в вечерние часы, купируется самостоятельно в течение нескольких часов. Поражение печени

проявляется ее увеличением в размерах, повышением уровня трансаминаз. Лимфаденопатия характеризуется увеличением шейных и подчелюстных лимфатических узлов. Спленомегалия выявляется у 1/3 пациентов. Поражение сердечно-сосудистой и дыхательной систем проявляется перикардитом (очень редко миокардитом) и плевритом. Крайне редко развиваются двусторонние легочные инфильтраты, которые напоминают альвеолит или пневмонит. К другим редким проявлениям болезни относят умеренно выраженную боль в животе, поражение ЦНС (транзиторные экстрапиримидные расстройства, патологические рефлексы Бабинского, эпилептиформные припадки, чувствительная нейропатия), поражение почек (в период лихорадки протеинурия и микрогематурия), глаз (конъюнктивит, ирит, сухой кератоконъюнктивит).

К лабораторным признакам заболевания относят: повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз ( $>15 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение С-реактивного белка, уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) и щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, повышение уровня сывороточного ферритина, снижение концентрации гликозилированной фракции ферритина, повышение сывороточного ИЛ-18; в то же время РФ, АЦЦП и антинуклеарный фактор (АНФ), как правило, не выявляются [2, 3]. Гистологическая картина пунктата костного мозга — гиперплазия предшественников гранулоцитов, гемофагоцитоз [2].

## ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ

Диагностические критерии БСВ были предложены в 1992 г. M. Yamaguchi et al. [4], позднее [5] были опубликованы новые критерии; последние критерии V. Fautrel et al. во многом повторяют критерии M. Yamaguchi et al., поскольку в большие критерии включен уровень гликозилированного ферритина 20% (чувствительность данных критериев составляет 93,5, 80,6 и 80,6% соответственно) [6].

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ

Для лечения БСВ применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хотя более чем у 80% больных не удается достичь ремиссии на фоне применения данных препаратов; кроме того, приблизительно у 20% развиваются нежелательные реакции. НПВП могут применяться во время периода диагностики, при моноциклическом варианте течения заболевания или в случаях изолированного и слабовыраженного артрита. Препаратами первого ряда в лечении БСВ, независимо от клинической картины, являются глюкокортикоиды. Их следует назначить сразу после подтверждения диагноза. Обычная начальная доза глюкокортикоидов составляет 0,5–1 мг/кг/сут. Также может проводиться пульс-терапия высокими дозами метилпреднизолона, особенно в случаях тяжелого поражения внутренних органов. Ответ на лечение глюкокортикоидами следует ожидать в течение нескольких часов или дней. Снижение дозы глюкокортикоидов возможно через 4–6 нед. от начала терапии, когда исчезнут симптомы заболевания и будет достигнута нормализация лабораторных показателей. Достичь контроля над активностью БСВ на фоне терапии глюкокортикоидами удается примерно у 60% больных. В случаях неэффективности данной группы препаратов или развития стероидозависимости следует назначить базисные противовоспалительные препараты (БПВП), в первую очередь метотрексат. Применение метотрексата в дозе 7,5–20 мг в неделю приводит к достижению ремиссии у 70% больных и способствует значительному снижению дозы глюкокортикоидов.

Повышение уровня печеночных ферментов не является противопоказанием для его применения, но требует тщательного контроля. При недостаточной эффективности метотрексата назначаются другие БПВП (циклоsporин А, лефлуномид, аза-тиоприн, плаквенил). Резистентность к лечению глюкокортикоидами и БПВП является отличительной чертой рефрактерной БСВ, которая чаще протекает в форме полициклического или хронического клинического варианта и требует назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Ингибиторы ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) были первыми ГИБП, применявшимися для лечения рефрактерной БСВ. В серии клинических наблюдений рефрактерной БСВ также оказался эффективным блокатор рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб. Описаны случаи эффективного применения ритуксимаба [1].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Нами представлено клиническое наблюдение военнослужащего по призыву, переведенного в клинику факультетской терапии ВМедА из инфекционного отделения госпиталя. Основной целью демонстрации явилось показать, насколько сложным может быть дифференциально-диагностический поиск для верификации диагноза у пациента с лихорадкой неясного генеза и каковы особенности проводимой терапии у больных с аутовоспалительными заболеваниями на примере БСВ.

Пациент С., 1999 года рождения, поступил в клинику факультетской терапии ВМедА 02.12.2019 с жалобами на периодически возникающее чувство озноба, сухость в горле, боль в мышцах бедер, голеней с обеих сторон на фоне повышения температуры тела до фебрильных цифр, похудание на 4 кг в течение месяца. Считал себя больным с 07.11.2019, когда на фоне абсолютного благополучия почувствовал озноб, боль в горле. Обратился в медицинскую службу части, выявлено повышение температуры тела до 37,5 °С, госпитализирован в лазарет с диагнозом «острое респираторное заболевание», получал лечение: бензилпенициллин 1 млн ед. 4 р./сут, противовирусные и жаропонижающие препараты. Положительной динамики не наблюдалось. Отмечались подъемы температуры до 40,2 °С. Пациент был переведен в инфекционное отделение военного госпиталя, где верифицирован диагноз острого респираторного заболевания по типу фаринготрахеита среднетяжелого течения. Получал комбинированную антибактериальную терапию (цефалоспорины, меропенем), симптоматическую противовоспалительную и жаропонижающую терапию. На фоне лечения динамики в клинической картине не отмечалось.

На этом этапе диагностического поиска выполнены следующие исследования: фиброэзогастродуоденоскопия (ФГДС), компьютерная томография (КТ) околоносовых пазух, КТ органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости, УЗИ брюшной полости, проведены консультации стоматологом, фтизиатром, ЛОР-врачом, гематологом, ревматологом. В процессе обследования причина лихорадки не была выявлена. По данным КТ органов грудной клетки отмечалось незначительное увеличение внутригрудных (паратрахеальных и парааортальных) лимфоузлов, а также наличие плевральных, плевродиафрагмальных спаек с обеих сторон. В этот период у пациента был зарегистрирован эпизод появления мелкопятнистых высыпаний на коже туловища, купированный самостоятельно. Диагноз оставался неясным. Было принято решение о переводе

пациента для дальнейшего обследования и лечения в клинику факультетской терапии ВМедА им. С.М. Кирова, где он находился со 02.12.2019 по 29.12.2019. Диагноз при переводе: Лихорадка неясного генеза, лейкомоидная реакция по миелоидному типу, нормоцитарная анемия легкой степени, вторичная нефропатия токсического генеза, хронический гастрит, функциональное расстройство желчного пузыря.

В первые сутки (03.12.2019) в клинике факультетской терапии ВМедА им. С.М. Кирова сохранялась фебрильная лихорадка, купирующаяся приемом парацетамола. Также на высоте лихорадки пациент стал предъявлять жалобы на боли в мышцах бедер, голеней. При объективном осмотре на слизистой мягкого неба были выявлены единичные везикулезные элементы с окружающей гиперемией, пальпаторно определялась локальная болезненность в мышцах бедер, голеней.

Отмечались изменения в общем анализе крови: лейкоцитоз —  $15,0 \times 10^9$ /л, нейтрофилез — 83%, палочкоядерные нейтрофилы — 6%, метамиелоциты — 0,5%, миелоциты — 2%, лимфопения — 6,5%, СОЭ — 66 мм/ч. В общем анализе мочи регистрировали изменения: гиалиновые цилиндры — 0–1 в поле зрения (в п/з), лейкоциты — 5–7–8 в п/з, эритроциты измененные — 5–10 в п/з, эпителиоциты — 3–4 в п/з. Проба мочи по Нечипоренко: эритроциты —  $21,0 \times 10^6$ /л, лейкоциты —  $10,5 \times 10^6$ /л. Прокальцитонин — 0,220 нг/мл. Также обращало на себя внимание повышение уровня трансаминаз (АСТ — 85,9 Ед/л, АЛТ — 101,7 Ед/л) и креатинкиназы (КФК — 379,38 Ед/л, КФК МБ — 8 Ед/л), последнее расценивалось как следствие множественных внутримышечных инъекций. Отмечалась диспротеинемия (снижение уровня альбумина до 29,3 г/л, повышение уровня глобулинов до 45,7 г/л с преобладанием фракции  $\alpha$ -2) и высокая острофазовая активность: СОЭ — 66 мм/ч, СРБ — 175,7 мг/л, ферритин — 749 нг/мл, фибриноген — 10,3 г/л. В последующие 4 сут положительной динамики не наблюдалось. В период обследования и постановки диагноза проводилась симптоматическая жаропонижающая, гепато- и гастропротективная терапия. У пациента сохранялись жалобы на озноб и чувство жара на фоне периодической фебрильной лихорадки.

С целью верификации диагноза был выполнен комплекс мероприятий для исключения инфекционных, онкологических, гематологических заболеваний, эндокринной и аутоиммунной патологии. Уровень прокальцитонина составил 0,220 нг/мл; трехкратный посев крови на высоте лихорадки роста микрофлоры не дал. Результаты реакции непрямой гемагглютинации к бактериям кишечной группы были отрицательны; Диаскинтест® был отрицателен. При серологическом исследовании крови методом иммуноферментного анализа были получены положительные результаты при исследовании на IgG к нуклеарному антигену вируса Эпштейна — Барр (Epstein — Barr Virus Nuclear Antigen IgG, EBNA-IgG) и антитела класса IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна — Барр (anti-Epstein — Barr viral capsid antigens IgG, EBV VCA IgG); также обнаружены IgG к *Toxoplasma gondii* (70 МЕ/мл); IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ); IgG к вирусу герпеса 1 и 2 типов были положительны (1:1600). По результатам ПЦР мочи урогенитальные инфекции не были обнаружены. Также были учтены исследования, выполненные в инфекционном отделении госпиталя. В ходе обследования данных за острый инфекционный процесс не получено. В то же время выявленные высокий титр (1:1600) IgG к вирусу простого герпеса, положительный IgG к *Toxoplasma gondii* (70 МЕ/мл) и положительный IgG к ЦМВ могли быть трактованы



## ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

о смене дизайна упаковки лекарственного препарата Хондрогард® р-р для внутримышечного и внутрисуставного введения 100мг/мл (МНН хондроитина сульфат).

### Уважаемый коллега,

Фармацевтическая компания ЗАО «ФармФирма «СОТЕКС» выражает Вам свое почтение и информирует Вас об изменениях в дизайне вторичной упаковки лекарственного препарата Хондрогард® с декабря 2019г.

Хондрогард® широко применяется в клинической практике для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: остеоартроз периферических суставов, межпозвоночный остеохондроз и остеоартроз; для ускорения формирования костной мозоли при переломах.

Обращаем Ваше внимание, что в обращении могут одновременно находиться упаковки Хондрогард® старого дизайна и нового дизайна еще в течение 3-х лет после выхода последней серии старого дизайна вплоть до истечения срока годности серии в 2022г.

Старый дизайн  
упаковки



Хондрогард® 1.0 №10



Хондрогард® 2.0 №10



Хондрогард® 2.0 №25

Новый дизайн  
упаковки



Хондрогард® 1.0 №10



Хондрогард® 2.0 №10



Хондрогард® 2.0 №25

Хондрогард® производится из европейской субстанции CS® Биоактив Биоиберика С.А.У. (Испания)  
ЛСР – 005817/09

**cs bioactive**  
CS-BIOACTIVE® Биоиберика С.А.У. (Испания)

## Схема внутримышечного способа введения

Первые три инъекции Хондрогард® 100 мг (1мл)  
внутримышечно через день.

