

РЕВМАТОЛОГИЯ

ОСТЕОАРТРИТ

Нюансы базисной терапии остеоартрита при ведении коморбидных пациентов: о важности сохранения не только здоровья суставов

ПОДАГРА

N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида как потенциальный маркер оценки тяжести течения подагры. Достижение целевых показателей мочевой кислоты в крови не миф, а реальность

ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ

Множественный небактериальный остеомиелит: диагноз исключения. Синдром Гудпасчера: фульминантный гломерулонефрит в сочетании с геморрагическим альвеолитом, резистентные к синхронной интенсивной иммуносупрессивной терапии



Фебуксостат-С3

Средство для лечения подагры

НОВИНКА!
УЖЕ В ПРОДАЖЕ!



Форма выпуска:
80 мг № 30

Скажи
ПОДАГРЕ: «**НЕТ!**»



- ДОСТУПНАЯ ЦЕНА
- **Сильный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы**
- **Способствует снижению концентрации мочевой кислоты в плазме крови**
- **Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести**

Реклама

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.

26 ЛЕТ

Северная
ЗВЕЗДА
Нам доверяют!

PMЖ

№ 6, 2022

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

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

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

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 323658

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 несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная 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 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

28.11.2022

Главный редактор номера — член-корреспондент РАН А.М. Лила

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Интерферон-α и особенности системной красной волчанки у пациентов с ювенильным и взрослым началом заболевания**
Д.Б. Алиев, И.З. Гайдукова 3
- Коморбидность костно-мышечных заболеваний у пациентов старших возрастных групп**
Н.О. Ховасова, А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, В.И. Рузанова 7
- Уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как новый маркер оценки тяжести течения подагры**
Е.В. Щемелева, Е.А. Скородумова, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина 12
- Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели»**
М.С. Елисеев, М.Н. Чикина, О.В. Желябина 17
- Возможности хондропротективной терапии остеоартрита в аспекте сохранения функции почек**
Л.Н. Елисеева, С.В. Карташова, О.И. Ждамарова,
Н.Ю. Тихомирова, А.Ю. Бледнова 24
- Анализ нежелательных явлений при использовании генно-инженерных биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов у пациентов с ревматоидным артритом**
Е.Н. Кольцова, Г.В. Лукина, Е.И. Шмидт,
К.А. Лыткина, Е.В. Жилиев 30

ОБЗОРЫ

- Гиперинтерферонемия при ревматических заболеваниях как фактор защиты против вирусных инфекций**
В.В. Вахлевский, В.В. Тыренко, И.С. Свинцицкая 36
- Суставной синдром в клинической практике**
Р.Р. Ахунова, Г.Р. Ахунова 42
- Остеоартрит: нюансы базисной терапии**
А.А. Клименко, А.А. Кондрашов 46
- Вклад микроэлементов и витамина С в комбинацию глюкозамина и хондроитина для обеспечения здоровья суставов при остеоартрите**
И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, А.А. Коваленко, А.В. Аболешина 52
- Множественный небактериальный остеомиелит: болезнь, о которой мы мало знаем**
В.И. Мазуров, И.З. Гайдукова, Е.П. Филоненко 57

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Опыт применения Фебуксостата-СЗ у коморбидного пациента с подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском**
М.М. Топорков, А.В. Кольцов, И.С. Свинцицкая, В.В. Тыренко 62
- Оценка динамики уровня D-димера и С-реактивного белка у пациентов с остеоартритом, перенесших COVID-19, на фоне терапии парентеральной формой хондроитина сульфата**
Л.В. Васильева, Е.Ф. Евстратова, Е.П. Карпужина, О.А. Шавловская 66
- Остеонекроз головки бедренной кости, индуцированный новой коронавирусной инфекцией**
И.Б. Башкова, И.В. Мадянов, А.С. Михайлов 71
- Синдром Гудпасчера (клиническое наблюдение)**
И.М. Патрикеева, Ю.А. Лушпаева, А.Ю. Евенко,
Т.Ю. Малышева, А.Г. Биченова 75

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 СамГМУ Минздрава России, Самара

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 А.М., д.м.н., профессор, зав. каф. психотерапии и наркологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

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

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

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

Максимов М.Л., д.м.н., профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО РМАНПО Минздрава России, 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 «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАУ 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

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

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

Чурюкина Э.В., к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №2 ФГАУ 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 «НМИЦ ПН 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 ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Галимова Е.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАУ 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 ЮУГМУ 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 «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

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

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Строкова Т.В., д.м.н., профессор РАН, зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «МНПЦДК 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 ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

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

Интерферон- α и особенности системной красной волчанки у пациентов с ювенильным и взрослым началом заболевания

Д.Б. Алиев¹, профессор И.З. Гайдукова^{1,2}

¹СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение: системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным структурам ядра клеток с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Одну из важных ролей в патогенезе СКВ играют интерфероны (ИФН) I типа (ИФН- α и ИФН- β), значение которых при различных клинических субтипах СКВ уточняется.

Цель исследования: оценить уровень ИФН- α и его взаимосвязи с клинико-иммунологическими особенностями СКВ у взрослых пациентов с дебютом заболевания в ювенильном возрасте (ювенильная СКВ (юСКВ)) и взрослом возрасте (взрослая СКВ (вСКВ)).

Материал и методы: исследование носило неинтервенционный характер — исследователи не изменяли лечение, назначенное пациентам лечащим врачом. В исследование включили 51 (57%) пациента с юСКВ и 32 (43%) пациента с вСКВ. Активность заболевания оценивали на момент осмотра с помощью расчета индекса SLEDAI-2K. Для характеристики течения и исходов СКВ использовался индекс тяжести и повреждения SLICC/ACR DI. Определение уровня сывороточного ИФН- α проводилось методом иммуноферментного анализа.

Результаты исследования: уровень сывороточного ИФН- α был выше при вСКВ, чем при юСКВ: $16,19 \pm 16,4$ пг/мл против $7,83 \pm 7,93$ пг/мл соответственно ($p=0,0006$). У пациентов с уровнем ИФН- $\alpha \geq 20$ пг/мл достоверно позже дебютировала СКВ в сравнении с пациентами с нормальными показателями ИФН- α : в $26,5 \pm 9,1$ года и $19,9 \pm 10,73$ года соответственно ($p=0,02$). При юСКВ, несмотря на более низкие уровни ИФН- α , было большее количество обострений, чаще назначалась небиологическая иммуносупрессивная терапия, чем при вСКВ (88% против 67,5%, $p=0,01$) и генно-инженерная биологическая терапия ритуксимабом (21,6% против 2,6%, $p=0,01$). У пациентов с вСКВ на фоне повышенного уровня ИФН- α отмечены тяжелые обострения, которые требовали больших доз глюкокортикостероидов (ГКС), и более частая встречаемость панникулита.

Выводы: у пациентов с вСКВ уровень ИФН- α выше, чем у пациентов с юСКВ. Повышенный уровень ИФН- α ассоциируется с поздним дебютом СКВ и большей встречаемостью панникулита. При лечении бионаивных активных пациентов с вСКВ высокий уровень ИФН- α ассоциируется с повышением потребности в ГКС при каждом из обострений, но не с увеличением числа обострений болезни.

Ключевые слова: ювенильная системная красная волчанка, системная красная волчанка, интерферон, СКВ, панникулит, генно-инженерная биологическая терапия.

Для цитирования: Алиев Д.Б., Гайдукова И.З. Интерферон- α и особенности системной красной волчанки у пациентов с ювенильным и взрослым началом заболевания. РМЖ. 2022;6:3–6.

ABSTRACT

Interferon- α and patterns of systemic lupus erythematosus in patients with juvenile and adult disease onset

D.B. Aliyev¹, I.Z. Gaydukova^{1,2}

¹Clinical Rheumatological Hospital No. 25, St. Petersburg

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Background: systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic systemic autoimmune disease of unknown etiology, characterized by hyperproduction of organ-specific autoantibodies to various structures of the cell nucleus with the development of inflammation-mediated immune cell alterations to tissues and internal organs. Interferon (IFN) plays an important role in the pathogenesis of SLE (IFN- α and IFN- β), the significance of which is being clarified in various clinical subtypes of SLE.

Aim: to assess the level of IFN- α and its association with the clinical and immunological patterns of SLE in adult patients with the disease onset in juvenile age (juvenile SLE, jSLE) and adulthood (adult SLE, aSLE).

Patients and Methods: the study was defined as non-interventional — the researchers did not change the treatment prescribed to patients by the attending physician. The study included 51 (57%) patients with jSLE and 32 (43%) patients with aSLE. The disease activity was assessed at the time of examination by calculating the SLEDAI-2K. The SLICC/ACR DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) was used to characterize the course and outcomes of SLE. Determination of the serum IFN- α level was carried out by enzyme immunoassay.

Results: the serum IFN- α level was higher in aSLE versus the value of jSLE: 16.19 ± 16.4 pg/mL and 7.83 ± 7.93 pg/mL, respectively ($p=0.0006$). In patients with IFN- $\alpha \geq 20$ pg/mL, SLE debuted significantly later in comparison with patients with normal IFN- α values: at 26.5 ± 9.1 years and 19.9 ± 10.73 years, respectively, $p=0.02$. Despite lower IFN- α level in jSLE, there were more exacerbations, as well as more non-biologic immunosuppressive therapy was prescribed (88% vs. 67.5%, $p=0.01$) and genetic-engineering biological therapy with rituximab (21.6% vs 2.6%, $p=0.01$) than in aSLE. There were severe exacerbations, which required high doses of glucocorticosteroids (GCS), and a more recurrent occurrence of panniculitis in patients with aSLE during an increased IFN- α level.

Conclusions: the IFN- α level in patients with aSLE exceeded the IFN- α level in patients with jSLE. An increased IFN- α level was associated with a late onset of SLE and a greater incidence of panniculitis. In the treatment of bio-naive active patients with aSLE onset, a high IFN- α level was associated with an increased need for GCS in each of the exacerbations, but not with an increase in the number of disease exacerbations.

Keywords: juvenile systemic lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, interferon, SLE, panniculitis, genetic-engineering biological therapy.

For citation: Aliyev D.B., Gaydukova I.Z. Interferon- α and patterns of systemic lupus erythematosus in patients with juvenile and adult disease onset. *RMJ*. 2022;6:3–6.

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным структурам ядра клеток с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1]. Одну из важных ролей в патогенезе СКВ играют интерфероны (ИФН) I типа (ИФН- α и ИФН- β) [2]. По данным ряда исследователей, высокий уровень ИФН- α взаимосвязан с наличием анти-SSA и анти-RNP антител [3], а повышение его уровня чаще наблюдается при наличии отягощенной наследственности по СКВ [4], в то время как взаимосвязей уровней ИФН- α с активностью заболевания ранее не выявлено [5, 6].

Известно, что около 80% случаев дебюта СКВ приходится на возраст после 18 лет, не более 20% случаев — до 18 лет. По данным сравнительных исследований, у пациентов с ювенильной (юСКВ) в сравнении с пациентами со взрослой СКВ (вСКВ) заболевание протекает с более распространенным поражением жизненно важных органов (почки, сердце, центральная нервная система), высокой активностью и требует проведения более агрессивной терапии, что приводит к «накоплению» повреждения органов и тканей [7–9]. У пациентов с юСКВ чаще наблюдались поражение сердца, серозиты, поражение почек с исходом в терминальную стадию почечной недостаточности, неврологические проявления, поражение желудочно-кишечного тракта, сосудистые проявления, вторичный сухой синдром, поражение глаз, аваскулярный некроз, гематологические проявления, а также активность заболевания. Индекс повреждения SLICC DI был статистически значимо выше у пациентов с юСКВ ($p < 0,05$ для всех) [8].

На сегодняшний день неизвестно, какова роль ИФН- α при дебюте СКВ в юном или взрослом возрасте. С учетом описанных в литературе различий юСКВ и вСКВ уточнение роли ИФН- α при разных субтипах возрастного дебюта СКВ представляется важным для клинической практики, особенно в свете появления антиинтерфероновых препаратов, таких как анифролумаб.

Цель исследования: оценить уровень ИФН- α и его взаимосвязи с клинико-иммунологическими особенностями СКВ у взрослых пациентов с юСКВ и вСКВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе СПб ГБУЗ «КРБ № 25» г. Санкт-Петербурга. Исследование носило неинтервенционный характер — исследователи не изменяли лечение, назначенное пациентам лечащим врачом.

Критериями не включения в исследование были: согласие пациента участвовать в исследовании, возраст моложе 18 лет, отсутствие свободы волеизъявления пациента, неспособность пациента понимать задачи и цели исследования, беременность, активные аутоиммунные заболе-

вания (кроме СКВ), активные инфекции или хронические инфекции (ВИЧ, гепатит В или С), опухоли, гемобласты и лимфопролиферативные заболевания, другие состояния, которые, по мнению исследователя, могли оказать самостоятельное влияние на полученные результаты.

Суммарно в исследование были включены 89 пациентов с диагнозом СКВ, установленным согласно критериям SLICC (2012) / EULAR (2019). На момент включения в исследование возраст всех пациентов составил 18 и более лет.

Пациенты были разделены на группы согласно возрасту дебюта клинических проявлений СКВ: 51 (57%) пациент с дебютом клинических проявлений СКВ в возрасте до 18 лет составил группу юСКВ, 32 (43%) пациента с дебютом СКВ в 18 лет и старше были включены в группу вСКВ.

Активность заболевания оценивали на момент осмотра с помощью расчета индекса SLEDAI-2K [10]. Для характеристики течения и исходов СКВ использовался индекс тяжести и повреждения SLICC/ACR DI [11].

Определение уровня сывороточного ИФН- α проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате Hitachi с применением реактивов «Биотех» в соответствии с рекомендованной производителем методикой. Чувствительность метода составила не менее 20 пг/мл.

От всех пациентов было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании. Все полученные в ходе исследования данные пациентов были обезличены и не позволяли идентифицировать отдельного пациента как личность. Исследование было проведено с соблюдением положения о врачебной тайне и действующего на момент исследования федерального закона об охране персональных данных. Исследование было одобрено комитетом по этике ГБУЗ СПб «КРБ № 25».

Статистический анализ проводили с использованием пакета программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoftInc, США). В случае нормального распределения признака его описывали как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) и применяли параметрические критерии. Различия и взаимосвязи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Различия пациентов сравниваемых возрастных групп по возрасту дебюта и дате постановки диагноза закономерны и составляют суть проводимой работы.

Уровень сывороточного ИФН- α был выше у пациентов с вСКВ, чем у пациентов с юСКВ: $16,19 \pm 16,4$ пг/мл против $7,83 \pm 7,93$ пг/мл соответственно ($p = 0,0006$). У пациентов с повышенным уровнем сывороточного ИФН- α (≥ 20 пг/мл) СКВ дебютировала достоверно позже в сравнении с пациентами с нормальными показателями ИФН- α (< 20 пг/мл): в $26,5 \pm 9,1$ года против $19,9 \pm 10,73$ года ($p = 0,02$).

Таблица 1. Демографические особенности, индексы активности и повреждения и количество обострений у пациентов с ювенильным и взрослым дебютами СКВ

Показатель	Все пациенты (n=89)	юСКВ (n=51)	вСКВ (n=38)	p для различий юСКВ и вСКВ
Женщины, n (%)	83 (93)	48 (84)	35 (92)	≥0,05
Возраст (M±SD), годы	34,8±8,31	31,5±8,23	39,2±6,15	0,00001
Возраст дебюта первых клинических симптомов (M±SD), годы	21,1±10,72	12,98±4,04	32,02±6,16	0,00001
Длительность заболевания (M±SD), годы	6,14±6,71	7,33±7,34	4,55±5,45	0,02
Индекс массы тела, кг/м ²	24,5±6,21	23,1±5,11	26,4±7,07	0,005
SLEDAI-2K (M±SD), у. е.	5,22±3,75	5,6±3,7	4,71±3,81	≥0,05
Число пациентов в ремиссии или с низкой активностью СКВ (SLEDAI-2K 0–5 у. е.), n (%)	45 (50,5)	24 (47)	21 (55)	≥0,05
Число пациентов с умеренной или высокой активностью СКВ (SLEDAI-2K 6–19 у. е.), n (%)	44 (49,5)	27 (53)	17 (45)	≥0,05
Количество обострений (M±SD), n	3,3±2,41	4±2,63	2,47±1,75	0,001
SLICC/ACR DI (M±SD), у. е.	1,22±1,3	1,29±1,46	1,1±1,06	≥0,05
Число лиц с индексом повреждения SLICC/ACR DI 0 (нет повреждения), n (%)	28 (31)	15 (29)	13 (34)	≥0,05
Число лиц с индексом повреждения SLICC/ACR DI >1, n (%)	61 (69)	36 (71)	25 (66)	≥0,05

При анализе поражения отдельных органов и систем и лабораторных данных мы установили, что поражение подкожно-жировой клетчатки в варианте панникулита при повышенном уровне ИФН-α встречалось у 6 (10,52%) пациентов, тогда как у пациентов с нормальным уровнем ИФН-α таких симптомов заболевания не отмечалось вообще (p=0,002), других различий между органами поражениями пациентов с юСКВ и вСКВ при разном уровне ИФН-α не установили (p≥0,05 для всех вариантов органных поражений и уровня ИФН-α).

При анализе особенностей лечения взрослых пациентов с СКВ выявлено, что пациенты с юСКВ существенно чаще во взрослом возрасте получали лечение небиологическими и биологическими иммуносупрессивными препаратами при сопоставимой частоте применения глюкокортикостероидов (ГКС) и 4-аминоинолиновых препаратов, таких как гидроксихлорохин (табл. 2).

С учетом возможного влияния ГИБП на изучаемые нами процессы мы проанализировали уровни ИФН-α и особенности лечения у пациентов с разным возрастом дебюта СКВ, не достигших низкой активности или ремиссии заболевания и не получавших ГИБТ (табл. 3).

Пациенты с различным возрастом дебюта СКВ отличались по индексу массы тела (ИМТ) — в группе пациентов с юСКВ ИМТ был достоверно ниже, чем у пациентов с дебютом заболевания после 18 лет (23,1±5,11 кг/м² против 26,4±7,07 кг/м² соответственно, p≤0,001), что при прочих сопоставимых данных может объясняться высокой долей ГКС у взрослых пациентов на фоне обострений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы роль ИФН-α в клиническом течении СКВ неоднозначна. Так, в ранее выполненных исследованиях не установлено взаимосвязи между уровнем ИФН-α и активностью СКВ. Более того, в исследованиях Н. Enocsson et al. [6]. и А. Fayed et al. [13]

Таблица 2. Доли пациентов с разным возрастным дебютом СКВ, получавших различное медикаментозное лечение, n (%)

Лечение	юСКВ (n=51)	вСКВ (n=38)	p
ГКС	49 (96)	37 (97)	0,77
Гидроксихлорохин	45 (88)	37 (97)	0,11
Препараты небиологической иммуносупрессивной терапии	45 (88)	25 (67,5)	0,01
Циклофосфамид	20 (39)	17 (44,7)	0,60
Метотрексат	2 (4)	1 (2,6)	0,74*
Мофетил микофенолат	8 (15,6)	2 (5,2)	0,12*
Азатиоприн	15 (29)	5 (13,2)	0,07*
Ритуксимаб	11 (21,5)	1 (2,6)	0,01*
Белимумаб	5 (9,8)	0 (0)	0,068*

Примечание. При проведении сравнительного анализа по возрасту, полу, массе тела группы приведены в соответствие. * — применялся точный критерий Фишера.

показана обратная взаимосвязь между уровнем ИФН-α и активностью заболевания. В то же время в ряде работ у пациентов с высоким уровнем сывороточного ИФН-α обнаружена прямая связь между наследственностью по аутоиммунным заболеваниям, уровнем анти-SSB, анти-Sm антителам, позитивностью по анти-RNP/Sm и анти-RibP антителам и ИФН, что расценено авторами как признак повышения риска поражения жизненно важных органов, так как позитивность по анти-RibP антителам связана с риском поражения центральной нервной системы, а наличие анти-SSB антител — с высоким риском осложнений беременности в виде поперечной блокады сердца плода [14, 15]. Таким образом, не исключено, что повышение уровня ИФН-α в большей степени ассоциируется с прямым аутоиммунным повреждением органов

Таблица 3. Уровень ИФН- α и лечение ГКС у пациентов с активной СКВ, дебютировавшей в различном возрасте

Показатель	юСКВ (n=44)		вСКВ (n=37)	
	SLEDAI<5 (n=17)	SLEDAI \geq 5 (n=27)	SLEDAI<5 (n=20)	SLEDAI \geq 5 (n=17)
Уровень ИФН- α , (M \pm SD), пг/мл	9,11 \pm 10,33	7,91 \pm 7,11	21,77 \pm 20,44*	10,32 \pm 6,48*
Средняя суточная доза ГКС в преднизолоновом эквиваленте (M \pm SD), мг/сут	8,16 \pm 5,46	14,8 \pm 7,13	9,06 \pm 4,38	26,2 \pm 15,93*

Примечание. * $p < 0,05$ для различий между показателями у пациентов с юСКВ и вСКВ.

и тканей, чем с активностью СКВ, определяемой согласно общепринятым индексам оценки.