При хорошей переносимости с четвертой инъекции  
Хондрогард® 200мг (2мл) внутримышечно через день



## Схема совместного внутрисуставного и внутримышечного способов введения

**ВНУТРИСУСТАВНОЕ  
ВВЕДЕНИЕ**

до 5 инъекций  
по 200мг (2мл)  
с интервалом 3 дня



ДАЛЕЕ

**ВНУТРИМЫШЕЧНОЕ  
ВВЕДЕНИЕ**

16 инъекций  
по 200мг (2мл)  
с интервалом 1 день



ны как возможный пусковой механизм аутовоспалительного процесса. Анализ крови на ПЦР, взятый в это время, показал наличие ДНК ЦМВ 40 копий/10<sup>5</sup> клеток, что трактовалось инфекционистами как реактивация хронической инфекции на фоне лечения и являлось клинически незначимым. Однако при этом нельзя было не обратить внимание на роль вирусосительства, в частности вирусов простого герпеса, цитомегаловируса и вируса Эпштейна — Барр, в активации аутовоспалительного процесса. Уровни онкомаркеров (АФП, ХГЧ, ПСА) были в пределах референсных значений. При исследовании миелограммы и клеточного костномозгового пунктата был выявлен эритропоэз нормобластический, миелоидный росток был расширен до 81,4%, отмечалась токсическая зернистость, мегакариоциты в достаточном количестве разной степени зрелости с повышенным тромбоцитобразованием. Как отмечалось ранее, данная картина миелограммы характерна для БСВ. При цитогенетическом исследовании проанализировано 20 метафаз костного мозга. Был выявлен кариотип 46, XY (20). Видимых структурных нарушений при 400-полосном G-бендинге не зарегистрировали. Также не обнаружили мутацию V617F в 14 экзоне гена JAK2-киназы и экспрессию химерного онкогена человека BCR-ABL, что позволило исключить онкогематологические заболевания. В фенотипе лимфоцитов антиген HLA-B27 не был выявлен; антиядерные антитела (Antinuclear antibody, ANA) и антинейтрофильные цитоплазматические антитела (Antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) были отрицательны; антитела к цитоплазме нейтрофилов с определением типа свечения (сANCA, рANCA) также были отрицательны. АТ к нативной двуспиральной ДНК (дсДНК) находились в пределах референсных значений; АТ к экстрагируемому нуклеарному антигену (ЭНА/ЕНА-скрин) nRNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, Scl-70, Jo-1 — в пределах референсных значений; РФ был в норме. В иммунограмме выявлен дисбаланс основных субпопуляций Т-лимфоцитов — увеличение относительного числа цитотоксических Т-лимфоцитов и общих Т-клеток. Анализ малых субпопуляций Т-клеток свидетельствовал о росте процента Т-клеток с экспрессией маркеров натуральных киллеров CD16 и CD56, снижении относительного и абсолютного числа NK-клеток с экспрессией антигенов CD16 и CD56, и NK-клеток, экспрессирующих  $\alpha$ -цепь антигена CD8 и обладающих способностью многократно выполнять свою цитолитическую функцию. Наряду с этим отмечалось снижение относительного и абсолютного количества общих В-лимфоцитов. Обращало на себя внимание повышение концентрации иммуноглобулина G и уровня циркулирующих иммуноглобулинов (67 ед.). По результатам исследований данных за аутоиммунное заболевание не получено.

Пациенту были выполнены УЗИ органов брюшной полости, почек, органов малого таза, мошонки, щитовидной железы; КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости, ФГДС. По результатам указанных инструментальных исследований, данных за онкологический процесс не было получено. При проведении МРТ головы не выявили наличия объемных образований, очагов в веществе головного мозга, патологии хиазмально-селлярной области. Лихорадка эндокринного и центрального генеза была исключена. Складывалось впечатление об аутовоспалительном процессе, способном вызывать фебрильную лихорадку. Кроме того, рассматривалось предположение о редко встречающихся аутовоспалительных заболеваниях, связанных с генетическими поломками в механизмах терморегуляции: дефект в гене рецептора ФНО (семейный синдром периодической лихорадки, TNF-receptor-associated

periodic syndrome, TRAPS-синдром); семейная средиземноморская лихорадка (Familial Mediterranean Fever, FMF) и дефицит мевалонаткиназы (mevalonate kinase deficiency, MKD). Однако достаточно поздний дебют заболевания, отсутствие семейной сегрегации и типичной периодичности лихорадки, а также оценка пациента с помощью калькулятора классификационных критериев Eurofever Project, разработанных Европейским обществом детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society, PRES), позволили с большой долей уверенности исключить данные нозологические формы [7]. К сожалению, генетическое обследование таких пациентов, необходимое для более надежной верификации диагноза, все еще остается труднодоступным и дорогостоящим [8, 9].

После выполнения ряда исследований, позволивших исключить ряд заболеваний, и на основании классификационных критериев M. Yamaguchi (1992 г.) (при наличии пяти критериев, два из которых — большие: лихорадка более 39 °С не менее 1 нед. и лейкоцитоз более 10,0×10<sup>6</sup>/л с нейтрофилезом более 80%), три малые: боль в горле, лимфаденопатия и спленомегалия, повышение уровня АЛТ и АСТ) был поставлен диагноз: Особая форма ревматоидного артрита, активная болезнь Стилла взрослых, системная клиническая форма (моноциклический вариант), системный счет — 6 баллов (лихорадка, гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия, лейкоцитоз, миалгии), ФК I. Осложнения: Вторичная нефропатия токсического генеза (НПВП-нефропатия). Нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени. Сопутствующие заболевания: Хронический гастрит, нестойкая ремиссия.

После постановки окончательного диагноза проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500–1000–1000 мг/сут в течение 3 дней с переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 50 мг/сут. Назначена иммуносупрессивная терапия метотрексатом 20 мг/нед. На фоне удовлетворительно перенесенной пульс-терапии ГКС, гепато- и гастропротективной терапии пациент отмечал значительное улучшение самочувствия, лихорадка купирована. С учетом наличия хронической вирусной инфекции (герпесная и цитомегаловирусная инфекция) к терапии был добавлен валацикловир 1000 мг/сут. В результате проводимой терапии наблюдалась выраженная положительная динамика в виде купирования клинических проявлений (артралгий и миалгий, озноба, слабости, боли в горле), нормализации лабораторных показателей (отсутствие признаков воспалительного, мочевого, цитолитического синдромов). Пациент был представлен на военно-врачебную комиссию, по решению которой был признан не годным к прохождению военной службы и уволен из рядов Вооруженных сил.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует, что БСВ является сложной для диагностики нозологией, протекающей под маской синдрома инфекционной интоксикации с фебрильной лихорадкой и катаральными проявлениями в верхних дыхательных путях. Дифференциальная диагностика и определение генеза лихорадки требуют значительных ресурсов стационара с проведением большого объема исследований. При правильной и своевременной постановке диагноза моноциклическая форма течения болезни хорошо поддается терапии с частым достижением стойкой ремиссии. Вирусносительство (вирус Эпштейна — Барр, ЦМВ, вирусы герпеса) может рассматриваться как пусковой механизм аутовоспалительного процесса.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит

Д.м.н. Е.Г. Зоткин, к.м.н. И.С. Дыдыкина, профессор А.М. Лаила

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

С возрастанием продолжительности жизни и увеличением доли людей старшего возраста в общей популяции понимание того, каким образом старение способствует развитию хронической патологии, становится приоритетным направлением общественного здравоохранения. В данном обзоре обсуждаются современные взгляды на механизмы старения, в т. ч. выдвинутая Клаудио Франчески в 2000 г. гипотеза «воспалительного старения» (inflammaging), согласно которой старение многих организмов, включая человека, сопровождается повышением уровня воспалительных маркеров в крови, клетках и тканях. Авторами подробно рассмотрены факторы риска и причины воспаления, обусловленного старением: цитокиновая гипотеза, свободнорадикальная гипотеза, генетическая предрасположенность, клеточное старение, аутофагия, висцеральное ожирение, связанные с возрастом изменения микробиоты и проницаемости кишечника. Старение является одним из наиболее значимых факторов риска развития остеоартрита (ОА). Основная стратегия лечения ОА заключается в применении комплексной терапии (медикаментозной и немедикаментозной), направленной на подавление как системного, так и местного воспалительного процесса. С этой точки зрения вполне оправданным может служить подход к лечению ОА, опирающийся на принципы биорегуляторной системной медицины. В основе биорегуляторной медицины лежит представление об организме человека как о многоступенчатой и многоуровневой регуляторной сети, неотъемлемым свойством которой является саморегуляция.

**Ключевые слова:** продолжительность жизни, воспалительное старение, остеоартрит, биорегуляторная медицина, мультиморбидность, Траумель С, Цель Т.

**Для цитирования:** Зоткин Е.Г., Дыдыкина И.С., Лаила А.М. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит. РМЖ. 2020;7:33–38.

## ABSTRACT

Inflammaging, age-related diseases and osteoarthritis

E.G. Zotkin, I.S. Dydykina, A.M. Lila

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

As life expectancy and the proportion of elderly people in the general population increase, understanding how aging contributes to chronic diseases development is becoming a public health priority. This article discusses current views on the mechanisms of aging, including the inflammaging hypothesis by Claudio Franceschi in 2000, according to which the aging of many organisms, including human, is accompanied by an increase in inflammatory markers level in the blood, cells and tissues. The authors consider in detail the risk factors and causes of inflammaging: cytokine hypothesis, free radical hypothesis, genetic predisposition, cellular aging, autophagy, visceral obesity, age-related changes in the microbiota and intestinal permeability. Aging is one of the most significant risk factors for osteoarthritis. The major treatment tactics for osteoarthritis is combination therapy (medication and non-medication), aimed at suppressing both the systemic and topical inflammatory process. From this point of view, the method for the treatment of osteoarthritis based on the principles of bioregulatory system medicine can be quite justified. Bioregulatory medicine is based on the idea of the human body as a multi-stage and multi-level regulatory network, an integral property of which is self-regulation.

**Keywords:** life expectancy, inflammaging, osteoarthritis, bioregulatory medicine, multimorbidity, Traumeel C, Zeel T.

**For citation:** Zotkin E.G., Dydykina I.S., Lila A.M. Inflammaging, age-related diseases and osteoarthritis. RMJ. 2020;7:33–38.

## ВВЕДЕНИЕ

Наука о жизни и здоровье человека объединяет самые разные отрасли биологии, биотехнологии и медицины. В последние годы данная область стала одним из приоритетов мировой науки, поскольку является основой для обеспечения первоочередных потребностей человека, в т. ч. высокой продолжительности жизни. Многие десятилетия ученые пытаются анализировать огромный массив данных, которые могут объяснить механизмы, лежащие в основе старения организма. Это привело к появлению достаточно многочисленных теорий старения и оригинальных гипотез, порой совершенно не связанных друг с другом. Общее число таких гипотез уже сегодня составляет более 100. Их систематизация представляет собой крайне сложную задачу. В настоящее время благодаря достижениям молекулярной биологии, фундаментальной иммуно-

логии, биоинформатики и генетики изучение процесса старения вышло на качественно новый уровень. С возрастанием продолжительности жизни и увеличением доли людей старшего возраста в общей популяции понимание того, почему старение способствует постепенному развитию хронической патологии, становится приоритетным направлением общественного здравоохранения, а не только сугубо гериатрической проблемой.

## ХРОНИЧЕСКИЕ НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВОСПАЛЕНИЕ

Клаудио Франчески в 2000 г. впервые использовал термин «воспалительное старение» (inflammaging), предложив гипотезу, основанную на целой серии наблюдений,

показавших, что старение многих организмов, включая человека, сопровождается повышением уровня воспалительных маркеров в крови, клетках и тканях [1]. Это хроническое, стерильное, не связанное с наличием инфекционного агента, а в первую очередь обусловленное эндогенными сигналами, субклиническое (бессимптомное), слабовыраженное воспаление, которое ассоциируется со старением. Уже сегодня все больше и больше работ свидетельствуют о том, что «воспалительное» старение или воспаление, ассоциированное с возрастом, является фактором риска многих хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ), таких как сердечно-сосудистые (ИБС, артериальная гипертензия), метаболические (сахарный диабет 2 типа), костно-мышечные (остеоартрит (ОА), остеопороз, саркопения), неврологические (депрессия, деменция, болезнь Альцгеймера), онкогематологические (злокачественные новообразования, анемия) заболевания, что приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья людей [2–4]. Многие исследователи сходятся во мнении о том, что количество нозологий не ограничивается указанным списком. Стратегия лечения заболеваний, в патогенезе которых преобладает воспаление, может включать, помимо ограничения калорийности питания и увеличения физической активности, применение лекарственных средств, действие которых направлено на его ограничение путем вмешательства в процессы внутри- и внеклеточной сигнализации на разных стадиях, а не только предполагает воздействие на основные клинические проявления или целевые показатели (артериальное давление, холестерин и сахар крови и т. д.).

Эпидемиологические исследования не дали достаточного количества доказательств в отношении того, первично ли воспаление в инициации ХНЗ и их прогрессирования, или воспаление развивается в ответ на основное патологическое состояние / болезнь. С этой точки зрения интересны результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучали клинический ответ на действие лекарственных средств с мощным противовоспалительным действием при ХНЗ (табл. 1), таких как нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, генно-инженерные биологические препараты или низкомолекулярные препараты, ингибирующие Янус-киназы.

Пока мы можем принять положение о том, что хроническое воспаление является и фактором риска, и патогенетическим механизмом развития многих ХНЗ. Кроме того, субклиническое воспаление в пожилом возрасте часто развивается в контексте мультиморбидности, а в старшем возрасте — и гериатрических синдромов, включая старческую астению, что более очевидно. В любом случае воспаление, ассоциированное с возрастом, приводит к накоплению повреждений в органах и тканях, что в дальнейшем определяет неблагоприятный прогноз для жизни. Механизмы этих повреждений до конца не изучены, но всесторонний анализ литературы показывает, что воспаление неразрывно связано с катаболическими процессами.

В последующих работах Клаудио Франчески развил свою гипотезу, выделив семь общих «столпов», на которых строятся его предположения об основных механизмах,

**Таблица 1.** Противовоспалительная терапия хронических невоспалительных заболеваний в клинических исследованиях

Название исследования	Участники исследования, их количество	Дизайн	Лекарственное средство, доза	Цель исследования	Исходы	Результат/эффект	Ссылка
CANTOS	Пациенты с перенесенным ИМ и вЧСРБ $\geq 2$ мг/л, n=10 061	РКИ	Канакинумаб 150 мг каждые 3 мес.	Вторичная профилактика	СС события	Положительный	54, 55
CIRT	Пациенты с перенесенным ИМ и СД2 или МС, n=7000	РКИ	Метотрексат 15–20 мг/нед.	Вторичная профилактика	СС события	Отрицательный	56
LoDoCo	Пациенты с ИБС, стабильная форма, n=532	РКИ	Колхицин 0,5 мг/сут	Вторичная профилактика	СС события	Положительный	57
LoDoCo2	Пациенты с ИБС, стабильная форма, n= 5522	РКИ	Колхицин 0,5 мг/сут	Первичная и вторичная профилактика	СС события	Продолжается	58
COLCOT	Пациенты с перенесенным ИМ в последние 30 дней, n=4745	РКИ	Колхицин 0,5 мг/сут	Вторичная профилактика	СС события	Положительный	59
ENTRACTE	Пациенты с РА, n=3080	РКИ	Тоцилизумаб 8 мг/кг каждые 4 нед. и этанерцепт	Вторичная профилактика	СС события	Нейтральный	60
PREDIAN	Пациенты с СД2 и 3–4 стадией ХБП, n=169	РКИ	Пентоксифиллин 1,2 г/сут	Профилактика	Прогрессирование ХБП	Положительный	61
Нет	Пациенты $\geq 25$ лет с СД1 или СД2, n=416	РКИ	Моноклональные антитела к TGF $\beta$ 1 2,10, 50 мг/мес.	Профилактика	Прогрессирование ХБП	Нет эффекта	62
Нет	Пациенты с остеоартритом, n=1497	Метаанализ 5 РКИ	Ибупрофен, напроксен, целекоксиб	Лечение	Депрессия	Положительный	63
ADAPT	Люди $\geq 70$ лет с семейным анамнезом болезни Альцгеймера, n=2528	РКИ	Целекоксиб, напроксен	Лечение	Депрессия	Нет эффекта	64
Нет	Пациенты с большой депрессией, n=60	РКИ	Инфликсимаб	Лечение	Депрессия	Положительный	65
NSAID	Пациенты с болезнью Альцгеймера, n=351	РКИ	Рофекоксиб или напроксен	Лечение	Прогрессирование	Нет эффекта	66

**Примечание.** РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ИМ – инфаркт миокарда; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СД – сахарный диабет; МС – метаболический синдром; СС – сердечно-сосудистый; РА – ревматоидный артрит; ХБП – хроническая болезнь почек; TGF $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$ .

вызывающих старение и, соответственно, развитие и прогрессирование возраст-ассоциированных заболеваний: адаптация к стрессу, эпигенетика, воспаление, структурные повреждения макромолекул, обмен веществ (поддержание гомеостаза), протеолиз и регенерация стволовых клеток (рис. 1). Важно понимать, что перечисленные механизмы старения не работают по отдельности, а взаимосвязаны, влияют друг на друга, образуя тем самым сложно интегрированную сеть. Все компоненты этой сети в большей или меньшей степени связаны с воспалением, оказывая влияние на его динамику и выраженность. Основной характеристикой воспаления, ассоциированного с возрастом, является хроническая активация врожденного иммунитета, где макрофагам принадлежит центральная роль. И.И. Мечников первым сформулировал теорию фагоцитоза, описал роль физиологического воспаления, которое является основным механизмом борьбы с патогеном и его нейтрализации. В обычных условиях воспалительные реакции разрешаются, когда устраняются экзо- (инфекции) или эндогенные факторы, вызвавшие воспаление. Однако при наличии некоторых, пока еще не определенных, причин, способствовавших сохранению длительной, но незначительной стимуляции иммунной системы, воспаление не переходит в устойчивое состояние разрешения.

Этот новый подход должен изменить традиционные взгляды, которые часто разделяют старение и возраст-ассоциированные заболевания. В действительности следует учитывать как вклад самого заболевания в ускорение старения, так и влияние процессов, связанных со старением, на развитие болезней в старшем возрасте. Исходя из вышеизложенного, актуальным является поиск новых путей, способствующих увеличению периода активного долголетия за счет использования новейших достижений науки и внедрения этих технологий в клиническую практику. Изучение базовых механизмов, лежащих в основе процесса старения, с целью его возможной предиктивной коррекции предупредит развитие необратимых повреждений.

## ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИЧИНЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОГО СТАРЕНИЕМ

### Цитокиновая гипотеза

Старение ассоциировано с иммунной дисрегуляцией, что наиболее ярко проявляется наличием в крови провоспалительных медиаторов при отсутствии очевидных триггеров воспаления и одновременно снижением способности к разрешению воспалительной реакции на обычные иммуногенные стимулы. Уже давно известно, что у людей старшего возраста с хроническими неинфекционными заболеваниями отмечено повышение таких маркеров воспаления, как интерлейкин-1 (IL-1), антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1RN), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8, интерлейкин-13, интерлейкин-18 (IL-18), С-реактивный белок (CRP), интерфероны  $\alpha$  и  $\beta$  (IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ ), трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF $\beta$ ), фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) и его растворимые рецепторы (TNF 1A и 1B), сывороточный амилоид А [5, 6]. В настоящее время не представляется возможным составить полный перечень провоспалительных маркеров, связанных со старением. Однако следует отметить, что высокие уровни этих белковых соединений и пептидов выявляются у большинства пожилых людей, даже при отсутствии факторов риска и клинически активных ХНЗ.

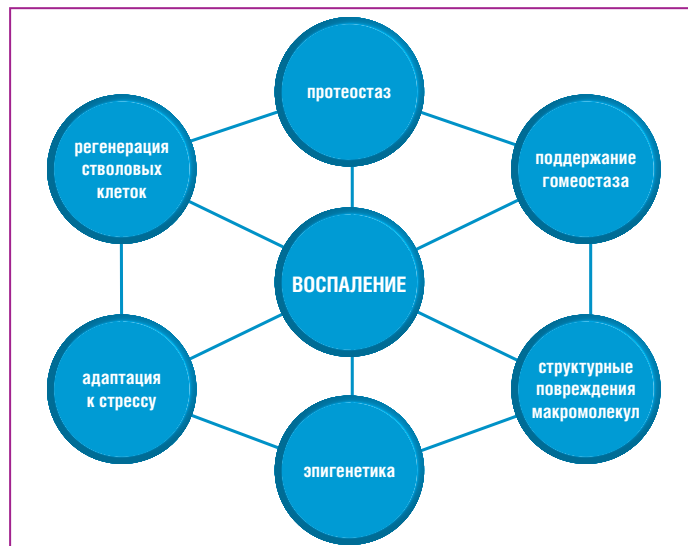


Рис. 1. Главные элементы старения

### СВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ГИПОТЕЗА (ТЕОРИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА)

Существует тесная взаимосвязь между окислительным стрессом и воспалением, связанным со старением [7]. Эта теория была в 1956 г. представлена Денхамом Харманом, который предположил, что старение является результатом случайного повреждения тканей свободными радикалами. Согласно этой теории причиной нарушения функционирования клеток являются необходимые для многих биохимических процессов свободные радикалы — активные формы кислорода (АФК), которые в норме образуются в клетках в качестве побочных продуктов метаболизма [8]. Однако в определенных условиях АФК вызывают повреждения мембран, коллагена, ДНК, структурных белков, участвуют в эпигенетической регуляции экспрессии ядерных и митохондриальных генов, приводя к метилированию ДНК, влияют на внутриклеточный уровень кальция и т. д. Особенно опасно перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот в составе клеточных мембран, поскольку продукты реакции (пероксиды и гидропероксиды) сами обладают высоким окислительным потенциалом, что может привести к разрушению клеток в результате т. н. окислительного стресса. Согласно этой теории достаточное потребление антиоксидантов с пищей может улучшить функцию иммунной системы за счет снижения уровней маркеров окислительного стресса [9].

### ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

В больших популяционных исследованиях было идентифицировано множество генетических вариантов, которые влияют на уровень воспалительных медиаторов в крови [10]. Изучение общих вариантов гена IL-1RN показало, что минорная аллель rs4251961 ассоциировалась с пониженным уровнем IL-1RN в сыворотке крови, а однонуклеотидный полиморфизм rs579543 также независимо связан с уровнем IL-1RN, в то время как гаплотип IL-1RN 1018 коррелировал с более высокими концентрациями IL-1 и ИФН $\gamma$ . Эти выводы были подтверждены в нескольких независимых когортах, а дальнейшие исследования показали, что эти факторы влияют на патофизиологические механизмы и риск развития инсулинорезистентности и ОА коленных суставов [11–13].

Наличие однонуклеотидного полиморфизма в промоторной области гена IL-6 в позиции 174G/C связано с повышением продукции IL-6 в ответ на воспалительный стимул,

однако эта последовательность не ассоциируется с уровнем базальной секреции IL-6. Носители мутации 174G/C имели повышенный риск развития различных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [14], сердечно-сосудистые заболевания [15], инсулин-независимый сахарный диабет [16], остеопороз [17] и системный хронический ювенильный артрит [18]. Полногеномный поиск ассоциаций среди долгожителей и лиц среднего возраста из Китая показал, что полиморфизм rs2069837 в гене IL-6 ассоциировался с высокой продолжительностью жизни, подтверждая связь этого цитокина с уровнем заболеваемости и смертности, особенно среди людей старших возрастных групп [19].

В других исследованиях было установлено, что некоторые варианты гена рецептора IL-6 связаны с повышенным риском ИБС, ревматоидного артрита, фибрилляции предсердий, аневризмы брюшной части аорты, а также предрасположенностью к бронхиальной астме, сахарному диабету 1 типа и депрессии [20, 21]. Мультилокусное секвенирование гена С-реактивного белка показало, что некоторые варианты полиморфизма ассоциируются с его высоким уровнем и нарастанием риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [22]. Кумулятивный эффект этих генетических полиморфизмов может быть фактором риска мультиморбидности и старческой астении, хотя эта гипотеза нуждается в дальнейшей проверке. Исследование экспрессии генов у большой когорты населения Европы и США показало, что повышенный иммунный ответ и воспаление были тесно связаны со старением [23].

### Клеточное старение (сенесценция)

Клеточная сенесценция — это необратимая потеря способности к делению. Предполагается, что этот феномен направлен на защиту от канцерогенеза и характеризуется блокадой клеточного цикла в стадии G1, потерей пролиферации, отсутствием реакции на ростовые факторы и устойчивостью к апоптозу. Стареющие клетки приобретают так называемый секреторный фенотип (SASP), связанный с сенесценцией, который проявляется секрецией широкого спектра растворимых молекул. Перечень этих молекул был уже обозначен, но следует отметить, что он может различаться в зависимости от типа клеток и триггерных факторов, но обычно включает интерлейкины (IL-1 и IL-6), хемокины (IL-8), ростовые факторы (фактор роста фибробластов 2 и фактор роста гепатоцитов), металлопротеиназы (коллагеназа 3, стромелизин 1), другие нерастворимые белки и внеклеточные матричные компоненты. Эти секреторные молекулы в основном обеспечивают паракринный характер регуляции и могут вызывать развитие клеточного старения в соседних клетках, но некоторые из них высвобождаются в циркуляцию, поддерживая системное воспаление. Сенесцентные клетки можно распознать по специфическим маркерам, включая ингибитор циклинзависимой киназы 2A (известный как p16<sup>INK4A</sup>) и повышенную активность лизосомальной β-галактозидазы [24].

Исследования на лабораторных животных показали, что стареющие клетки накапливаются в различных органах и тканях экспоненциально с возрастом. У людей обнаружение маркеров старения наблюдалось в коже, Т-лимфоцитах, атеросклеротических бляшках, инсулинпродуцирующих клетках, почках, эндотелии сосудов, висцеральном жире, суставном хряще, сердечной мышце, печени и многих других тканях [25–27]. Некоторые ткани, вероятно, имеют большую склонность к развитию клеточной сенесценции, чем другие, но результаты исследований в этой области достаточно ограничены.

### Аутофагия

Стабильность клеточных структур в течение жизни поддерживается сложным молекулярным механизмом, направленным на ликвидацию биологического «мусора» в виде клеточных органелл, агрегированных белков и других фрагментов. В клетках поврежденные макромолекулы и органеллы подвергаются физиологической переработке посредством аутофагии [28, 29]. Внеклеточный «мусор» распознается иммунной системой через различные рецепторы, в т. ч. паттерн-распознающие рецепторы, а затем деградирует путем поглощения везикулами. Целое семейство белков, обозначенное как DAMP (молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением, — damage-associated molecular pattern), способно инициировать неинфекционный воспалительный ответ при их высвобождении из клетки в результате повреждения (некроза). В качестве DAMP могут выступать АТФ, окисленные кардиолипиды, фрагменты ядерных и митохондриальных ДНК, секретруемые белки теплового шока, а также мочевая кислота, кристаллы холестерина и др. Накопление этих молекул может способствовать поддержанию воспаления, ассоциированного с возрастом [30, 31]. Например, DAMP определяют с помощью так называемых сенсорных молекул инфламмасом, в т. ч. NLRP3 (NOD-подобных рецепторов), в результате чего реализуется каспаза 1-зависимый механизм секреции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-18, интерлейкин 33). Известно, что у людей с возрастом отмечается повышение уровня IL-18 в крови. В исследовании на мышах было убедительно показано, что блокада NLRP3 инфламмасы способствует продлению их жизни, а также снижению резистентности к инсулину и уменьшению потери костной ткани [32].