В ходе настоящего исследования мы также не наблюдали взаимосвязи между активностью СКВ (по индексу SLEDAI-2K) и уровнем ИФН- α . Более того, пациенты с юСКВ во взрослом возрасте демонстрировали более низкие уровни ИФН- α при большем числе обострений, требующих меньших доз ГКС, чем пациенты со взрослым дебютом и высоким уровнем ИФН- α . Полученные результаты не противоречат данным Enocsson et al. [6]. и A. Fayed et al. [13], показавших обратную взаимосвязь уровня ИФН- α и активности СКВ.

Представляется важным тот факт, что уровень ИФН- α у пациентов с вСКВ был существенно выше, чем его уровень у пациентов с юСКВ. Согласно нашим данным, клиническое значение указанного повышения ИФН- α заключается в том, что не достигшие низкой активности бионаивные пациенты с вСКВ при наличии повышенных уровней ИФН- α требуют назначения практически вдвое больших доз ГКС, чем сопоставимые по активности пациенты с юСКВ и низким уровнем ИФН- α . Более того, нами обнаружено, что пациенты с высокими уровнями ИФН- α имеют более поздний вариант дебюта СКВ и чаще демонстрируют такое клиническое проявление, как паникулит. Создается впечатление, что вСКВ часто имеет «интерфероновый» механизм развития, который обеспечивает наличие тяжелых гормонорезистентных обострений у пациентов при одновременном уменьшении их частоты по сравнению с «низкоинтерфероновыми» ювенильными формами дебюта. Более того, по всей видимости, роль интерферонового механизма в поддержании активности СКВ увеличивается по мере увеличения возраста дебюта заболевания. Чем позже начинается аутоиммунная агрессия, тем большее значение при ней играет интерфероновый механизм.

На основании полученных нами данных можно предположить, что при СКВ нет прямой взаимосвязи между числом обострений и их тяжестью. Это предположение косвенно подтверждают данные H.M Walters et al. [12]. В исследовании, включавшем 69 детей, из которых 62 имели наследственную отягощенность по аутоиммунным заболеваниям, авторы не установили взаимосвязи между активностью болезни, отягощенной наследственностью и числом обострений. В то же время в других работах показано, что вне зависимости от возраста дебюта пациенты с отягощенной наследственностью по иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям и пациенты с вСКВ, позитивные по RNP-антителам, чаще получали терапию ритуксимабом, что говорит о более тяжелом течении заболевания.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что высокие уровни ИФН- α чаще встречаются при вСКВ, определяя не только более позднее начало болезни и большую частоту паникулита, но и большую по-

требность в ГКС для купирования высокой и умеренной активности болезни у активных бионаивных пациентов, но не увеличение числа обострений болезни. Таким образом, не исключено, что взрослые пациенты с СКВ в большей степени, чем лица с юСКВ, будут нуждаться в лечении ингибиторами ИФН, являющимися причиной тяжелых обострений в указанной когорте [16].

Выводы

1. У пациентов с вСКВ уровень ИФН- α выше, чему у пациентов с юСКВ.
2. Повышенный уровень ИФН- α ассоциируется с поздним дебютом СКВ и большей встречаемостью паникулита.
3. При лечении бионаивных активных пациентов со взрослым дебютом СКВ высокий уровень ИФН- α ассоциируется с повышением потребности в ГКС при каждом из обострений, но не с увеличением числа обострений болезни.

Литература

1. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. Под ред. Мазурова В.И. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Е-нот; 2021. [Clinical rheumatology. Guide for doctors. Mazurov V.I., ed. 3rd ed., revised. M.: E-noto; 2021 (in Russ.).]
2. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):452–461. [Nasonov E.L., Avdeeva A.S. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):452–461 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2019-452-461.]
3. Weckerle C.E., Franek B.S., Kelly J.A. et al. Network analysis of associations between serum interferon- α activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2011;63(4):1044–1053. DOI: 10.1002/art.30187.
4. Niewold T.B., Hua J., Lehman T.J. et al. High serum IFN- α activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. Genes Immun. 2007;8(6):492–502. DOI: 10.1038/sj.gene.6364408.
5. Petri M., Singh S., Tesfayone H. et al. Longitudinal expression of type I interferon responsive genes in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2009;18(11):980–989. DOI: 10.1177/0961203309105529.
6. Enocsson H., Wetterö J., Eloranta M.L. et al. Comparison of Surrogate Markers of the Type I Interferon Response and Their Ability to Mirror Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. Front Immunol. 2021;12:688753. DOI: 10.3389/fimmu.2021.688753.
7. Gamal S.M., Fouad N., Yosry N. et al. Disease characteristics in patients with juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: A multi-center comparative study. Arch Rheumatol. 2021;37(2):280–287. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2022.8888.
8. Lim L.S.H., Pullenayegum E., Feldman B.M. et al. From Childhood to Adulthood: Disease Activity Trajectories in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(5):750–757. DOI: 10.1002/acr.23319.
9. Torrente-Segarra V., Salman Monte T.C., Rúa-Figueroa I.L. et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). Clin Exp Rheumatol. 2017;35(6):1047–1055. PMID: 28628467.
10. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol. 2002;29(2):288–291. PMID: 11838846.
11. Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C. et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996;39(3):363–369. DOI: 10.1002/art.1780390303.

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

Коморбидность костно-мышечных заболеваний у пациентов старших возрастных групп

К.м.н. Н.О. Ховасова, профессор А.В. Наумов, профессор О.Н. Ткачева, В.И. Рузанова

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: коморбидность — это наличие двух и более хронических заболеваний у одного пациента. В пожилом возрасте в структуре коморбидности важное место отводится гериатрическим синдромам. Одной из распространенных моделей коморбидности является коморбидность костно-мышечных заболеваний.

Цель исследования: оценить распространенность, структуру гериатрических синдромов у пациентов с костно-мышечной коморбидностью.

Материал и методы: в исследование включено 1003 пациента (возраст $77,6 \pm 8,2$ года, 79,9% — женщины), находившихся на стационарном лечении в гериатрическом отделении. Все пациенты имели хронические заболевания, индекс коморбидности Чарльсона составил $5,82 \pm 1,8$ балла. У всех пациентов проведен сбор жалоб, анамнеза, общетерапевтический осмотр, оценено наличие возраст-ассоциированных заболеваний костно-мышечной системы (КМС), проведена комплексная гериатрическая оценка (КГО). Для оценки влияния падений на гериатрический статус пациентов с костно-мышечными заболеваниями были выделены пациенты с остеоартритом (ОА) и в зависимости от падений разделены на 2 группы: 1-я группа — с падениями ($n=350$), 2-я группа — без падений ($n=347$).

Результаты исследования: 823 (82,1%) пациента имели заболевания КМС. У 77 (9,4%) пациентов диагностировано одно заболевание КМС, у 460 (55,9%) — сочетание двух заболеваний, 286 (34,7%) — трех и более. У всех пациентов диагностированы гериатрические синдромы, самыми распространенными среди них были нарушения равновесия (71,1%), зависимость в повседневной жизни (59,9%), полипрагмазия (50,9%), нарушения сна (50,1%), дефицит зрения (48,6%), страх падений (48,2%), старческая астения (48,1%) и падения (46,9%). КГО показала, что у пациентов с ОА и падениями результаты тандемных тестов, скорости ходьбы, кистевой динамометрии у женщин, теста 5 подъемов со стула, теста «Встань и иди», алгоритма FRAX, шкалы MMSE были достоверно хуже, чем у пациентов с ОА и без падений.

Заключение: Коморбидность у пожилых пациентов — гетерогенное состояние, включающее хронические заболевания и гериатрические синдромы. Один из распространенных видов коморбидности у лиц пожилого возраста — это костно-мышечная коморбидность. Падения — значимый фактор ухудшения мобильности у пациентов с ОА.

Ключевые слова: коморбидность, заболевания костно-мышечной системы, остеоартрит, гериатрический синдром, падения, комплексная гериатрическая оценка.

Для цитирования: Ховасова Н.О., Наумов А.В., Ткачева О.Н., Рузанова В.И. Коморбидность костно-мышечных заболеваний у пациентов старших возрастных групп. РМЖ. 2022;6:7–11.

ABSTRACT

Comorbidity of musculoskeletal disorders in patients of elderly groups

N.O. Khovasova, A.V. Naumov, O.N. Tkacheva, V.I. Ruzanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Background: comorbidity is the presence of two or more chronic diseases in one patient. In senile age, geriatric syndromes play an important role in the comorbidity structure. One of the common comorbidity models are the musculoskeletal disorders.

Aim: to assess the prevalence and structure of geriatric syndromes in patients with musculoskeletal comorbidity.

Patients and Methods: the study included 1003 patients (age 77.6 ± 8.2 years, 79.9% female patients) who were hospitalized in the geriatric department. All patients had chronic diseases, the Charlson Comorbidity Index was 5.82 ± 1.8 points. The complaints, anamnesis and general examination data from all patients were collected, as well as the presence of age-related diseases of the musculoskeletal system (MSS) and a comprehensive geriatric assessment (CGA) were evaluated. To assess the effect of falls on the geriatric state of patients with musculoskeletal disorders, the patients with osteoarthritis (OA) were isolated and divided into 2 groups depending on the falls: group 1 — with falls ($n=350$), group 2 — without falls ($n=347$).

Results: 823 (82.1%) patients had musculoskeletal disorders. 77 (9.4%) of patients were diagnosed with one musculoskeletal disorder, 460 (55.9%) — with a combination of two disorders, 286 (34.7%) — with three or more. All patients were diagnosed with geriatric syndromes: the most common among them were balance disorders (71.1%), functional decline (59.9%), polypragmasia (50.9%), sleep disorders (50.1%), vision deficiency (48.6%), fear of falling (48.2%), senile asthenia (48.1%) and falls (46.9%). To CGA showed that in patients with OA and falls, the results of tandem gait test, gait velocity, hand dynamometry in women, gait-stair-gower-chair score, timed up & go test, FRAX algorithm, and MMSE were significantly worse than in patients with OA and without falls.

Conclusion: Comorbidity in elderly patients is a heterogeneous condition, including chronic diseases and geriatric syndromes. One common type of comorbidity in the elderly is musculoskeletal comorbidity. Falls are a significant factor in the deterioration of mobility in patients with OA.

Keywords: comorbidity, musculoskeletal disorders, osteoarthritis, geriatric syndrome, falls, complex geriatric assessment.

For citation: Khovasova N.O., Naumov A.V., Tkacheva O.N., Ruzanova V.I. Comorbidity of musculoskeletal disorders in patients of elderly groups. RMJ. 2022;6:7–11.

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность — это наличие двух и более хронических заболеваний у одного пациента [1]. Распространенность коморбидности неодинакова и зависит от континента, страны проживания, возраста, индивидуальных факторов риска, в том числе генетических, и образа жизни. Россия занимает лидирующие позиции по распространенности коморбидной патологии, которая достигает 90% у лиц 80 лет и старше [2–4]. Отмечено, что с возрастом увеличивается и количество пациентов с множественными заболеваниями. Так, в 50 лет 3 заболевания имеет около 50% пациентов, а в 90 лет — более 80% [5].