### Висцеральное ожирение

Ожирение, особенно центрального типа, тесно ассоциируется с системным воспалением [33, 34]. Адипоциты, где бы они ни располагались, могут синтезировать провоспалительные и хемотаксические молекулы, такие как IL-6, IL-1, TNFα и С-С хемокин 2 (CCL2), а также гормоны, которые модулируют воспаление (адипонектин, лептин) [35]. Висцеральная жировая ткань людей с ожирением инфильтрирована Т-лимфоцитами, макрофагами и моноцитами. Т-лимфоциты секретируют IFNγ, что стимулирует выработку нескольких хемокинов из адипоцитов, в т. ч. CCL2, CCL5, С-Х-С хемокин 9 (CXCL9) и CXCL10, которые еще больше усиливают миграцию Т-клеток в ткани. Количество В-лимфоцитов и макрофагов в висцеральной жировой ткани также увеличено и коррелирует с индексом массы тела [36].

Исследования на моделях животных показали, что в перитонеальной полости удастся обнаружить повышенное количество TNF, IFNγ и гранзима В [37]. Цитокины, продуцируемые В-клетками, способствуют переключению адипоцитов к синтезу адипокинов и других провоспалительных агентов. Снижение массы тела за счет диетических ограничений или бариатрических вмешательств приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов в результате нормализации экспрессии специфических генов в белой жировой ткани, а также подавления активации инфламмасом. Кроме того, ограничение калорийности пищи сопровождается снижением уровня провоспалительных маркеров в крови [38]. Снижение массы тела в сочетании с физическими упражнениями улучшает функциональный статус людей с ожирением, что отражается на снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний [39].

# Траумель® С комплексный биорегуляционный препарат с доказанным противовоспалительным действием для многоцелевого применения<sup>1</sup>



Per. Номера: П N011686/01, П N011686/04, П N011686/02, П N011686/03.

1. Porozov S, et al. . Clin Dev Immunol 2004;11(2):143–49.  
Wolfarth B, et al. Curr Med Res Opin. 2013;29(suppl 2):1–2.

ООО «Хеель РУС»  
115035, Москва,  
Космодамианская наб. 52, стр. 3  
[www.traumeel.ru](http://www.traumeel.ru)

**-Heel**  
Healthcare designed by nature

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

## МИКРОБИОТА И ПРОНИЦАЕМОСТЬ КИШЕЧНИКА

Одна из гипотез происхождения воспаления связана с изменениями в микробиоте кишечника. Несмотря на большую изменчивость микробиоты, которая обнаруживается в различных популяциях, географических регионах и условиях, научные данные свидетельствуют о том, что старение связано с уменьшением полезных комменсальных микроорганизмов, таких как *Coprococcus*, *Faecalibacterium* и *Lactobacillus*, а также снижением коэффициента *Firmicutes/Bacteroides* [40, 41]. Исчезновение этих микроорганизмов имеет важное значение, поскольку они не дают развиваться патогенной флоре, сохраняя при этом целостность кишечного барьера путем поддержания пристеночного брожения, производства слизи и липидных метаболитов, таких как короткоцепочечные жирные кислоты. Формирующийся дисбиоз может приводить к повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника, что будет способствовать попаданию в кровоток таких макромолекул, как DAMP, PAMP (патоген-ассоциированный молекулярный паттерн), MAMP (микроб-ассоциированный молекулярный паттерн). Все эти макромолекулы вызывают и поддерживают хроническое воспаление [42]. Дисбиоз становится более выраженным при наличии коморбидных заболеваний, таких как ожирение и сахарный диабет 2 типа у людей старшего возраста [43]. Также была показана тесная связь между изменениями в составе микрофлоры кишечника и выраженностью старческой астении. В кишечной флоре долгожителей отмечался повышенный состав *Akkermansia*, *Bifidobacterium* и *Christensenellaceae*, что обеспечивает нормальное функционирование иммунной системы, противовоспалительную активность, поддержание нормального метаболизма [44, 45].

В соответствии с существующими данными можно констатировать, что изменения в составе микрофлоры кишечника влияют на некоторые показатели здоровья пожилых людей, а ограничение калорий (доказанная стратегия увеличения продолжительности жизни на моделях животных) вызывает изменения микробиоты, что уменьшает воспаление и улучшает проницаемость кишечного барьера [46]. Здоровая флора кишечника теоретически может поддерживаться за счет использования пробиотиков, пребиотиков или их сочетания [47–49]. Некоторые исследования показали, что эта стратегия позволяет снизить проявления системного воспаления, а не только воздействовать на центральное ожирение.

## СТАРЕНИЕ И ОСТЕОАРТРИТ

Старение является одним из наиболее значимых факторов риска развития ОА. Многочисленные исследования указывают на то, что с возрастом заболевание прогрессирует, при этом могут поражаться крупные (колленные, тазобедренные) и мелкие суставы кистей и стоп, позвоночника [50]. Известно, что ОА является причиной развития болевого синдрома и снижения функциональной активности больных, что в дальнейшем приводит к общему ограничению индивидуальной жизнеспособности. Функциональные и структурные изменения в суставах, обусловленные ОА, не развиваются линейно, но имеют определенную связь с количеством прожитых лет, однако прогнозировать течение заболевания достаточно сложно. Еще одной особенностью людей пожилого возраста является мультиморбидность, когда у одного человека увеличивается количество хронических заболеваний, которые взаимно отягощают течение друг друга. Кроме того, старение сопряжено с появлением патологических состояний,

которые хотя и имеют свое представительство в Международной классификации болезней, но никогда не занимают место основного заболевания. Эти состояния называются гериатрическими синдромами, которые имеют сложный и комплексный патогенез (старческая астения, саркопения, падения, инконтиненция, деменция, когнитивный дефицит, головокружение и т. д.). Лечение ОА в условиях мультиморбидности в сочетании с гериатрическими синдромами требует от врача соблюдения правил рациональной фармакотерапии и индивидуального подхода на основе знаний в области смежных специальностей.

Все представленные механизмы развития основных хронических неинфекционных заболеваний с акцентом на системное воспаление, ассоциированное с возрастом, в полной мере реализуются при ОА. Основная стратегия лечения ОА должна заключаться в применении нефармакологических методов и лекарственной терапии, направленной на подавление локального и системного воспаления, с учетом международных и отечественных клинических рекомендаций.

В этой связи вполне оправданным может служить подход к лечению ОА, учитывающий принципы биорегуляционной системной медицины. В основе этой модели лежит представление об организме человека как многоступенчатой и многоуровневой регуляторной сети, неотъемлемым свойством которой является саморегуляция. С учетом обсуждаемой концепции, а также положения о незавершенности воспаления при ОА были разработаны и широко используются в клинической практике биорегуляционные лекарственные препараты Траумель С и Цель Т, которые доступны в настоящее время в различных лекарственных формах (сублингвальные таблетки, раствор для внутримышечного и околосуставного введения, мази). Эти лекарственные средства имеют более чем 20-летнюю историю применения при ОА и травмах околосуставных мягких тканей (тендинитах, эпикондилитах, других повреждениях связочного аппарата) [51–53]. В основе многочисленных научных работ клинической направленности (наблюдательные сравнительные исследования) лежат указания на факты, свидетельствующие об активации процессов репарации, снижении признаков локального субклинического воспаления и уменьшении болей в суставах при ОА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модулирующее действие биорегуляционных препаратов, вероятно, будет наиболее эффективным при их применении на ранней стадии ОА. При этом важно подчеркнуть, что имеющийся опыт применения препаратов Траумель С и Цель Т в качестве адъювантной терапии ОА показал, что количество нежелательных реакций не нарастало в условиях мультиморбидности. Таким образом, биорегуляционные препараты природного происхождения могут рассматриваться в качестве эффективной и безопасной адъювантной терапии ОА, в т. ч. для мультиморбидных пациентов, лечение которых представляет собой сложную задачу в связи с высоким риском развития нежелательных реакций.

### Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию «Биологише Хайльмиттель Хеель» ГмбХ за предоставление полных текстов иностранных статей, предоставившихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



# По следам исследования CARES: сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата

К.м.н. М.С. Елисеев, А.М. Новикова

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

## РЕЗЮМЕ

Исследование CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities), данные которого были опубликованы в 2018 г., послужило основанием для коррекции базовых рекомендаций Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) по лечению подагры, поскольку смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была значительно выше в группе фебуксостата (4,3%) по сравнению с группой аллопуринола (3,2%) ( $p=0,03$ ). Тем не менее, принимая во внимание ряд серьезных методологических изъянов, таких как прекращение приема препарата более чем 50% пациентов, прекращение наблюдения 45% пациентов, изначально преобладающее количество пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы в группе фебуксостата, несоответствие доз принимаемых препаратов, отсутствие информации о частоте и длительности артритов и данных о приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, безапелляционно принять результаты исследования не представляется возможным. Учитывая описанные недостатки и результаты новых работ, можно сделать вывод, что ассоциация приема фебуксостата с большим риском сердечно-сосудистой смертности преждевременна, требуется проведения сравнительных исследований, лишенных указанных недостатков, в т. ч. у пациентов с асимптоматической гиперурикемией, т. к. в данном случае возможно использование плацебо-контроля.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, фебуксостат, аллопуринол, гиперурикемия.

**Для цитирования:** Елисеев М.С., Новикова А.М. По следам исследования CARES: сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. РМЖ. 2020;7:39–42.

## ABSTRACT

CARES study: cardiovascular safety of febuxostat

M.S. Eliseev, A.M. Novikova

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities) study, data of which were published in 2018, served as the basis for adjustment the basic recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) for the treatment of gout due to the fact that the incidence of cardiovascular mortality was significantly higher in the group receiving febuxostat (4.3%) versus the allopurinol group (3.2%) ( $p = 0.03$ ). However, it is not possible to categorically accept the results of the study, given the number of serious methodological discrepancies, such as cancellation of the drug therapy in more than 50% of patients, termination of follow-up in 45% of patients, the initially prevailing number of patients with cardiovascular pathology in the febuxostat group, dosage inadequacy of medications taken, lack of information about the incidence and duration of arthritis and data on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Taking into account the described drawbacks and new researches results, the association of febuxostat administration with a high risk of cardiovascular mortality is premature and requires comparative studies without these drawbacks, including in patients with asymptomatic hyperuricemia, since in this case, it is possible to use placebo-control.

**Keywords:** cardiovascular diseases, febuxostat, allopurinol, hyperuricemia.

**For citation:** Eliseev M.S., Novikova A.M. CARES study: cardiovascular safety of febuxostat. RMJ. 2020;7:39–42.

## ВВЕДЕНИЕ

Прошло уже около 2 лет после опубликования данных исследования CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities) [1], в котором проводилось проспективное наблюдение за больными подагрой, получавшими два основных альтернативных уратснижающих препарата в соответствии с рекомендациями Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) от 2012 г., относящихся к препаратам первой линии терапии [2]. Целью исследования было сравнение их сердечно-сосудистой безопасности при длительном применении у пациентов с подагрой и уже имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), включая перенесенные ранее инфаркт миокарда, госпитализацию по поводу нестабильной

стенокардии, инсульт, госпитализацию по поводу транзиторной ишемической атаки, заболевание периферических сосудов, сахарный диабет с признаками микро- и макрососудистых осложнений. На основании результатов работы было установлено, что среди пациентов, рандомизированных для приема фебуксостата, смертность общая и смертность от ССЗ были выше, чем у пациентов, которых рандомизировали в группу аллопуринола. Несмотря на то, что с того момента, как данные стали доступны для экспертного анализа, прошло уже 3 года, они до сих пор влияют на принятие ключевых решений по формированию принципов лекарственной терапии подагры; продолжают публиковаться статьи, посвященные детальному и максимально критичному изучению самой работы.

## ФЕБУКСОСТАТ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ — НЕОДНОЗНАЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Итак, предварительные тревожные данные стали появляться в печати еще в начале 2017 г. Вскоре после этого Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) обнародовало рекомендации по применению фебуксостата, сначала ограничивающиеся призывом сообщать обо всех нежелательных лекарственных явлениях, связанных с приемом данного препарата [3], затем внесло изменения в рекомендации по практическому его применению, советуя лимитировать назначение фебуксостата, ограничивая сферу его применения случаями неэффективности максимально возможных доз или развития серьезных побочных эффектов при терапии аллопуринолом и призывая проводить мониторинг симптомов ССЗ у принимающих фебуксостат пациентов [4]. Наконец, недавно представленный проект обновленных рекомендаций ACR по лечению подагры уже официально исключает фебуксостат из числа препаратов первой линии терапии, в т. ч. у пациентов со сниженной функцией почек [5]. Исходя из того, что препарат был одобрен FDA для лечения подагры чуть более 10 лет назад, в 2009 г., а спустя всего 3 года в тех же рекомендациях ACR по лечению подагры была указана возможность приоритетного назначения препарата любому пациенту (решение о выборе конкретного препарата — аллопуринола или фебуксостата — полагалось принимать индивидуально, а препараты с иным механизмом действия относились ко второй [урикозурики] или третьей линии терапии [препараты пеглотиказы]), столь жесткая позиция в отношении препарата в дальнейшем, основанная на результатах лишь одного исследования, безусловно, требует пояснений.

Первые предпосылки того, что применение фебуксостата может отождествляться с увеличением сердечно-сосудистого риска, были найдены ранее и основаны на результатах нескольких, в т. ч. сравнительных, исследований в рамках II–III фазы, где также альтернативным фебуксостату препаратом был аллопуринол [6–9]. Их можно было считать лишь косвенными, т. к. различия были минимальными, количество пациентов в исследовании невелико, особенно в группах аллопуринола, дозы которого были низкими, в большинстве своем недостаточными для достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК). Небольшая продолжительность вкуче с малым числом участников не подразумевала возможность достоверных различий в частоте сердечно-сосудистых событий (ССС), которые регистрировались ретроспективно, что также снижало достоверность результатов. Наконец, последовавшее за цитируемыми намного более объемное исследование CONFIRMS, в котором приняли участие 2269 пациентов с подагрой, большинство — с наличием почечной патологии или ССЗ, каких-либо различий в частоте СССР между указанными лекарственными средствами не выявило. В группе пациентов, принимавших аллопуринол, было зарегистрировано 3 случая смерти, и лишь по одной — при приеме фебуксостата в дозе 40 или 80 мг/сут, а частота СССР составила по 0,4% у принимавших фебуксостат 80 мг/сут и аллопуринол (300 мг/сут или 200 мг/сут при умеренной почечной недостаточности) [10]. Тем не менее условием для регистрации препарата фебуксостат (был зарегистрирован в дозах 40 мг/сут и 80 мг/сут), выдвинутом FDA, было проведение крупного сравнительного исследования, направленного на уточнение сердечно-сосудистой безопасности препарата. Схожие требования были условием регистрации препарата

и в Старом Свете: Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency, EMA) утвердило фебуксостат в дозах 80/сут и 120 мг/сут с указанием, что препарат не рекомендуется пациентам с ишемической болезнью сердца и застойной сердечной недостаточностью, а также требованием проведения пострегистрационного исследования по сравнению сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата и аллопуринола. Это исследование, названное FAST (Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial), все еще не завершено [11], а его особенностью и неоспоримым преимуществом является использование новой аптечной системы доставки (и учета) лекарственных препаратов непосредственно пациенту, что отождествлялось с низкой частотой выхода из исследования по причине прекращения приема препаратов [12]. Ранее, в 2012 г., была опубликована статья, посвященная CARES [13], и вскоре стартовало двойное слепое мультицентровое неконтролируемое проспективное исследование, целью которого было сравнение сердечно-сосудистой безопасности аллопуринола и фебуксостата [1]. В соответствии с дизайном доза препаратов подбиралась индивидуально путем титрования до достижения целевого уровня МК сыворотки (менее 6 мг/дл). У 39% пациентов имелся в анамнезе инфаркт миокарда, у 14% — инсульт, у 13% — заболевания периферических сосудов, у 20% — застойная сердечная недостаточность, 28% были ранее госпитализированы по поводу нестабильной стенокардии. Основная конечная точка включала смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или нестабильную стенокардию с неотложной реваскуляризацией. Среди других вторичных точек рассматривались другие составляющие, относящиеся к лекарственной безопасности, отдельные компоненты первичной конечной точки и смерть от любой причины. В марте 2018 г. в журнале *The New England Journal Of Medicine* были опубликованы результаты в среднем 32-месячного наблюдения (максимальный срок составил 85 мес.) за 6190 пациентами с подагрой, свидетельствующие о том, что смертность от всех причин и ССЗ была выше в группе пациентов, которым был назначен фебуксостат. Другим итогом было то, что у 3098 пациентов, рандомизированных в группу фебуксостата, сывороточный уровень МК на протяжении 72 мес. наблюдения был достоверно ниже, чем у 3098 пациентов группы аллопуринола. Обращала на себя внимание и небывало высокая для проспективных исследований частота прекращения приема препарата (56,6%) и отказа от последующего наблюдения (45%). Тем не менее некоторыми авторами довольно быстро был сделан вывод о том, что фебуксостат не следует использовать в качестве терапии первой линии [14]. И если данная позиция основывается на том, что было выявлено повышение частоты смертности от всех причин и от ССЗ в группе фебуксостата, и она не требует аргументации, то причинами, по которым данные выводы представляются весьма спорными, являются, во-первых, недостатки дизайна, статистического анализа, неучтенные характеристики групп и т. д. в рамках исследования CARES и, во-вторых, отличные от результатов CARES данные значительного числа других сравнительных исследований и метаанализов, посвященных проблеме.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ CARES

Как уже говорилось, исследование CARES, как и более ранние работы, показало, что применение фебуксоста-

та характеризовалось ожидаемо большим уратснижающим эффектом в сравнении с аллопуринолом. Это послужило основанием для обсуждения гипотезы о том, что чрезмерное снижение МК может быть столь же пагубным, как и ее высокий уровень [15], т. к. это уменьшает антиоксидантную емкость плазмы, 50% которой составляет именно МК [16]. Это косвенно подтверждают данные нескольких крупных популяционных исследований, показавших U-образную зависимость между сывороточным уровнем МК и смертностью, хотя для низкого уровня МК эта закономерность была не столь очевидной [17–19], а при включении в анализ алиментарных факторов (недоедания) U-образная кривая трансформировалась в J-образную [20].

По мнению T.L.T.A. Jansen и M. Janssen, помимо алиментарных причин, возможно, следует учитывать и прием НПВП [15]. Снижение сывороточного уровня МК ниже порогового значения в 360 мкмоль/л у пациентов с подагрой приводило к 2-кратному снижению риска общей и почти 2,5-кратному — сердечно-сосудистой смертности, причем успех уратснижающей терапии не зависел от принимаемого препарата, но снижение менее 300 мкмоль/л в работе не рассчитывалось, возможно, потому, что пациентов с достижнутым сывороточным уровнем МК <360 мкмоль/л было лишь 16,3% из 1163 пациентов и, вероятно, подобный анализ не был возможен [21]. В группе фебуксостата 61% пациентов принимали препарат в дозе 80 мг/сут, в эквивалентной дозе (600 мг/сут) аллопуринол получали только 4% пациентов, наиболее часто назначаемая доза аллопуринола была 300 мг/сут (44,6%), что соответствует 40 мг/сут фебуксостата [22]. Странно, что это не учли при разработке дизайна CARES, где различия в уровне урикемии были получены в результате несоответствия доз принимаемых препаратов, хотя это характерно и для предшествующих работ. Например, в работе M.A. Becker et al. у 14% принимавших фебуксостат 120 мг/сут (n=292) сывороточный уровень МК снизился недопустимо низко (<3 мг/дл [ $<180$  мкмоль/л]), а у принимавших аллопуринол таких случаев не было (n=145) [6].

Другим объяснением результатов CARES может быть то, что в группе принимавших фебуксостат число пациентов, получавших НПВП (исключая ацетилсалициловую кислоту), было более чем в 2 раза большим (4,8% в группе фебуксостата против 2,2% в группе аллопуринола); аналогичные различия определялись и для применения аспирина (в группе аллопуринола было в 2 раза меньше не пользующихся аспирином). Интересно, что при этом частота приступов в группах была схожей (0,68 приступа в год при приеме фебуксостата и 0,63 приступа в год — аллопуринола), а идея, что при инициации терапии фебуксостатом вероятность приступов может быть выше, чем при стартовом назначении низких доз аллопуринола (100 мг/сут) с последующим титрованием, также несостоятельна, т. к. с целью профилактики приступов пациентам назначали профилактически либо колхицин, либо, реже, НПВП или, еще реже, глюкокортикоиды. При этом вероятность приступов при назначении фебуксостата (80 мг/сут) и аллопуринола (300 мг/сут) при их профилактике с помощью НПВП тождественна [23]. Также в CARES не фиксировались интенсивность и продолжительность приступов артрита, хотя известно, что риск ССС максимален именно во время обострений артрита [24]. Наконец, те же T.L.T.A. Jansen и M. Janssen указывают на неоднородность групп, где многое «не в пользу» фебуксостата. Хотя средние значения (медианы) в группах по ключевым параметрам не различались, в группе фебуксостата была выше доля пациентов старше 65 лет, а так-

же пациентов, страдавших подагрой дольше 10 лет; пациентов с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>; пациентов с сывороточным уровнем МК >10 мг/дл (600 мкмоль/л). Кроме того, в группе фебуксостата были выше доли пациентов, страдавших сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

К факторам, которые могли повлиять на результат, отнесится и уже упомянутый непомерно высокий процент прекративших лечение при значительной части смертей, произошедших сразу после прекращения терапии. Так, если исключить из анализа таких пациентов, относительный риск (ОР) смерти для фебуксостата перестал быть отличным от ОР для аллопуринола, снизившись с 1,22 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,01–1,47) до 1,09 (95% ДИ 0,94–1,28) [25]. Не связан ли неблагоприятный исход с рецидивом гиперурикемии, а не с приемом препарата? Помимо этого, стратификация сердечно-сосудистого риска в группах не проводилась, что, вкупе с наличием описанных различий, может быть дополнительным аргументом в пользу сомнений в достоверности данных CARES.

Наконец, самый простой вопрос: почему, если различий между частотой достижения первичной конечной точки во время или в 30-дневный период после прекращения терапии зарегистрировано не было (7,8% и 7,7% в группе фебуксостата и аллопуринола соответственно), отмечалось несоответствие между первичным исходом, который был схожим в обеих группах, и достоверно повышенной сердечно-сосудистой смертностью в группе фебуксостата?

Кроме того, даже если принять результаты CARES за неопровержимый факт преимущества аллопуринола перед фебуксостатом, отсутствие группы плацебо не позволяет сделать вывод, может ли фебуксостат отрицательно влиять на смертность, а аллопуринол оказывать благотворное воздействие? Более того, возможно, что оба препарата способствуют снижению риска, но в разной степени.

Следует отдельно остановиться и на других, пусть менее крупных, сравнительных исследованиях, направленных на изучение сердечно-сосудистых эффектов фебуксостата и аллопуринола, а также первых метаанализах, проведенных с данной целью.

В наиболее полный метаанализ, выпущенный в 2019 г., вошли 13 рандомизированных контролируемых исследований, в т. ч. FACT [23], CONFIRM [10], CARES [1], а также ряд более поздних работ, с общим объемом выборки 13 539 пациентов с подагрой или асимптоматической гиперурикемией [26]. В качестве конечной точки регистрировались: смертность от всех причин, смертность от ССЗ, любые нежелательные реакции, серьезные нежелательные реакции, нежелательные кожные реакции, а также совокупная частота смертности от ССЗ и неблагоприятных кожных реакций. Было продемонстрировано, что сердечно-сосудистый риск на фоне приема фебуксостата достоверно не отличается от такового при назначении аллопуринола во всей выборке (отношение шансов [ОШ] 0,72 [95% ДИ 0,24–2,13], p=0,55), так же, как и риск смерти от других причин (ОШ 0,78 [95% ДИ 0,31–2,0], p=0,60), но без включения в анализ данных CARES. При включении в анализ смертности исследования CARES демонстрировалось, что фебуксостат ассоциирован с более высоким риском сердечно-сосудистой и общей смертности, чем аллопуринол (ОШ 1,29 [95% ДИ 1,00–1,66], p>0,05 для смертности от всех причин; ОШ 1,29 [95% ДИ 1,00–1,67], p>0,05 для сердечной смертности). Иными словами, значение CARES было настолько велико, что полностью изменило результаты анализа. То есть если бы CARES не было проведено,

имеющиеся совокупные результаты других работ позволили бы с высоким уровнем доказательности утверждать, что сердечно-сосудистая безопасность аллопуринола и таковая фебуксостата сопоставимы.

Еще одним возможным недостатком подобных CARES работ, в которых был сделан акцент на исследовании глобальной безопасности ингибиторов ксантиноксидазы, является недостаточное внимание к возможности развития других фатальных осложнений, связанных с ними, помимо кардиоваскулярных. Так, с одной стороны, частота кожных реакций при использовании фебуксостата колеблется в пределах 2,1–10,5% [27] и сопоставима с таковой при приеме аллопуринола — 2–8% [28], тем не менее для аллопуринола подобные кожные реакции нередко бывают тяжелыми, в т. ч. с развитием эпидермального некролиза, синдрома Лайелла, синдрома Стивена — Джонсона, и летальностью, достигающей, по некоторым данным, 10–30% [29–31].