В пожилом возрасте, помимо хронических неинфекционных заболеваний, в структуре коморбидности важное место отводится гериатрическим синдромам, которые значимо влияют на автономность, инвалидизацию и смертность [6]. Выделяют разные модели коморбидности. В большинстве моделей самым распространенным заболеванием является артериальная гипертензия (АГ) как составляющая компонента кардиоваскулярной коморбидности [7, 8].

Однако старение популяции привело к тому, что не менее значимой моделью коморбидности в пожилом возрасте становится модель костно-мышечной коморбидности, при которой сочетаются возраст-ассоциированные заболевания костно-мышечной системы (КМС) (остеоартрит (ОА), остеопороз (ОП), хроническая боль) и гериатрические синдромы, влияющие на мобильность (саркопения, падения, старческая астения) [9].

Наличие одновременно нескольких заболеваний КМС объясняется множеством общих этиологических, патогенетических, морфофункциональных механизмов, ведущий из которых — хроническое системное воспаление низкой активности — инфламэйджинг (inflammaging). Доказано, что избыточный синтез провоспалительных цитокинов играет ключевую роль в формировании и прогрессировании ОА, саркопении, хронического болевого синдрома [10, 11].

В современной литературе достаточно публикаций, посвященных отдельным заболеваниям КМС у пациентов пожилого возраста [12–14]. Однако аспект оценки гериатрического статуса (совокупность гериатрических синдромов и их влияние на функциональный статус) у пациентов с заболеваниями КМС освещен скудно. В связи с этим было выполнено данное исследование.

Цель исследования: оценить распространенность, структуру гериатрических синдромов у пациентов с костно-мышечной коморбидностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 1003 пациента в возрасте 60 лет и старше (в среднем $77,6 \pm 8,2$ года), находившихся на плановом лечении в гериатрическом отделении. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 25 от 17.06.2019).

Большая часть участников — женщины ($n=801$, 79,9%); 481 (48%) участник имел инвалидность; 579 (57,7%) жили одиноко; 513 (51,1%) были вдовцами/вдовами. Курили на момент исследования 84 (8,4%) пациента, частый прием алкоголя (2 и более раз в неделю) отметили 23 (2,3%). Указали, что регулярно занимаются физическими упраж-

Таблица 1. Частота и структура коморбидных заболеваний

Заболевание	Количество пациентов	
	n	%
АГ	969	96,6
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	429	42,7
Фибрилляция предсердий	192	19,1
Хроническая сердечная недостаточность	291	29
Острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторная ишемическая атака в анамнезе	157	15,7
Ожирение	445	44,4
Сахарный диабет 2 типа	228	22,7
Заболевания щитовидной железы	277	27,6
Злокачественные новообразования	106	10,6
Анемия	157	15,7
Хроническая обструктивная болезнь легких	73	7,3
Мочекаменная болезнь	147	14,7
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	117	11,7
Варикозная болезнь вен ног	391	39
Болезнь Паркинсона	36	3,6

нениями 103 (10,3%) пациента, тогда как у 424 (42,3%) выявлено снижение физической активности.

У всех пациентов проведены сбор жалоб, анамнеза, общетерапевтический осмотр, оценено наличие возраст-ассоциированных заболеваний КМС, выполнена комплексная гериатрическая оценка (КГО) согласно протокола, описанному в клинических рекомендациях «Старческая астения» [15].

Все пациенты имели хронические заболевания (табл. 1). Индекс коморбидности Чарльсона составил $5,82 \pm 1,8$ балла.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Вид распределения количественных переменных анализировали при помощи одновыборочного критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, представлены как $M \pm SD$, где M — среднее, SD — стандартное отклонение; данные, не соответствующие нормальному распределению, — как Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентиля. Качественные данные представлены как абсолютные частоты и проценты. Для межгрупповых сравнений использовали критерий Манна — Уитни для количественных переменных и точный тест Фишера для качественных. Статистически значимыми считали различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Имели как минимум 1 заболевание КМС 823 (82,1%) пациента, включенных в исследование. Структура и распространенность этих заболеваний представлены на рисунке.

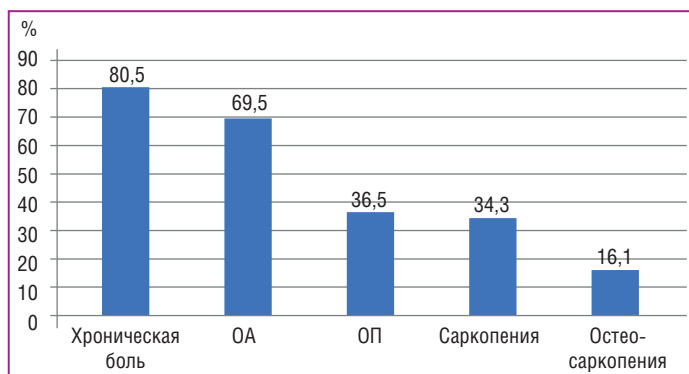


Рисунок. Распространенность патологий КМС у пациентов 60 лет и старше (n=823)

Таблица 2. Структура и распространенность гериатрических синдромов у пациентов с костно-мышечными заболеваниями (n=823)

Гериатрический синдром	Количество пациентов	
	n	%
Старческая астения	396	48,1
Базовая зависимость в повседневной жизни	493	59,9
Инструментальная зависимость в повседневной жизни	337	40,9
Падения	386	46,9
Нарушения равновесия	585	71,1
Нарушения походки	220	26,7
Страх падений	397	48,2
Умеренные когнитивные расстройства	249	30,3
Деменция	123	14,9
Депрессия	204	24,8
Тревога	200	24,3
Нарушения сна	412	50,1
Дефицит зрения	400	48,6
Дефицит слуха	315	38,3
Мальнотриция	31	3,8
Недержание мочи	337	40,9
Ортостатическая гипотония	114	13,9
Полипрагмазия	419	50,9

Установлено, что 77 (9,4%) пациентов имели одно заболевание КМС из перечисленных выше. У 460 (55,9%) пациентов диагностировано сочетание двух заболеваний КМС, у 286 (34,7%) — трех и более заболеваний.

У всех пациентов с заболеваниями КМС в ходе КГО диагностированы гериатрические синдромы (табл. 2).

Среди наиболее часто диагностируемых гериатрических синдромов были нарушения равновесия, зависимость в повседневной жизни, полипрагмазия, старческая астения, падения и страх падений.

Таблица 3. Результаты КГО у пациентов с ОА в зависимости от падений

Характеристика	Остеоартрит (n=697)		p
	с падениями (n=350)	без падений (n=347)	
Опросник SARC-F, баллы, Me (25%; 75%)	4 (3; 6)	2 (1; 4)	<0,001
Кистевая динамометрия, кг, M±SD, жен.	20,9±7,3	22,7±7,6	0,002
Снижение мышечной силы рук, n (%)	202 (57,7)	111 (32)	<0,001
Тест «Встань и иди», продолжительность выполнения, с, M±SD	13,7±10,1	11,9±6,9	0,008
выполнение теста более 14 с, n (%)	146 (41,7)	77 (22,2)	<0,001
Скорость ходьбы, м/с, Me (25%; 75%)	0,6 (0,4; 0,8)	0,67 (0,52; 0,89)	<0,001
Снижение скорости ходьбы, n (%)	247 (70,6)	213 (61,4)	0,011
Тест «5 подъемов со стула», с, Me (25%; 75%)	15 (12,2; 40)	13,8 (11; 17)	<0,001
Снижение мышечной силы в ногах, n (%)	99 (28,3)	39 (11,2)	<0,001
Тандемные тесты, баллы, Me (25%; 75%)	2 (1; 4)	3 (2; 4)	<0,001
Краткая батарея тестов физического функционирования, баллы, Me (25%; 75%)	7 (4; 9)	8 (6; 10)	<0,001
Алгоритм FRAX, %, M±SD	15,9±8,9	12,1±6,5	<0,001
Шкала MMSE, баллы, M±SD	26,3±4,2	27,1±3,3	0,011
Шкала PHQ-9, баллы, Me (25%; 75%)	2 (0; 7)	1 (0; 3)	<0,001
Опросник тревоги, баллы, Me (25%; 75%)	1 (0; 3)	0 (0; 2)	0,032

Как и костно-мышечные заболевания, так и некоторые гериатрические синдромы снижают мобильность. К последним относятся падения. В ходе исследования мы отдельно проанализировали этот гериатрический синдром у пациентов с заболеваниями КМС.

Падения случились у 386 пациентов, 256 (66,3%) пациентов в течение 1 года упали 2 и более раз. Пациенты падали дома (154 (40%)), на улице (158 (41%)), реже — как на улице, так и дома (74 (19%)). У 59 (15,3%) пациентов последствий падений не обнаружено. У 283 (73,3%) пациентов имелись легкие травмы (ушибы, ссадины и др.), у 44 (11,4%) диагностированы тяжелые травмы (переломы и черепно-мозговые травмы). Из них у 6 (13,6%) пациентов были диагностированы вертебральные переломы, у 8 (18,2%) — переломы проксимального отдела бедренной кости, в остальных (n=30, 68,2%) случаях — другие невертебральные переломы.

Для оценки влияния падений на гериатрический статус пациентов с костно-мышечными заболеваниями были выделены пациенты с ОА, которых в зависимости от па-

дений разделили на 2 группы: 1-я группа — с падениями ($n=350$), 2-я группа — без падений ($n=347$). В ходе сравнительного анализа результатов КГО для ряда тестов были получены значимые отличия (табл. 3). По результатам кистевой динамометрии у мужчин не было выявлено статистически значимых различий.

Обращает на себя внимание тот факт, что результаты тестов, оценивающих мобильность (тесты «Встань и иди», скорость ходьбы, тандемные тесты, краткая батарея тестов физического функционирования), у пациентов с ОА и падениями были хуже, чем у пациентов с ОА и без падений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из показателей здоровой жизни в пожилом возрасте является жизнь без ограничения активности. Однако даже в благополучных странах пожилые люди в старости проводят около 10 лет своей жизни по крайней мере с некоторыми ограничениями активности. Значимой причиной ограничения активной жизни являются заболевания КМС [16].

Мы проанализировали частоту встречаемости возраст-ассоциированных заболеваний КМС и увидели, что самыми распространенными из них являются хроническая боль и ОА. Такие же данные получены в японском исследовании. В этом же исследовании авторами показано, что наличие боли в пояснице и/или ОА увеличивают годы жизни с ограничением активности. Авторы делают вывод, что устранение боли в пояснице и ОА являются ключевыми факторами увеличения продолжительности здоровой жизни [16].