Именно попытка включить подобные нежелательные исходы в качестве конечной точки наряду с сердечно-сосудистыми катастрофами была реализована в метаанализе C.-W. Liu et al. [26]. Авторы показали, что, во-первых, в отношении неблагоприятных кожных реакций в целом фебуксостат был достоверно безопаснее аллопуринола (ОШ 0,50 [95% ДИ 0,30–0,85],  $p=0,01$ ) и, что намного более важно, прием фебуксостата ассоциировался с более низким совокупным риском смерти из-за сердечно-сосудистых причин и тяжелых кожных реакций (ОШ 0,72 [95% ДИ 0,55–0,96],  $p=0,02$ ). Данный результат не зависел от длительности наблюдения и не менялся в отдельной выборке для исследований, проведенных в Азии (ОШ 0,25 [95% ДИ 0,11–0,58],  $p<0,01$ ). Важно и то, что в данный фрагмент анализа вошло исследование CARES, но в этой модели оно уже не могло повлиять на итоги анализа, который был в пользу фебуксостата.

Авторы также отмечают необъяснимо высокий процент прекращения приема препарата в исследовании CARES (56,6%), превышающий таковой в других ключевых работах (33,2% в исследовании FACT, 28,5% — в APEX и менее 20% — в других исследованиях).

Опубликованные также в 2019 г. данные другого масштабного метаанализа, выполненного C.-H. Chen et al. [32], были сходны с предыдущими. Из суммарно включенных 17 687 пациентов 12 007 получали терапию аллопуринолом и 5680 — фебуксостатом. Последний не ассоциировался с большим риском развития тяжелых ССЗ по сравнению с аллопуринолом (ОР 1,16 [95% ДИ 0,95–1,41],  $p=0,152$ ), и риск смертности от ССЗ статистически значимо не отличался у фебуксостата и аллопуринола (ОР 1,84 [95% ДИ 0,57–5,95],  $p=0,31$ ).

## Перспективы дальнейшего изучения сердечно-сосудистой безопасности фебуксостата

Если говорить об итогах отдельных исследований, обнародованных после старта или публикации результатов CARES, они также свидетельствуют в пользу сердечно-сосудистой безопасности и даже кардиопротективного эффекта фебуксостата.

M. Zhang et al. в 2018 г. были представлены данные когортного исследования, включившего 24 936 пациентов, принимавших фебуксостат, и 74 808 — аллопуринол, их средний возраст составил 76 лет [33]. В качестве первичной конечной точки были выбраны госпитализации по поводу

инфаркта миокарда или инсульта, в качестве вторичной — госпитализации по поводу инфаркта миокарда, инсульта, коронарной реваскуляризации, вновь развившейся, или прогрессирования сердечной недостаточности, смертность от всех причин. В результате было показано, что уровень заболеваемости на первичной точке составил 3,43 на 100 человеко-лет среди принимавших фебуксостат и 3,36 среди принимавших аллопуринол (ОР 1,01 [95% ДИ 0,94–1,08]). Частота достижения вторичной точки, включая смертность от всех причин, не отличалась в обеих группах, при этом отмечалось снижение риска прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов, получавших фебуксостат (ОР 0,94 [95% ДИ 0,91–0,99]).

Спустя 1 год были опубликованы результаты большого ретроспективного исследования, проведенного в Китае [34], которое включило 13 997 пациентов с подагрой, из них лишь 3607 пациентов постоянно получали терапию ингибиторами ксантиноксидазы, они и были включены в анализ (фебуксостат и аллопуринол в соотношении 1:3 соответственно). Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, таких как нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть, у пациентов, принимавших фебуксостат, был сопоставим с таковым при приеме аллопуринола (ОР 0,672 [95% ДИ 0,416–1,085],  $p=0,104$ ), более того, наблюдалась тенденция к снижению частоты госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью у пациентов, принимавших фебуксостат (ОР 0,529 [95% ДИ 0,272–1,029],  $p=0,061$ ), что также идет вразрез с результатами CARES и согласуется с результатами предыдущего исследования.

Неясно и то, какие результаты в отношении как эффективности, так и безопасности уратснижающих препаратов могут быть получены в случае строгого следования существующим официальным рекомендациям, которые включают алгоритм переключения с терапии аллопуринолом на фебуксостат в случае неэффективности или плохой переносимости первого. Вполне вероятно, что у тех, кто по тем или иным причинам будет переведен с аллопуринола на фебуксостат, развитие хронических заболеваний, включая ССЗ, болезни почек, может быть больше уже на старте приема препарата, чем у тех, у кого применение аллопуринола окажется эффективным. Отчасти ответить на этот вопрос поможет проспективное исследование, стартовавшее в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, цель которого — оценка возможности достижения целевого уровня МК сыворотки и безопасности при применении уратснижающей терапии строго в соответствии с Национальными рекомендациями по лечению подагры [35]. Особенностью исследования является применение максимальных доз как аллопуринола (до 900 мг/сут), так и фебуксостата (Азурик<sup>®</sup>) (80–120 мг/сут).

Таким образом, можно безапелляционно утверждать, что для получения окончательного ответа на вопрос, действительно ли различные ингибиторы ксантиноксидазы могут обладать разными эффектами в отношении риска развития ССЗ, должны быть проведены исследования, лишенные недостатков, которые были у исследования CARES, в т. ч. у пациентов с асимптоматической гиперурикемией, т. к. в данном случае возможно использование плацебо-контроля.

## Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию АО «ФП «Оболенское» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



РЕКЛАМА

# БОЛЬ НЕ СПРЯЧЕШЬ

## АЗУРИКС® – НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ ПОДАГРЫ



- Высокая эффективность в отношении достижения целевых уровней урикемии и устойчивая связь между снижением уровня МК\* и ликвидацией приступов артрита\*\*
- Большая эффективность фебуксостата по сравнению с аллопуринолом в снижении сывороточного уровня МК\* при более быстром достижении клинического эффекта\*\*
- Азурикс 80 мг и 120 мг, в упаковке 30 таблеток

\*МК-мочевая кислота.

\*\* М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова «Современные возможности терапии подагры»; журнал «Лечащий врач» №10, 2017г.  
Регистрационный номер ЛП-004799-130418  
Информация для медицинских и фармацевтических работников.

Pain-02-072019

alium

МНН ФЕБУКСОСТАТ

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

# Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитина сульфата

К.х.н. И.Ю. Торшин<sup>1,2</sup>, профессор А.М. Лила<sup>3</sup>, профессор О.А. Громова<sup>1,2</sup>,  
к.м.н. О.А. Лиманова<sup>2,4</sup>, М.И. Иванова<sup>1,2</sup>, академик РАН К.В. Рудаков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ ИУ РАН, Москва

<sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

<sup>3</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново

## РЕЗЮМЕ

Молекулы хондроитина сульфата (ХС), из которых синтезируются протеогликаны «гелевой» основы соединительнотканной основы тканей, важны для восстановления хряща и оказывают выраженное противовоспалительное действие. Остеоартрит (ОА) сопровождается хроническим воспалением и потому относится к заболеваниям, при которых наблюдается повышенный риск тромбообразования. Представленные в настоящей работе результаты систематического анализа экспериментальных и клинических исследований указывают на перспективы применения стандартизированных экстрактов ХС с целью достижения антикоагулянтных и антиагрегантных эффектов. Антикоагулянтные механизмы ХС осуществляются через ингибирование активации коагуляционного фактора-10, антиагрегантные — посредством активации рецептора CD44, приводящей к инактивации сигнальных каскадов NF-κB тромбоцитов. Таким образом, использование хондропротекторов на основе ХС в этой группе пациентов может рассматриваться одновременно и как средство кардиопротекции, ведь антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты стандартизированных ХС способствуют снижению тромбоземболического риска. У пациентов с ОА и коморбидными заболеваниями может наблюдаться полипрагмазия, обусловленная необходимостью назначения различных противовоспалительных, антитромботических и хондропротекторных препаратов. Во избежание возникновения нежелательных эффектов при лечении ОА у пациентов, получающих антитромботическую терапию или нестероидные противовоспалительные препараты, применение хондропротекторов на основе субстанций ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации является патогенетически обоснованным.

**Ключевые слова:** хондроитин сульфат, гепарины, системная биология, хондропротектор.

**Для цитирования:** Торшин И.Ю., Лила А.М., Громова О.А. и др. Антикоагулянтные и антиагрегантные эффекты хондроитина сульфата. РМЖ. 2020;7:44–48.

## ABSTRACT

### Anticoagulant and antiplatelet effects of chondroitin sulfate

I.Yu. Torshin<sup>1,2</sup>, A.M. Lila<sup>3</sup>, O.A. Gromova<sup>1,2</sup>, O.A. Limanova<sup>2,4</sup>, M.I. Ivanova<sup>1,2</sup>, K.V. Rudakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences, Moscow

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow

<sup>3</sup>Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

<sup>4</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo

Molecules of chondroitin sulphate (CHS), from which the gel-based proteoglycans of connective tissue are synthesized, are important for the restoration of cartilage and have a marked anti-inflammatory effect. Osteoarthritis (OA) is accompanied by chronic inflammation and, therefore, refers to diseases with an increased risk of thrombosis. Systematic analysis results of experimental and clinical studies presented in this paper indicate the prospects for the use of standardized CHS extracts to achieve anticoagulant and antiplatelet effects. Anticoagulant CHS mechanisms are implemented by inhibiting the activation of coagulation factor X, antiaggregant mechanisms — by activating the CD44 receptor, which leads to inactivation of NF-κB signalling cascades of platelets. Thus, the use of chondroprotectors based on CHS in patients with OA can be considered simultaneously as a means of cardioprophylaxis, as the anticoagulant and antiplatelet effects of standardized CHS contribute to reducing the thromboembolic risk. Polypragmasia may be observed in patients with OA and comorbid diseases, due to the need for prescription of various anti-inflammatory, antithrombotic and chondroprotective agents. The use of CHS-based chondroprotective agents with a high pharmaceutical standardization is pathogenetically substantiated to avoid adverse events in the treatment of patients with OA receiving antithrombotic therapy or NSAIDs.

**Keywords:** chondroitin sulfate, heparins, systems biology, chondroprotector.

**For citation:** Torshin I.Yu., Lila A.M., Gromova O.A. et al. Anticoagulant and antiplatelet effects of chondroitin sulfate. RMJ. 2020;7:44–48.

## ВВЕДЕНИЕ

Профилактика тромбоэмболии важна при всех заболеваниях, ассоциированных с хроническим воспалением, которое, как известно, приводит к дисфункции эндотелия и повышению риска образования тромбов. В частности, хроническое системное воспаление характерно для остео-

артрита (ОА), в терапии которого используются препараты на основе стандартизированных форм гликозаминогликанов (ГАГ) и хондроитин сульфатов (ХС).

ГАГ — сложные полисахариды, которые играют важную роль в росте, дифференцировке, морфогенезе, миграции клеток, а также оказывают определенное влия-

ние на протекание бактериальных и вирусных инфекций. Наиболее известные ГАГ — гепарин и гепарансульфаты, ХС и дерматансульфат (ДС). Известно, что ХС — эндогенные молекулы, т. е. молекулы, синтезирующиеся внутри организма. Тем не менее, доказан противовоспалительный и обезболивающий эффекты экзогенно поступающих ХС [1, 2]. Помимо терапии ОА потенциальные области применения ХС из различных источников включают терапию паразитарных и вирусных инфекций, регенеративную медицину (ХС/ДС могут стабилизировать различные ростовые факторы и характеризуются нейротрофическими свойствами) [3], противоопухолевую терапию (специфические олигосахариды в составе ХС/ДС могут тормозить пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток) [4].

Наличие у стандартизированных экстрактов ХС противовоспалительных, антикоагулянтных и антиагрегантных свойств весьма важно для снижения фармакологической нагрузки во избежание полипрагмазии. Так, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из самых часто применяемых в клинической практике, но в то же время некоторые из них могут парадоксальным образом стимулировать развитие сердечно-сосудистых осложнений. Метаанализ 87 исследований показал, что общий сердечно-сосудистый риск (включая цереброваскулярные и кардиоваскулярные события) достоверно повышался при использовании таких НПВП, как рофекоксиб (относительный риск [ОР] 1,39, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,31–1,47), диклофенак (ОР 1,34, 95% ДИ 1,26–1,42) и эторикоксиб (ОР 1,27, 95% ДИ 1,12–1,43) [5]. Метаанализ 8 исследований, суммарно включивший 14 млн пациентов, показал, что применение НПВП ассоциировано с повышением риска фибрилляции предсердий (ибупрофен — на 30%, напроксен — на 44%, диклофенак — на 37%) [6].