Надо отметить, что больше половины (55,9%) наших пациентов имели сочетание двух заболеваний КМС, а в трети (34,7%) случаев — трех и более заболеваний. Кроме того, у пациентов были и другие хронические заболевания, среди которых самыми распространенными стали АГ, ИБС, ожирение, сахарный диабет 2 типа, варикозная болезнь вен нижних конечностей. Такое сочетание заболеваний в структуре коморбидности продемонстрировано в большинстве исследований, посвященных данной теме [17–20].

Помимо высокой коморбидной отягощенности (индекс Чарльсона $5,82 \pm 1,8$ балла) наши пациенты имели и множество гериатрических синдромов. Обращает на себя внимание высокая распространенность падений — 46,9%. Известно, что распространенность падений у лиц пожилого возраста в среднем составляет около 30% [21].

При оценке влияния падений на гериатрический статус у пациентов с ОА было показано, что факт падения значительно ухудшает мобильность у этих больных. Полученные данные свидетельствуют, что для сохранения мобильности в пожилом возрасте необходимо включать мероприятия для профилактики падений в комплексное лечение заболеваний КМС в целом и ОА в частности.

Ряд современных исследователей считают, что терапия как монопатологии КМС (ОА, ОП, саркопении и пр.), так и их сочетаний должна включать комплексные программы воздействия на хроническое воспаление низкой интенсивности [22], включающие подбор оптимального уровня физической активности, коррекцию диеты и пищевых привычек (потребление достаточного количества белка — 1,2–1,5 г на 1 кг массы тела, снижение воспалительного потенциала диеты за счет исключения продуктов с высо-

ким гликемическим индексом, легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, потребление пре- и пробиотических продуктов и пр.), коррекцию биомеханических перегрузок суставов, позвоночника и скелета в целом, коррекцию психосоциальных расстройств (дистресса, тревожные и депрессивные состояния).

Обзор основных научных и клинических исследований, связанных с ОА, за прошедший год выделяет основной тренд интереса к использованию в терапии костно-мышечных заболеваний определенных нутриентов, витаминов и диеты, подчеркивая их потенциал в снижении активности хронического воспаления низкой интенсивности, включая воспалительный молекулярный ландшафт в структурах суставов, костей и мышечно-связочного аппарата [23].

С данной точки зрения представляет интерес использование в комплексной терапии костно-мышечных заболеваний комплексных нутрицевтических продуктов, включающих коллагеновые пептиды 2-го типа. В последние годы резко возрос исследовательский интерес к данным веществам [24], появляется все больше клинических доказательств их эффективности в реальной клинической практике [25].

Механизм действия пептидов коллагена связан с эффективной защитой сустава от потери хряща путем стимулирования выработки протеогликана хондроцитами в поврежденных суставах; установлено увеличение количества хондроцитов при применении коллагеновых пептидов 2-го типа, возможно, за счет ингибирования апоптоза в этих клетках; более того, продемонстрировано, что связанная с повреждением синовиальная гиперплазия также снижается и этот эффект возникает в сочетании со снижением синовиальной экспрессии фактора некроза опухоли α [26].

Сетевые метаанализы оценки эффективности нутриентов и добавок к питанию в терапии ОА отчетливо обозначают значительные преимущества гидролизованного коллагена (пептидов коллагена 2-го типа) как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе симптом-модифицирующей активности, в сравнении с целым рядом известных нутриентов, используемых в терапии данного заболевания [27]. Самый последний систематический обзор (2022 г.) 4 рандомизированных исследований оценки результативности использования пептидов коллагена продемонстрировал, что за период наблюдения произошла редукция общего балла по WOMAC более чем на 50% в большинстве случаев [28].

Стоит отметить, что коллагеновые пептиды 2-го типа (т.е. продукты гидролиза нативного коллагена) имеют существенные преимущества перед нативным коллагеном, поскольку, в отличие от последнего, помимо противовоспалительного эффекта обладают и анаболическим эффектом, связанным с возможностью стимулировать синтез коллагена в структурах сустава. Данные эффекты не описаны для нативного коллагена [29].

Особый интерес в настоящее время вызывает Картилокс — комплексное средство, содержащее коллагеновые пептиды 2-го типа, куркумин (95% куркуминоид), экстракт *Boswellia serrata* (босвеллиевая кислота), гиалуронат натрия, экстракт черного перца. Доказано, что куркумин как в монотерапии, так и в комбинации с босвеллиевыми кислотами приводит к достоверному снижению боли и улучшению функций суставов [30, 31]. Результаты метаанализа [32] демонстрируют, что препараты куркуминоидов и босвеллии могут быть ценным дополнением к схемам

лечения ОА коленного сустава за счет уменьшения боли и улучшения функции, а также снижения риска побочных эффектов.

Как следует из представленной информации, отдельные компоненты Картилокса и их комбинации за счет синергического эффекта имеют надежные доказательства эффективности в отношении снижения интенсивности боли, уменьшения скованности и улучшения функций суставов. В одном из недавних исследований оценивалось воздействие физических нагрузок и применения Картилокса на степень выраженности болевого синдрома у больных ОА коленных и тазобедренных суставов, при болях в нижней части спины. На фоне приема Картилокса отмечено статистически значимое уменьшение выраженности болевого синдрома, улучшение функционального статуса пациентов. Ни в одном случае не были зарегистрированы нежелательные явления. Изменения уровня биохимических показателей крови (глюкоза, печеночные ферменты) и уровня АД не были зафиксированы [33].

Таким образом, в комплексной терапии костно-мышечной коморбидности наряду с немедикаментозными и медикаментозными методами лечения можно использовать Картилокс с целью повышения эффективности терапии и снижения потребности в лекарственных средствах (НПВП и пр.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидность у пожилых пациентов — гетерогенное состояние, включающее хронические заболевания и гериатрические синдромы. Один из распространенных видов коморбидности у лиц пожилого возраста — это костно-мышечная коморбидность, включающая ОА, ОП, саркопению, остеосаркопению, падения и их последствия. Падения — значимый фактор ухудшения мобильности у пациентов с ОА. Комплексное лечение ОА должно включать не только медикаментозные и немедикаментозные методы лечения, но и мероприятия по профилактике падений. ▲

Литература

- Chen Y.H., Karimi M., Rutten-van Mólken M.P.M.H. The disease burden of multimorbidity and its interaction with educational level. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243275. DOI: 10.1371/journal.pone.0243275.
- Garin N., Koyanagi A., Chatterji S. et al. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2016;71(2):205–214. DOI: 10.1093/gerona/glv128.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- Van den Akker M., Vaes B., Goderis G. et al. Trends in multimorbidity and polypharmacy in the Flemish-Belgian population between 2000 and 2015. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212046. DOI: 10.1371/journal.pone.0212046.
- Vetrano D.L., Calderón-Larrañaga A., Marengoni A. et al. An International Perspective on Chronic Multimorbidity: Approaching the Elephant in the Room. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(10):1350–1356. DOI: 10.1093/gerona/glx178.
- Kuzuya M. Era of geriatric medical challenges: Multimorbidity among older patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(8):699–704. DOI: 10.1111/ggi.13742.
- Guisado-Clavero M., Roso-Llorach A., López-Jimenez T. et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a prospective cohort study with cluster analysis. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):16. DOI: 10.1186/s12877-018-0705-7.
- Zhang L., Ma L., Sun F. et al. A Multicenter Study of Multimorbidity in Older Adult Inpatients in China. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(3):269–276. DOI: 10.1007/s12603-020-1311-x.
- Forman D.E., Maurer M.S., Boyd C. et al. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2149–2161. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.022.
- Franceschi C., Capri M., Monti D. et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):92–105. DOI: 10.1016/j.mad.2006.11.016.
- Millerand M., Berenbaum F., Jacques C. Danger signals and inflammaging in osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 120(5):48–56. PMID: 31621566.
- Sun X., Zhen X., Hu X. et al. Osteoarthritis in the Middle-Aged and Elderly in China: Prevalence and Influencing Factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(23):4701. DOI: 10.3390/ijerph16234701.
- Barron R.L., Oster G., Grauer A. et al. Determinants of imminent fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2020;31(11):2103–2111. DOI: 10.1007/s00198-020-05294-3.
- Li X., Zhu W., Li J. et al. Prevalence and characteristics of chronic Pain in the Chinese community-dwelling elderly: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):534. DOI: 10.1186/s12877-021-02432-2.
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины. 2020;1:11–46. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;1:11–46 (in Russ.)]. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Ritsuno Y., Kawado M., Morita M. et al. Impact of musculoskeletal disorders on healthy life expectancy in Japan. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):661. DOI: 10.1186/s12891-021-04539-4.
- Мадьянова Б.В., Какорина Е.П., Клокова Т.А. Особенности заболеваемости лиц старше трудоспособного возраста в Российской Федерации в 2012–2018 гг. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020;28(2): 207–215. [Madyanova V.V., Kakorina E.P., Klokova T.A. The characteristics of morbidity of population older than able-bodied age in the Russian Federation in 2012–2018. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2020;28(2):207–215 (in Russ.)]. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-2-207-215.
- Guo X., Zhao B., Chen T. et al. Multimorbidity in the elderly in China based on the China Health and Retirement Longitudinal Study. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255908. DOI: 10.1371/journal.pone.0255908.
- Hillen J.B., Vitry A., Caughey G.E. Disease burden, comorbidity and geriatric syndromes in the Australian aged care population. *Australas J Ageing*. 2017;36(2):E14–E19. DOI: 10.1111/ajag.12411.
- Lee H.A., Park H. Comorbidity network analysis related to obesity in middle-aged and older adults: findings from Korean population-based survey data. *Epidemiol Health*. 2021;43:e2021018. DOI: 10.4178/epih.e2021018.
- WHO Global report on falls prevention in older age. World Health Organization, Geneva; 2007.
- Dean E., Gormsen Hansen R. Prescribing optimal nutrition and physical activity as “first-line” interventions for best practice management of chronic low-grade inflammation associated with osteoarthritis: evidence synthesis. *Arthritis*. 2012;2012:560634. DOI: 10.1155/2012/560634.
- Katsoula G., Kreitmaier P., Zeggini E. Insights into the molecular landscape of osteoarthritis in human tissues. *Curr Opin Rheumatol*. 2022;34(1):79–90. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000853.
- Honvo G., Lengelé L., Charles A. et al. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol Ther*. 2020;7(4):703–740. DOI: 10.1007/s40744-020-00240-5.
- García-Coronado J.M., Martínez-Olvera L., Elizondo-Omaña R.E. et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019;43(3):531–538. DOI: 10.1007/s00264-018-4211-5.
- Dar Q.A., Schott E.M., Catheline S.E. et al. Daily oral consumption of hydrolyzed type I collagen is chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174705. DOI: 10.1371/journal.pone.0174705.
- Liu X., Machado G.C., Eyles J.P. et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):167–175. DOI: 10.1136/bjsports-2016-097333.
- Fonseca A.G., Coelho C.F., Martins S.L.L. et al. Effect of hydrolysed collagen supplementation on knee osteoarthritis: a systematic review. *MTP & RehabJournal*. 2022;20:1257. DOI: 10.17784/mtprehabjournal.2022.20.1257.
- Shoulders M.D., Raines R.T. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:929–958. DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833.
- Zeng L., Yu G., Hao W. et al. The efficacy and safety of Curcuma longa extract and curcumin supplements on osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2021;41(6):BSR20210817. DOI: 10.1042/BSR20210817.
- Haroyan A., Mukuchyan V., Mkrtchyan N. et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):7. DOI: 10.1186/s12906-017-2062-z.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Al-Eid F., Wang C. Efficacy of curcumin and Boswellia for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):416–429. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.001.
- Шавловская О.А. Оценка эффективности и безопасности комплексного воздействия физических нагрузок с БАД Картилокс при болевом синдроме. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2022;99(4):20–28. [Shavlovskaya O.A. Complex effects of physical exertion with dietary supplements Cartilox in pain syndrome effectiveness and safety evaluation. *Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy*. 2022;99(4):20–28 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/kurort20229904120.

Уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как новый маркер оценки тяжести течения подагры

К.м.н. Е.В. Щемелева, д.м.н. Е.А. Скородумова, д.м.н. Л.П. Пивоварова,
К.м.н. О.Б. Арискина

ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить взаимосвязи уровня NT-proBNP с течением подагры и ее коморбидными состояниями.

Материал и методы: в рамках наблюдательного когортного одноцентрового исследования было обследовано 55 пациентов с подагрой. Оценивали длительность и характер течения заболевания: частоту подагрических приступов в течение последних 12 мес., наличие/отсутствие тофусов. Изучали анамнез, сопутствующую патологию, антропометрические данные. Определяли уровни мочевого кислоты, креатинина в крови, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанную по формуле CKD-EPI. По результатам оценки уровня NT-proBNP все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю (n=27) — с нормальным уровнем NT-proBNP ($34,2 \pm 10,0$ пг/мл) и 2-ю (n=28) — с повышенным уровнем NT-proBNP ($1157,4 \pm 186,9$ пг/мл). Группы сравнивали по оцениваемым параметрам.

Результаты исследования: средняя длительность заболевания во 2-й группе была выше, чем в 1-й: $10,6 \pm 1,7$ года против $5,4 \pm 1,0$ года ($p=0,013$). Также во 2-й группе было значительно больше пациентов с тофусной формой подагры (60,7% и 11,1% соответственно, $p<0,01$) и более частые обострения заболевания: у 38,4% пациентов отмечалось 10 и более приступов за год, в то время как в 1-й группе у 52,1% пациентов зафиксировано от 1 до 3 приступов за тот же период. В целом коморбидность во 2-й группе была выше: чаще ($p<0,05$) имелись в анамнезе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и фибрилляция предсердий. Средний уровень мочевого кислоты в сыворотке крови достоверно не отличался в двух группах ($p=0,714$). При этом выявлены существенные различия по среднему уровню креатинина и скорости клубочковой фильтрации, которая была ниже ($p=0,042$) во 2-й группе.

Заключение: пациенты с подагрой и высокими показателями NT-proBNP в целом характеризуются более тяжелым течением заболевания. У таких больных выше коморбидность и более выраженное поражение функции почек, что также может отягощать течение подагрического артрита. Высокий уровень NT-proBNP можно рассматривать в качестве потенциального маркера неблагоприятного течения подагры.

Ключевые слова: подагра, NT-proBNP, мочевого кислота, коморбидность, маркер тяжести течения подагры.

Для цитирования: Щемелева Е.В., Скородумова Е.А., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б. Уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида как новый маркер оценки тяжести течения подагры. РМЖ. 2022;6:12–16.

ABSTRACT

The level of the N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide as a new marker of gout severity

E.V. Schemeleva, E.A. Skorodumova, L.P. Pivovarova, O.B. Ariskina

St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg

Aim: to evaluate the association of the N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration level with the gout course and its comorbid conditions.

Patients and Methods: 55 patients with gout were examined as part of an observational single-center cohort study. The disease duration and progression were evaluated: the gout attack frequency during the last 12 months, the presence / absence of tophi. Anamnesis, concomitant pathology, and anthropometric data were studied. The levels of uric acid, creatinine in the blood, and glomerular filtration rate were calculated using the CKD-EPI equation. According to the results of the evaluation of NT-proBNP level, all patients were divided into 2 groups: group 1 (n=27) with normal levels of NT-proBNP (34.2 ± 10.0 pg/mL), and group 2 (n=28) with elevated levels of NT-proBNP (1157.4 ± 186.9 pg/mL). The groups were compared according to the estimated parameters.

Results: the average disease duration in group 2 was significantly higher ($p=0.013$) than in group 1: 10.6 ± 1.7 years vs. 5.4 ± 1.0 years. Adding that, there were more patients with tophaceous gout (60.7% and 11.1%, respectively, $p<0.01$) and more common disease exacerbations in the group 2: 38.4% of patients had 10 or more attacks per year, while in the group 1 52.1% of patients recorded from 1 up to 3 attacks in the same period. In general, comorbidity in group 2 was higher: more commonly ($p<0.05$) there was a history of coronary heart disease, myocardial infarction and atrial fibrillation. The average level of serum uric acid did not significantly differ in the two groups ($p=0.714$). At the same time, significant differences were revealed in the average creatinine level and glomerular filtration rate, which was lower ($p=0.042$) in group 2.

Conclusion: patients with gout and high level of NT-proBNP are generally characterized by a more severe disease course. In such patients, comorbidity is higher and kidney disease is more significant, which can also aggravate the course of gouty arthritis. A high level of NT-proBNP can be considered as a potential marker of an adverse gout course.

Keywords: gout, NT-proBNP, uric acid, comorbidity, gout severity marker.

For citation: Schemeleva E.V., Skorodumova E.A., Pivovarova L.P., Ariskina O.B. The level of the N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide as a new marker of gout severity. RMJ. 2022;6:12–16.

ВВЕДЕНИЕ

Использование натрийуретических пептидов для диагностики и прогнозирования течения различных хронических неинфекционных заболеваний в клинической практике неуклонно расширяется [1]. Выделяют различные типы нейрогормонов этого семейства, но наибольшую клиническую значимость имеет мозговой натрийуретический пептид В-типа (brain natriuretic peptide, BNP), который секретируется кардиомиоцитами в ответ на повышение внутрисердечного объема и перегрузку давлением. Другим источником BNP может быть интима венечных артерий под воздействием ишемии [2]. В настоящее время определение BNP и N-терминального фрагмента BNP (NT-proBNP) широко используют с целью диагностики сердечной недостаточности (СН), оценки ее тяжести, прогноза и контроля эффективности проводимой терапии. Кроме того, исследованиями было показано, что высокий уровень BNP/NT-proBNP является независимым фактором риска фибрилляции предсердий (ФП), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также смерти в общей популяции [3].

Подагра характеризуется высокой частотой коморбидной патологии, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний и нефропатий, а также высокой смертностью, превышающей популяционную [4, 5]. По данным городского регистра пациентов с подагрическим артритом г. Санкт-Петербурга за 2000–2019 гг., достоверно превышала популяционную ($p \leq 0,05$ во всех случаях) частота таких коморбидных состояний, как артериальная гипертензия (АГ), стенокардия напряжения, инфаркт миокарда (ИМ), транзиторная ишемическая атака / ОНМК, тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, кардиомиопатии, хроническая СН, хроническая обструктивная болезнь легких, язвенная болезнь различных локализаций, хронический панкреатит, избыточная масса тела или ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь (МКБ) и хроническая болезнь почек (ХБП) [6].

Цель исследования: оценка взаимосвязи уровня NT-proBNP с течением подагры и ее коморбидными состояниями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках наблюдательного когортного одноцентрового исследования на базе ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе было обследовано 55 пациентов с подагрой.

Критерии включения: пациенты обоих полов в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом «подагра», соответствующим критериям ACR/EULAR 2015 г.; длительность заболевания (от начала первого приступа артрита согласно данным анамнеза) не менее 1 года. **Критерии невключения:** наличие сопутствующего острого тяжелого заболевания или состояния (острый период ИМ, ОНМК, острое повреждение почек, сепсис и др.); психический статус пациента, препятствующий установлению продуктивного контакта.

У всех больных оценивали длительность и характер течения заболевания: частоту подагрических приступов в течение последних 12 мес., наличие/отсутствие тофусов. Изучали анамнез, сопутствующую патологию, антропометрические данные. У всех обследованных определяли уровни мочевой кислоты (МК), кре-

атинина крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанную по формуле СКД-EPI. Кроме этого, определяли содержание NT-proBNP методом одностадийного твердофазного иммуноферментного анализа с применением двух типов моноклональных антител к NT-proBNP при помощи набора реагентов «NT-proBNP-ИФА-Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия). Нормальным считался уровень NT-proBNP от 0 до 200 пг/мл.

В зависимости от результатов обследования все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — с нормальным уровнем NT-proBNP, 2-я — с высоким уровнем NT-proBNP. В 1-й группе было 27 человек, из них 88,9% мужчин, средний возраст $54,4 \pm 2,7$ года. Средний уровень NT-proBNP в 1-й группе составил $34,2 \pm 10,0$ пг/мл. Во 2-й группе было 28 человек, из них 92,9% мужчин, средний возраст $62,0 \pm 2,8$ года. Средний уровень NT-proBNP — $1157,4 \pm 186,9$ пг/мл. Статистически значимых различий по возрасту и половому составу в группах не выявлено. Проведено сравнение оцениваемых параметров в двух группах.

Статистический анализ осуществляли с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft.Inc., США). Использовали параметрические и непараметрические методы обработки данных. Проводили однофакторный регрессионный анализ с определением отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя длительность заболевания во 2-й группе была достоверно больше ($p = 0,013$) — $10,6 \pm 1,7$ года против $5,5 \pm 1,0$ года в 1-й группе (табл. 1).

Также во 2-й группе выявлено значительно больше пациентов с тофусной формой подагры (ОР 2,70, 95% ДИ 1,60–4,56, $p < 0,05$). В целом пациенты 2-й группы имели более тяжелое течение заболевания и большее количество приступов артрита в течение последних 12 мес. Основная часть больных 1-й группы (48,1%) имели от 1 до 3 приступов за год. При этом значительную часть пациентов 2-й группы (39,3%) составляли лица, имевшие 10 и более приступов за тот же период.