Риск кардиоваскулярных катастроф на фоне длительного приема НПВП повышается, если у пациентов имеются коморбидные заболевания, в т.ч. избыточная масса тела, метаболический синдром, тромбофилия, остеоартрит и др. Так, при наблюдении за когортой пациентов со спондилоартритом (n=8140) в течение нескольких лет было диагностировано 115 случаев инфаркта миокарда (1,9%), при этом прием диклофенака ассоциировался с 3-кратным повышением риска развития инфаркта миокарда (отношение шансов [ОШ], 3,32, 95% ДИ 1,57–7,03) [7]. В этой связи применение хондропротекторов на основе стандартизированных ХС у больных с коморбидными состояниями может минимизировать существующие кардиоваскулярные риски.

## Антикоагулянтные свойства ХС и влияние на них молекулярной массы и сульфатирования субстанций ХС

Одними из наиболее важных параметров качества стандартизации субстанций ХС являются диапазон молекулярной массы ХС, показатели сульфатирования цепей ХС и наличие органических и неорганических примесей к ХС. Эти параметры субстанций ХС оказывают существенное влияние на антитромботические эффекты ХС.

В зависимости от молекулярной массы и степени сульфатирования ХС по-разному воздействуют на различные показатели профиля свертывания крови. Например, экстракт ХС из хряща (68,78 кДа; хондроитин-6-сульфат — 45,3%, хондроитин-4-сульфат — 32,5%) пролонгировал активирован-

ное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) в 1,4 раза, а протромбиновое время (ПТВ) — в 3,44 раза по сравнению с контролем [8]. Смесь экстрактов ХС и ДС (23,4 кДа; 74% ХС, 26% ДС, хондроитин-6-сульфат — 8,6%, хондроитин-4-сульфат — 40,0%) продемонстрировала отчетливый антикоагулянтный эффект, продлевая АЧТВ в 2,62 раза, ПТВ — в 1,26 раза по сравнению с контролем [9].

Молекулярная масса ХС является важным фактором с точки зрения эффективности и безопасности антикоагулянтных эффектов ХС. Например, ХС и гепарансульфат в криопреципитате нормальной плазмы человека характеризовались молекулярной массой в диапазоне 12–18 кДа и проявляли антикоагулянтную активность [10]. По сравнению с препаратами гепарина с низкой молекулярной массой (эноксапарин), фукозилированный 9-сахарид ХС (молекулярная масса около 5 кДа) в концентрации  $12,9 \pm 0,83$  нМ проявлял сравнимые с гепарином эффекты в отношении увеличения АЧТВ и ингибирования *теназы* [11, 12]. Напомним, что *теназа* — комплекс факторов коагуляции F3 и F7, образующий фермент активации коагуляционного фактора F10. Фукозилированный 9-сахарид ХС также потенцировал ингибирование фактора F10 под действием антитромбина [13]. Олигосахариды ХС длиной в 9 и 12 полимерных единиц (молекулярная масса 5–7 кДа) проявляют антикоагулянтную активность посредством ингибирования *теназы*, причем без активации коагуляционного фактора FXII и агрегации тромбоцитов [14, 15].

Систематические экспериментальные исследования антикоагулянтных свойств различных ХС *in vitro* показали, что антикоагулянтная активность сохранялась при молекулярной массе ХС и олигосахаридов ХС более 3 кДа. В тоже время с повышением молекулярной массы от 17 кДа и более (до 60–90 кДа в некоторых биологически активных добавках) возможно повышение активации коагуляционного фактора XII и агрегации тромбоцитов [7]. Таким образом, ХС и фрагменты ХС с молекулярной массой в диапазоне 3–15 кДа могут быть более эффективны и безопасны как антикоагулянты — селективные ингибиторы *теназы*.

Паттерны сульфатирования цепей ХС оказывают существенное влияние на антикоагулянтные свойства ХС. При этом следует различать эффекты сульфатирования в эндогенных и экзогенных ХС. С одной стороны, снижение сульфатирования эндогенных ХС, возникающее при прогрессирующем атеросклеротическом процессе, может предрасполагать к тромбозу путем блокирования эффектов антитромбина [16]. С другой стороны, именно более высокая степень сульфатирования ХС соответствует более выраженным антитромботическим эффектам. Сравнение двух экстрактов ХС из осетровых рыб (49,2 кДа, хондроитин-4-сульфат — 37,8%, хондроитин-6-сульфат — 59,6%; 38,5 кДа, нессульфатированный ХС — 74,2%) показало, что сульфатированный ХС проявлял более выраженный антитромботический эффект, чем нессульфатированный [17].

Органические и неорганические примеси в составе экстрактов ХС требуют особого внимания, т. к. они могут индуцировать иммунные реакции [18, 19] и оказывать непредсказуемое действие в отношении свертывания крови при использовании нестандартизированных экстрактов ХС. Молекулы ХС структурно подобны гепаринам. Систематический анализ биохимических и клинических исследований позволил описать феноменологическую картину последствий применения гепарина, недостаточно очищенного от органических примесей. В частности, были обнаружены

ДС с высокой молекулярной массой и избыточно сульфатированные — т.н. «пересульфатированные» формы ХС из разных источников. Эти примеси вызывали активацию прекалликреина с образованием калликреина, активацию системы комплемента, образовывали комплексы с фактором тромбоцитов 4 (PF4), способствуя агрегации тромбоцитов. Известно, что активация системы комплемента ассоциируется с повышением уровня системного воспаления и риска артериальных тромботических событий [20]. Установлено, что вышеназванные примеси могут быть весьма устойчивы к воздействию хондроитиназ А, В и высокоактивной гепариназы 1 [21], что важно учитывать при производстве и стандартизации препаратов ХС.

Ретроспективное исследование клинически однородной когорты пациентов после кардиохирургических вмешательств позволило уточнить клинические последствия использования не очищенных гепаринов [22]. Причиной проведения цитируемого исследования было то, что в течение 2007–2008 гг. миллионам пациентов в США вводился такой гепарин. Исследование показало, что основным «загрязнителем» являлся «пересульфатированный» ХС, ассоциируемый с развитием анафилактических реакций. Отметим, что строение молекул ХС и гепарина имеет определенное сходство. Сравнение группы пациентов, подверженных воздействию загрязненного, в т.ч. «пересульфатированного» гепарина (n=220), и контрольной группы (n=918), в которую включили пациентов, перенесших хирургические вмешательства на 3 года раньше или на 2 года позже, указало на 2-кратное повышение риска неблагоприятных исходов, включая инфаркт миокарда, инсульт, пневмонию, остановку сердца и необходимость проведения гемодиализа (случай — 20,9%, контроль — 12,0%, ОШ 2,0, 95% ДИ 1,4–3,0, p<0,001) и на 1,2-кратное повышение риска более длительного пребывания в отделении интенсивной терапии (ОШ 1,2, 95% ДИ 1,0–1,4, p=0,04, дольше на 14 ч, p=0,0004) [22].

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАНДАРТИЗИРОВАННЫХ ХС ДЛЯ ЗАМЕДЛЕНИЯ РЕСТЕНОЗА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ

Механизм антитромботического эффекта хондропротекторов на основе ХС представлен на рисунке 1. Перспективным показанием для применения стандартизированных субстанций ХС является профилактика рестеноза после стентирования артерий. Одной из основных сигнальных молекул этого процесса является рецептор гиалуронана CD44, необходимый для миграции воспалительных клеток и активации пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК). В то же время рецептор CD44 является таргетным белком ХС. Взаимодействие фармацевтических субстанций ХС с рецептором CD44 способствует инактивации провоспалительного белка NF-κB и ингибированию тромбообразования, что и тормозит процесс рестеноза [23].

Рестенозные поражения периферических артерий человека характеризуются избирательными отложениями протеогликана версикана во внеклеточном матриксе (ВКМ). В исследовании T.N. Wight et al. (1997) у 30 пациентов были изучены сегменты артерий, подвергнувшихся рестенозу в течение 0,5–36 мес. после ангиопластики [24]. При гистохимическом анализе было выявлено наличие отдельных зон, обогащенных ХС-протеогликаном версиканом, бигликаном (лейцинсодержащий дерматансульфатный протеогликан), другими

протеогликанами и фибриллярным коллагеном, а ВКМ, обогащенный версиканом, содержал удлиненные и звездчатые гладкомышечные клетки.

Процессы накопления в ВКМ гиалуронана, версикана и ГМК при рестенозе сопровождаются инфильтрацией макрофагов, которая ассоциирована с увеличением толщины неоинтимы. Важно отметить, что в зоне неоинтимы окрашивание на макрофаги сочетается с окрашиванием на рецептор гиалуронана CD44 в глубине неоинтимы. A. Farb et al. (2015) при исследовании стентов коронарных артерий *post mortem* установили, что положительное окрашивание на CD44 присутствовало после рестеноза в 42 и 48% стентов, установленных в период времени от 3 до 9 мес. и от 9 до 18 мес. до смерти пациента соответственно, и в 12% стентов, установленных более чем за 18 мес. до смерти пациента (p=0,0001). Толщина неоинтимы была больше в образцах с CD44-позитивными клетками (0,68±0,31 мм) по сравнению с образцами, содержащими CD44-негативные клетки (0,45±0,29 мм; p=0,0001) [25]. Активация рецептора CD44 на поверхности активированных макрофагов повышает синтез провоспалительных цитокинов, увеличивает дальнейшую миграцию макрофагов в зону роста неоинтимы, что усиливает синтез протеогликанов, обтурирующих просвет сосуда в области стента [26].

Таким образом, воздействие на рецептор CD44 является одним из патогенетических подходов к профилактике рестеноза. В нескольких экспериментальных исследованиях была показана целесообразность применения ХС при проведении стентирования. Например, ХС в форме хондроитин-4-сульфата улучшал адгезию клеток эндотелия и их устойчивость к апоптозу, тем самым стимулируя заживление сосудов вокруг стентов [27]. Результаты коагуляционных тестов указывали на удлинение времени свертывания крови и снижение адгезии тромбоцитов на стентах, модифицированных смесями ХС-гепарин [28].

## ИНАКТИВАЦИЯ СИГНАЛЬНОГО КАСКАДА NF-κB ТРОМБОЦИТОВ ПОСРЕДСТВОМ ХС

Систематический анализ молекулярных механизмов ХС показал, что он взаимодействует с рецепторами CD44,



Рис. 1. Хондропротекторы на основе ХС и их антитромботические свойства



TLR4 и ICAM1 на поверхности различных типов клеток. Связываясь с рецептором CD44, ХС ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB. Это осуществляется за счет предотвращения деградации ингибирующей этот белок субъединицы IκB [29] и сохранения NF-κB в неактивном состоянии.

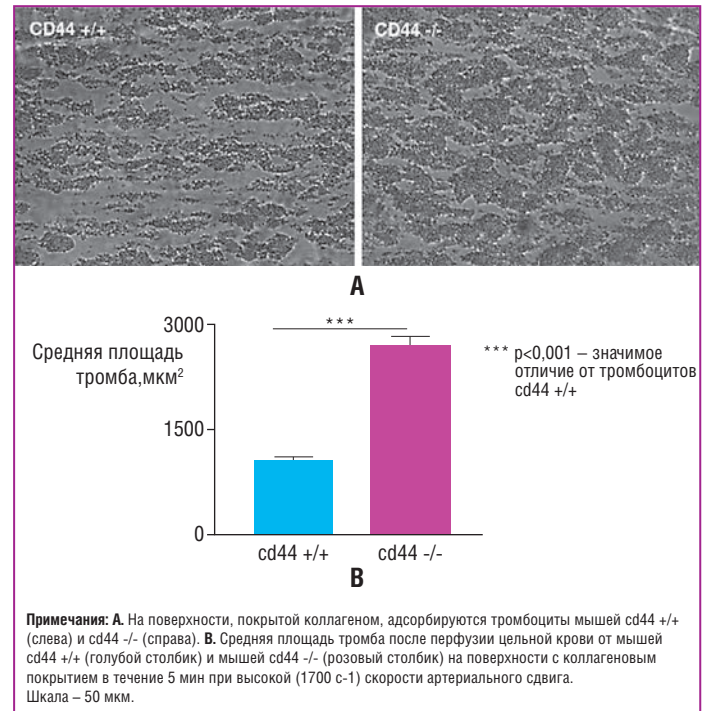
Тромбоциты экспрессируют несколько факторов транскрипции, которые обладают негеномными функциями, включая положительную и отрицательную регуляцию активации тромбоцитов. Недостаточная активность рецептора CD44 увеличивает активацию и протромботический потенциал тромбоцитов именно через сигнальный путь NF-κB. Тромбоциты от мышей с делецией гена *cd44* (-/-) сравнивали с тромбоцитами от мышей без делеции (+/+). Дегрануляция тромбоцитов, активация интегрин-α2β3 после стимуляции тромбина были значительно выше в тромбоцитах *cd44* (-/-). Адгезия тромбоцитов и образование тромбов *in vitro* в условиях высокой скорости сдвига артерий были значительно увеличены у мышей с делецией гена *cd44* (-/-) (рис. 2) [30].

В эксперименте активация NF-κB ухудшает активность антикоагулянтного протеина С (также известен как активируемый фактор свертывания XIV), что способствует усилению коагуляции крови. Блокада NF-κB снижала уровни плазменных маркеров коагуляции, ингибировала эндотелиальную экспрессию факторов свертывания III и VIII. Проведенные эксперименты показали, что сигналы NF-κB в эндотелии играют ключевую роль в коагуляции, вызванной бактериальными липополисахаридами [31].

Комплекс NF-κB/IκB регулирует активацию тромбоцитов человека. В тромбоцитах присутствует IκB-киназа (IKK), которая фосфорилирует белок IκB во время активации тромбоцитов. В сочетании с внутриклеточным потоком Ca<sup>2+</sup> это приводит к диссоциации IκB из комплекса NF-κB/IκB и его протеолизу. Белки NF-κB/IκB могут функционировать в тромбоцитах независимо от регуляции генной экспрессии [32].

Ингибиторы NF-κB нарушают процесс активации тромбоцитов. NF-κB участвует в отклике тромбоцитов, вызванном лигандами Toll-подобных рецепторов 2 и 4 [33]. Специфические ингибиторы NF-κB уменьшали связывание фибриногена с интегрином α2β3 и ограничивали распространение тромбоцитов по иммобилизованному фибриногену. Оба ингибитора нарушали агрегацию, опосредованную АДФ, адреналином, коллагеном или тромбином. Выделение тромбоксана TXB2, экспрессия P-селектина, фосфорилирование ERK и активность cPLA2, стимулируемая тромбином, были снижены в тромбоцитах, обработанных ингибиторами. Таким образом, NF-κB является одним из медиаторов тромбоцитарного ответа [34]. Блокирование активности NF-κB веществом «Bay11-7082» ингибировало агрегацию тромбоцитов через протеасомный механизм [35]. Ингибитор NF-κB «Bay11-7082» тормозил деградацию IκBα, фосфорилирование фосфолипазы Cγ2, активацию протеинкиназы C и агрегацию тромбоцитов [36].

Общезвестно, что стандартизированные ХС также ингибируют эффекты NF-κB. Поэтому описанные выше эффекты специфических ингибиторов NF-κB в отношении агрегации тромбоцитов относятся и к действию стандартизированных субстанций ХС с высокой степенью очистки от органических («пересульфатированные» формы ХС, другие ГАГ, белки) и неорганических приме-



**Рис. 2.** CD44-зависимая адгезия тромбоцитов и образование тромбов *in vitro* при высоких скоростях сдвига артерий

сей (токсические металлы – кадмий, свинец, ртуть, уран и др.). ХС экстрагируют из животных источников (различные виды рыбы, птицы, свиные хрящи, трахея быка и др.) с последующей очисткой. В результате использования разных технологий производства получают ХС не только с различной степенью очистки, но и различной молекулярной массой и разными паттернами сульфатирования полисахаридных цепей. В соответствии с приведенными выше результатами фармацевтически качественные, очищенные субстанции ХС потенциально могут обладать антикоагулянтными и антиагрегантными свойствами. В случае совместного применения стандартизированного ХС с антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота и др.) дозировка последних, возможно, может быть снижена, но это, несомненно, потребует проведения дополнительных исследований.

Фармацевтическая субстанция ХС CS-Bioactive® (Биоиберика, С.А.У, Испания), являющаяся действующим началом некоторых лекарственных препаратов ХС, отличается высокой степенью очистки (99,9% ХС без белковых примесей) и высоким содержанием моносульфатированных форм ХС (хондроитин-4-сульфата – 62,8–72,7%, хондроитин-6-сульфата – 21,3–31,5%). В составе данной субстанции практически отсутствуют «пересульфатированные» формы ХС (менее 0,5%) [29, 37].

К настоящему времени было показано, что использование препарата ХС на основе фармацевтической субстанции CS-Bioactive® у пациентов с неспецифической болью в нижней части спины и высоким кардиоваскулярным риском не оказывает негативного влияния на значения показателей плазменного звена гемостаза. Исследуемый препарат применялся в/м курсом 30 инъекций в дозах, эффективных для снижения боли (инъекции проводили через день, первые 3 инъекции – по 100 мг ХС, с 4-й по 30-ю – по 200 мг ХС). Отметим, что пациенты

и основной, и контрольной группы в равной мере получали ацетилсалициловую кислоту, а при наличии фибрилляции предсердий — пероральные антикоагулянты [38]. Безопасность исследуемого препарата ХС подтверждена в 5 клинических исследованиях, одобренных Минздравом России [39], а также более чем 10-летним опытом его клинического применения. В 5 исследованиях приняли участие суммарно 670 пациентов. При проведении этих исследований не было зафиксировано ни одного случая серьезного нежелательного явления со стороны системы кровообращения (тромбозы, кровотечения и т. п.).

Известно, что 50 лет назад при разработке первых препаратов ХС регистрировались нежелательные явления у больных с тромбофлебитом, которые были преодолены путем создания лекарственных средств с молекулярной массой менее 18 кДа. И лекарственные препараты, и биологически активные добавки к пище с высокой молекулярной массой ХС нежелательно применять при тромбофлебите, особенно в острый период. Напомним, что главной причиной венозного тромбоза (подгруппа диагнозов I80–I89 по МКБ10), является нарушение гемодинамики, недостаточность венозного кровотока вследствие атонии периферических вен, низкой активности венозных клапанов, гиподинамии. Возникновению тромбоза глубоких вен предшествует депонирование (застой) крови, и, вследствие этого, изменение ее реологических свойств. Риск венозного тромбоза увеличивается при воспалении или травме стенки вен [40].

Иная причина изменений гемостаза наблюдается при остеоартрите, атеросклерозе, рестенозе и т.д. Наряду с другими причинами отмечается значительное снижение эндогенного синтеза и пищевого поступления ХС с профилями сульфатирования 4-,6-, 4-/6- и малой молекулярной массой. В результате формируется неблагоприятный прокоагуляционный и протромботический профиль крови, изменяется функциональная активность тромбоцитов, ускоряется время образования тромбов, а скорость их деградации, напротив, замедляется. Субклиническое воспаление (low-grade inflammation) является источником ряда прокоагуляционных и протромботических факторов. В этой ситуации восполнение глюкозамина сульфата и определенных ХС, напротив, не только снижает активность локального воспаления, но и позитивно влияет на реологические свойства крови. Эти базисные данные, безусловно, нуждаются в дополнительной проверке в клинических исследованиях, изучении имеющихся и в поиске новых молекул-кандидатов ХС с наилучшими характеристиками эффективности и безопасности у пациентов с ОА с высоким риском тромбоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ОА часто диагностируются коморбидные заболевания, что повышает риск полипрагмазии, обусловленной необходимостью применения фармакологических препаратов различных групп — противовоспалительных, антигипертензивных, антитромботических, хондропротекторов и др. Результаты систематического анализа экспериментальных и клинических исследований указывают на потенциальные антикоагулянтные и антиагрегантные свойства у хондропротекторов на основе стандартизированных экстрактов ХС. Антикоагулянтные механизмы ХС реализуются через ингибирование активации коагуля-

ционного фактора F10, антиагрегантные — посредством активации рецептора CD44 с последующим ингибированием сигнальных каскадов NF-κB тромбоцитов. При этом во избежание развития нежелательных эффектов у пациентов с ОА, получающих антитромботическую терапию или НПВП, следует использовать только хондропротекторы на основе субстанций ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации.

## Источник финансирования

Работа выполнена по грантам № 18-07-00929 и № 20-07-00537 РФФИ.

## Литература

- Calamia V., Lourido L., Fernandez-Puente P. et al. Secretome analysis of chondroitin sulfate-treated chondrocytes reveals anti-angiogenic, anti-inflammatory and anti-catabolic properties. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5): R202. DOI: 10.1186/ar4040. PubMed ID: 23031212.
- Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты хондрокарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(3):88–97. [Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I. Yu. et al. Molecular effects of chondrocard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(3):88–97 (in Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>.
- Yamada S., Sugahara K. Potential therapeutic application of chondroitin sulfate/dermatan sulfate. *Curr Drug Discov Technol.* 2008;5(4):289–301. DOI: 10.2174/157016308786733564.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Систематический анализ исследований противовоспалительных эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;4(1):4–10. [Gromova O.A., Torshin I. Yu., Lila A.M. et al. Systematic analysis of studies of the antitumor effects of chondroprotectors of glucosamine sulfate and chondroitin sulfate. *Breast cancer. Medical Review.* 2019;4(1):4–10 (in Russ.)].
- Martin Arias L.H., Martin González A., Sanz Fadrique R., Vazquez E.S. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(1):55–73. DOI: 10.1002/jcph.1302.
- Chokesuwattanaskul R., Chiengthong K., Thongprayoon C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *QJM.* 2020 Feb 1;113(2):79–85. DOI: 10.1093/qjmed/hcz307. PMID: 32031227.
- Dubreuil M., Louie-Gao Q., Peloquin C.E. et al. Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1137–1142. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213089.
- Krichen F., Bougateg H., Sayari N. et al. Isolation, Purification and Structural Characteristics of Chondroitin Sulfate from Smooth hound Cartilage: In vitro Anticoagulant and Antiproliferative Properties. *Carbohydr Polym.* 2018;197:451–459. DOI: 10.1016/j.carbpol.2018.06.040.
- Bougateg H., Krichen F., Capitani F. et al. Purification, compositional analysis, and anticoagulant capacity of chondroitin sulfate/dermatan sulfate from bone of corb (Sciaenidae). *Int J Biol Macromol.* 2019;134:405–412. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.036.
- Cecchi F., Pacini S., Gulisano M. et al. Heparin/heparan sulfate anticoagulant glycosaminoglycans in human plasma of healthy donors: preliminary study on a small group of recruits. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19(5):349–354. DOI: 10.1097/MBC.0b013e3282ef9a0e.
- Zhang X., Liu H., Lin L. et al. Synthesis of Fucosylated Chondroitin Sulfate Nonasaccharide as a Novel Anticoagulant Targeting Intrinsic Factor Xase Complex. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2018;57(39):12880–12885. DOI: 10.1002/anie.201807546.
- Zhang X., Yao W., Xu X. et al. Synthesis of Fucosylated Chondroitin Sulfate Glycoclusters: A Robust Route to New Anticoagulant Agents. *Chemistry.* 2018;24(7):1694–1700. DOI: 10.1002/chem.201705177.
- Ustyuzhanina N.E., Bilan M.I., Dmitrenok A.S. et al. A highly regular fucosylated chondroitin sulfate from the sea cucumber *Massinium magnum*: Structure and effects on coagulation. *Carbohydr Polym.* 2017;167:20–26. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.02.101.
- Guan R., Peng Y., Zhou L. et al. Precise Structure and Anticoagulant Activity of Fucosylated Glycosaminoglycan from *Apostichopus japonicus*: Analysis of Its Depolymerized Fragments. *Mar Drugs.* 2019;17(4): pii: mdr17040195. DOI: 10.3390/md17040195.
- Yan L., Li J., Wang D. et al. Molecular size is important for the safety and selective inhibition of intrinsic factor Xase for fucosylated chondroitin sulfate. *Carbohydr Polym.* 2017;178:180–189. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.09.034.
- McGee M., Wagner W.D. Chondroitin sulfate anticoagulant activity is linked to water transfer: relevance to proteoglycan structure in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(10):1921–1927. DOI: 10.1161/01.ATV.0000090673.96120.67.
- Gui M., Song J., Zhang L. et al. Chemical characteristics and antithrombotic effect of chondroitin sulfates from sturgeon skull and sturgeon backbone. *Carbohydr Polym.* 2015;123:454–460. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.01.046.
- Yarema N.M. ω-3 polyunsaturated fatty acids use for optimization of children in inflammatory joints diseases treatment. *Vopr Pitan.* 2017;86(2):84–90. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00037.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

**Ж**урнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунков на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации  
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации



## I национальный конгресс с международным участием СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14 – 15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации  
и Департамента здравоохранения города Москвы

**ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ  
И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ  
ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования  
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО ([www.sovetnmo.ru](http://www.sovetnmo.ru))

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. метро: Смоленская, Краснопресненская, Баррикадная.

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru),  
по телефону: +7 (499) 728-06-38, электронной почте [info@eecmedical.ru](mailto:info@eecmedical.ru)

НОВИНКА  
NEW!

# КОЛЛАГЕН ДЛЯ СУСТАВОВ



## НЕДЕНАТУРИРОВАННЫЙ КОЛЛАГЕН II ТИПА

ДОКАЗАНО ПРЕИМУЩЕСТВО  
ПЕРЕД ГЛЮКОЗАМИНОМ  
И ХОНДРОИТИНОМ<sup>1</sup>

СПОСОБСТВУЕТ:

- увеличению гибкости суставов<sup>1</sup>
- сохранению двигательной функции суставов

УПАКОВКА РАССЧИТАНА  
НА 2 МЕСЯЦА НЕПРЕРЫВНОГО  
ПРИЕМА



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

<sup>1</sup> Lugo JP et al., "Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study," Nutrition Journal, vol. 15, no. 1 (January 2016): 15: 14

UC-II® и логотип являются товарными знаками компании Lonza или ее дочерних предприятий.

Pain-03-092019

alium

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