При оценке коморбидности пациенты 2-й группы ожидаемо чаще ($p < 0,05$) имели в анамнезе ИБС во всех ее проявлениях, ИМ и ФП. Хотя другие коморбидные состояния, такие как АГ, перенесенное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ), ОНМК, а также ХБП III стадии и выше, во 2-й группе встречались чаще, однако достовер-

Таблица 1. Характеристика течения подагры в исследуемых группах

Параметр	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=28)	p
Наличие тофусов, n (%)	3 (11,1)	17 (60,7)	<0,05
Количество приступов за последние 12 мес., n (%):			
0	5 (18,5)	4 (14,3)	>0,05
от 1 до 3	13 (48,1)	8 (28,6)	<0,05
от 4 до 9	3 (11,1)	5 (17,9)	>0,05
10 и более	4 (14,8)	11 (39,3)	<0,05

Таблица 2. Коморбидность в группах

Параметр	1-я группа	2-я группа	ОР (95% ДИ)	p
ИБС	9 (33,3%)	24 (85,7%)	4,00 (1,61–9,95)	<0,01
ИМ	3 (11,1%)	16 (57,1%)	2,53 (1,53–4,17)	<0,05
ЧКВ, АКШ	5 (18,5%)	10 (35,7%)	1,48 (0,90–2,43)	>0,05
АГ	23 (85,2%)	25 (89,3%)	1,02 (0,44–2,38)	>0,05
ФП	4 (14,8%)	13 (46,4%)	2,24 (1,40–3,58)	<0,05
ОНМК	1 (3,7%)	6 (14,3%)	1,40 (0,80–2,42)	>0,05
СД 2 типа	6 (22,2%)	4 (14,3%)	0,75 (0,34–1,68)	>0,05
МКБ	6 (22,2%)	2 (7,1%)	0,53 (0,16–1,75)	>0,05
ХБП III стадии и выше	8 (14,8%)	13 (36,8%)	1,40 (0,85–2,33)	>0,05

ных различий в частоте этих патологий среди пациентов обеих групп выявлено не было (табл. 2) ($p > 0,05$).

В большом мультинациональном исследовании Breathing Not Properly в 2002–2003 гг. было показано, что на уровень BNP значимое влияние могут оказывать такие заболевания, как ожирение, ИБС, острый коронарный синдром, ФП, почечная дисфункция, а также физические нагрузки, прием сакубитрила/валсартана, кардиотоксические эффекты при лечении цитостатическими препаратами и некоторые другие факторы [7]. В нашем исследовании группы пациентов достоверно различались только по некоторым из указанных патологических состояний (ИБС, ИМ, ФП), что, возможно, связано с небольшой величиной выборки.

При сравнении среднего индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) у пациентов обеих групп достоверных различий не выявлено: ИМТ в 1-й группе составил $29,8 \pm 0,8$ кг/м², во 2-й — $30,7 \pm 1,0$ кг/м² ($p = 0,48$), ОТ — $108,5 \pm 2,1$ см и $110,5 \pm 2,3$ см соответственно ($p = 0,52$). У большинства (81,8%) пациентов обеих групп имеется избыточная масса тела или ожирение, а показатели ОТ у большей части обследованных (63,6%) соответствуют абдоминальному ожирению (ОТ > 94 см).

Средний уровень МК в сыворотке крови в группах статистически значимо не отличался (табл. 3).

Связь гиперурикемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологией почек обсуждается давно и к настоящему времени подтверждена рядом эпидемиологических исследований. Была показана ассоциация между повышенным уровнем МК и увеличением сердечно-сосудистой смертности, СН, ФП и ОНМК [8–11]. Однако, согласно последним представлениям, в формировании и прогрессировании хронической СН принимает участие фермент ксантинооксидаза, а не МК, которая является маркером патологических процессов в организме, но не повреждающим агентом [12]. Это косвенно подтверждается в нашем исследовании отсутствием значимых межгрупповых различий по уровню МК. При участии ксантинооксидазы происходит образование МК, также этот фермент является индуктором окислительного стресса, а образующиеся свободные радикалы оказывают прямое повреждающее действие на кардиомиоциты [13]. Все больше данных свидетельствует о том, что высокая активность ксантинооксидазы и связанная с ней повышенная про-

Таблица 3. Лабораторные показатели и расчетный уровень СКФ

Параметр	1-я группа	2-я группа	p
МК, мг/дл	$8,2 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,4$	0,55
Креатинин, мкмоль/л	$102,2 \pm 5,2$	$150,9 \pm 21,2$	0,03
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	$84,7 \pm 4,6$	$65,4 \pm 4,9$	0,006

дукция активных форм кислорода являются значимыми в патогенезе СН с гиперурикемией, что приводит к целому ряду патофизиологических эффектов, таких как окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, сосудистое воспаление, дисфункция левого желудочка, а также инсулинорезистентность [14–16]. Дисфункция эндотелия и левого желудочка, в свою очередь, обуславливают повышение секреции NT-proBNP.

Группы различались по уровню креатинина, который был достоверно выше во 2-й группе ($p = 0,03$), а также по среднему значению СКФ — в этой же выборке она достоверно ниже ($p = 0,006$). Сочетание повреждения почек и сердца характерно для кардиоренального синдрома и во многих случаях значительно затрудняет установление причинно-следственной связи в отношении гиперурикемии и подагры при хронической СН [17, 18]. Нарушение выделительной функции почек на фоне сердечно-сосудистой патологии приводит к повышению уровня МК в крови, а гиперурикемия обуславливает дальнейшее ухудшение почечной функции.

Среди ограничений настоящего исследования следует указать малый объем выборки и недостаточную однородность групп (в частности, значимые различия в длительности течения подагры в группах).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение уровня NT-proBNP указывает на неблагоприятное течение острого коронарного синдрома, СН. В нашем исследовании выявлено, что пациенты с подагрой, имеющие уровень NT-proBNP, превышающий референсные значения, также в целом характеризовались более тяжелым течением заболевания: у таких больных имелось большее количество приступов

Аденурик®

февбуксостат

< 360
мкмоль/л

Сывороточную концентрацию мочевой кислоты следует поддерживать на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) на протяжении всей жизни¹

1. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print].
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-020421.



Особые указания

Сердечно-сосудистые заболевания: следует избегать применения февбуксостата у пациентов с серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет никаких иных терапевтических средств.

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. В результате селективного ингибирования февбуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови. **Показания к применению.** Лечение хронической гиперурикемии при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе). Профилактика и лечение гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитотоксической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к февбуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести класс С по шкале Чайл-Пью (10-15 баллов); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью.** Печеночная недостаточность средней степени тяжести класс В по шкале Чайлд-Пью (7-9 баллов); серьезные аллергические реакции в анамнезе; серьезное сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия); заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном; состояние после трансплантации органов; синдром Леша-Нихана. **Дозы.** Рекомендованная начальная доза препарата Аденурик® составляет 80 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи. В случае, если концентрация мочевой кислоты в плазме крови превышает 6 мг/дл (357 мкмоль/л) через 2-4 недели, доза препарата может быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с подагрой при применении являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, кожная сыпь и отеки. **Особые указания.** Следует избегать применения февбуксостата у пациентов с серьезным сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе (например, инфаркт миокарда, инсульт или нестабильная стенокардия), за исключением случаев, когда нет никаких иных терапевтических средств. Пациенты, получающие химиотерапию по поводу гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до выраженного и принимающие препарат Аденурик®, должны находиться под наблюдением кардиолога при наличии клинических показаний. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Аденурик® ЛП-003746-020421. RU-ADE-03-2021-V01_press. Одобрено декабрь 2021.

Реклама

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония.
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини». 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

артрита за последние 12 мес., более высокий процент тофусной формы. При этом такие проявления были возможны и при одинаково умеренно повышенных уровнях МК в обеих группах. У этих больных отмечалось более выраженное поражение почек со снижением СКФ, что также отягощало течение подагрического артрита. Кроме того, в группе с высоким уровнем NT-проВНР ожидаемо достоверно чаще встречалась коморбидность с ИБС во всех ее проявлениях, ИМ и ФП. Таким образом, высокий уровень NT-проВНР можно рассматривать в качестве потенциального маркера оценки тяжести течения подагры у коморбидного пациента. Полученные данные являются предварительными и требуют подтверждения в более крупных исследованиях.

Литература

1. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Джиоева О.Н. Натрийуретические пептиды: новые задачи — новые решения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3102. [Drapkina O.M., Shepel R.N., Dzhoieva O.N. Natriuretic peptides: new challenges — new solutions. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(7):3102 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3102.
2. Foote R.S., Pearlman J.D., Siegel A.H., Yeo K.T. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2004;44(10):1980–1987. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.045.
3. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. N Engl J Med. 2004;350(7):655–663. DOI: 10.1056/NEJMoa031994.
4. Kuo C.F., Luo S.F. Gout: risk of premature death in gout unchanged for years. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(4):200–201. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.27.
5. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 1999;131(1):7–13. DOI: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
6. Фонтуренко А.Ю., Башкинов Р.А., Мазуров В.И. и др. Коморбидная патология у пациентов с подагрическим артритом по данным городского регистра Санкт-Петербурга за 2000–2019 гг. PMЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):475–482. [Fonturenko A.Yu., Bashkinov R.A., Mazurov V.I. et al. Features of gouty arthritis and comorbid conditions in it — data from the city register of Saint Petersburg for 2000–2019. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):475–482 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-475-482.
7. Maisel A.S., Clopton P., Krishnaswamy P. et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. Am Heart J. 2004;147(6):1078–1084. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.01.013.
8. Borghi C., Rosei E.A., Bardin T. et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. J Hypertens. 2015;33(9):1729–1741. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000701.
9. Zhao G., Huang L., Song M., Song Y. Baseline serum uric acid level as Zpredictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. Atherosclerosis. 2013;231(1):61–68. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023.
10. Tamariz L., Hernandez F., Bush A. et al. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm. 2014;11(7):1102–1108. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.04.003.
11. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M. et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009;61(7):885–892. DOI: 10.1002/art.24612.
12. Naoyuki O., Shigeru T., Masashi S. et al. Effects of Uric Acid on Vascular Endothelial Function From Bedside to Bench. Hypertens Res. 2018;41(11):923–931. DOI: 10.1038/s41440-018-0095-4.
13. Hare J., Johnson R. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. Circulation. 2003;107:1951–1953. DOI: 10.1161/01.CIR.0000066420.36123.35.
14. Yu M.A., Sanchez-Lozada L.G., Johnson R.J. et al. Oxidative Stress With an Activation of the Renin-Angiotensin System in Human Vascular Endothelial Cells as a Novel Mechanism of Uric Acid-Induced Endothelial Dysfunction. J Hypertens. 2010;28(6):1234–1242. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328337da1d.
15. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A. et al. Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species in Endothelial Dysfunction Associated With Cardiovascular and Metabolic Diseases. Vascul Pharmacol. 2018;100:1–19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
16. Ritchie R.H. Evidence for a Causal Role of Oxidative Stress in the Myocardial Complications of Insulin Resistance. Heart Lung Circ. 2009;18(1):11–18. DOI: 10.1016/j.hlc.2008.11.003.
17. Серов В.А., Шутов А.М., Сучков Е.Р. и др. Прогностическое значение снижения функции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. Нефрология и диализ. 2008;10(3–4):214–218. [Serov V.A., Shutov A.M., Suchkov V.N. et al. Decrease of kidney function and prognosis in patients with chronic heart failure. Nephrology and dialysis. 2008;10(3–4):214–218 (in Russ.)].
18. Ronco C., Haapio M., House A. et al. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008;52(19):1527–1539. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051.

Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели»

К.М.н. М.С. Елисеев, М.Н. Чикина, О.В. Желябина

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови у пациентов с подагрой при эскалации дозы аллопуринола в рамках стратегии «лечение до цели».

Материал и методы: в исследование включались пациенты старше 18 лет с диагнозом подагры ($n=78$) с уровнем МК сыворотки крови >360 мкмоль/л, не использующие уратснижающие препараты и не имеющие противопоказаний к приему аллопуринола. Всем назначался аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут с последующим увеличением дозы каждые 2–3 нед. на 100 мг/сут вплоть до достижения целевого уровня МК крови (<300 мкмоль/л у пациентов с тофусной подагрой ($n=33$) и <360 мкмоль/л у остальных пациентов ($n=45$)). Максимальная доза аллопуринола составила 900 мг/сут, у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) 30–59 мл/мин/1,73 м² ($n=9$) — 300 мг/сут. Лабораторные исследования включали в себя определение уровня МК, АЛТ, АСТ и креатинина на каждом визите. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI. Первичной конечной точкой было достижение целевого уровня МК сыворотки, вторичной конечной точкой — эффективность терапии через 6 мес. от начала исследования и влияние проводимой терапии аллопуринолом на показатели, отражающие функцию почек и печени.

Результаты исследования: в процессе титрования дозы аллопуринола целевой уровень МК был достигнут у 67 (86%) пациентов. Исследование завершил 71 пациент, из которых у 52 (73%) сывороточный уровень МК оставался в пределах установленных нормативных значений на момент завершающего визита (через 6 мес.). У 15 (22%) пациентов, достигших в процессе титрования дозы целевого уровня МК, на завершающем визите уровень МК превысил целевые значения. У 5 (56%) пациентов с рСКФ в пределах 30–60 мл/мин/1,73 м² к концу исследования сывороточный уровень МК соответствовал целевому, у 6 (67%) пациентов отмечалось увеличение рСКФ до значений >60 мл/мин/1,73 м². Средний уровень креатинина у 71 пациента после завершения исследования снизился с $89,1 \pm 18,8$ мкмоль/л до $83,4 \pm 15,5$ мкмоль/л. Ни у одного пациента, независимо от принимаемой дозы аллопуринола, сывороточные уровни АСТ и АЛТ не достигли двукратного превышения верхней границы нормы. В 3 случаях аллопуринол был отменен: у 2 пациентов из-за аллергической реакции (при дозе аллопуринола 100 и 300 мг/сут) и у 1 пациента по причине снижения рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (при дозе аллопуринола 200 мг/сут).

Заключение: постепенная эскалация дозы аллопуринола позволяет достичь целевого уровня МК сыворотки у 86% пациентов с подагрой. У 22% происходит «ускользание» эффекта, что предопределяет необходимость динамического контроля за уровнем МК сыворотки у пациентов с достигнутым целевым уровнем МК. Вероятность отмены аллопуринола из-за развития нежелательных явлений низка и не зависит от принимаемой дозы препарата.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, аллопуринол, целевой уровень, титрование, хроническая болезнь почек.

Для цитирования: Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». РМЖ. 2022;6:17–22.

ABSTRACT

Open 6-month study on the efficacy of dose titration of allopurinol in patients with gout as part of the "treat to target" strategy

M.S. Eliseev, M.N. Chikina, O.V. Zhelyabina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Aim: to determine the probability of achieving the target serum urate (SU) level in patients with gout when the allopurinol dose is escalated as part of the "treat to target" strategy.

Patients and Methods: the study included patients over 18 years old with a diagnosis of gout ($n=78$) and SU level >360 $\mu\text{mol/L}$, who do not use urate-lowering agents and have no contraindications to allopurinol intake. Allopurinol was prescribed to every patient at an initial dose of 100 mg/day, followed by an increase in the dose every 2–3 weeks per 100 mg/day until the target SU level is reached (<300 $\mu\text{mol/L}$ in patients with tophaceous gout ($n=33$) and <360 $\mu\text{mol/L}$ in other patients ($n=45$)). The maximum dose of allopurinol was 900 mg/day. In patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 30–59 ml/min/1.73 m² ($n=9$) — 300 mg/day. Laboratory tests included the determination of the level of SU, ALT, AST and creatinine at each visit. The GFR was calculated using the CKD-EPI equation. The primary endpoint was the achievement of the target SU level, the secondary endpoint was the therapy efficacy after 6 months from the study initiation and the effect of allopurinol therapy on indicators reflecting kidney and liver functions.

Results: during allopurinol dose titration, the target SU level was achieved in 67 (86%) patients. The study was completed by 71 patients, of whom 52 (73%) had SU levels remaining within the established standard values at the time of the final visit (after 6 months). In the 15 (22%) patients who reached the target SU level during the dose titration, the SU level exceeded the target values at the final visit. In 5 (56%) patients with eGFR within 30–60 mL/min/1.73 m² by the end of the study, the SU level corresponded to the target, in 6 (67%) patients there was an

increase in eGFR to >60 mL/min/1,73 m². The average creatinine level in 71 patients after the end of the study decreased from 89.1 ± 18.8 μ mol/L to 83.4 ± 15.5 μ mol/L. Serum levels of AST and ALT did not reach twice the upper limit of the norm in any patient, regardless of the allopurinol dose. In 3 cases, allopurinol was canceled: in 2 patients due to an allergic reaction (at the allopurinol dose of 100 and 300 mg/day) and in 1 patient due to a decrease in eGFR <30 mL/min/1,73 m² (at the allopurinol dose 200 mg/day).

Conclusion: gradual dose escalation of allopurinol allows to achieve the target SU level in 86% of patients with gout. In 22%, the effect escapes, which determines the need for the follow-up of SU levels in patients with the achieved target SU level. The probability of allopurinol withdrawal due to the adverse events is low and does not depend on the drug dose.

Keywords: gout, uric acid, allopurinol, target level, titration, chronic kidney disease.

For citation: Eliseev M.S., Chikina M.N., Zhelyabina O.V. Open 6-month study on the efficacy of dose titration of allopurinol in patients with gout as part of the «treat to target» strategy. RMJ. 2022;6:17–22.

ВВЕДЕНИЕ

Подагра — системное аутовоспалительное тофусное заболевание, которое характеризуется отложением кристаллов моноурата натрия в тканях и развитием в связи с этим воспаления у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1, 2]. Важнейшим компонентом терапии подагры является прием уратснижающих препаратов, рациональное и длительное применение которых направлено на достижение и поддержание уровня урикемии ниже определенных значений, что является основой полного контроля над заболеванием, включающего отсутствие приступов артрита и связанной с заболеванием боли, полное рассасывание имеющихся в организме отложений кристаллов уратов и предотвращение образования новых [3, 4].

Любые действующие рекомендации по лечению подагры непременно включают положение о необходимости достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови. Этот уровень определен как величина <360 мкмоль/л для всех пациентов и <300 мкмоль/л для пациентов с тяжелой подагрой (наличие подкожных и/или внутрикостных тофусов, хронического артрита, подагрической артропатии) как в национальных, так и в некоторых зарубежных и межнациональных рекомендациях [5–9]. Достижение целевых уровней МК, таким образом, считается основной целью лечения и базовым методом оценки эффективности терапии, поскольку отражает постепенное рассасывание кристаллов уратов, включая тофусы, снижение частоты острых приступов подагрического артрита вплоть до их полного исчезновения [10–14]. Препаратом первой линии терапии подагры, как постулируют все основные рекомендации [5–9, 15], является ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол, который, исходя из длительного в сравнении с другими уратснижающими средствами опыта его применения, доказанной эффективности [12, 16, 17], предполагаемого кардиопротективного действия [18, 19] и экономической целесообразности [20], рассматривают в качестве препарата первой линии терапии подагры [21].

Максимально допустимая доза аллопуринола весьма высока — 900 мг/сут, однако в клинической практике дозы выше 300 мг/сут назначаются редко, что осложняет реализацию таргетного принципа терапии подагры [22]. Более того, насколько оправдан метод титрования дозы аллопуринола до максимально возможной, практически не изучено; и даже в сравнительных исследованиях применяемые дозы препарата, как правило, не превышали 300 мг/сут, предопределяя относительно редкое (36–42%) достижение целевого уровня МК при использовании низких доз препарата [23–25]. При этом одной из причин плохого контроля над заболеванием считается неоптимальная лекарственная, прежде всего уратснижающая, терапия [26].

Цель исследования: определение вероятности достижения целевого уровня МК сыворотки крови у пациентов с подагрой при последовательном титровании дозы препарата до максимально возможной в соответствии со стратегией «лечение до цели».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одноцентровом проспективном 6-месячном исследовании эффективности аллопуринола при назначении в соответствии со стратегией «лечение до цели» приняли участие 78 пациентов с подагрой, наблюдаемых в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2017 г. по январь 2021 г.

Критерии включения:

- ♦ установленный диагноз подагры (критерии ACR/EULAR 2015) [27];
- ♦ возраст старше 18 лет;
- ♦ уровень МК сыворотки крови >360 мкмоль/л;
- ♦ неиспользование уратснижающих препаратов на момент включения в исследование;
- ♦ наличие двух и более приступов артрита за последний год;
- ♦ подписанная форма информированного согласия.

Критерии невключения:

- ♦ наличие любых других ревматических заболеваний, характеризующихся воспалительным артритом, включая системные заболевания соединительной ткани, спондилоартриты, другие микрокристаллические артриты;
- ♦ наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению процедур исследования;
- ♦ расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²;
- ♦ наличие противопоказаний к приему аллопуринола, перечисленных в инструкции по медицинскому применению, включая аллергические реакции и реакции гиперчувствительности [28], а также анамнестические данные о нежелательных явлениях и/или неэффективности предшествующего приема аллопуринола, по мнению врача и/или пациента;
- ♦ двукратное превышение верхней границы нормативного показателя уровней трансаминаз (АЛТ и АСТ) крови, печеночная недостаточность;
- ♦ злокачественные новообразования в анамнезе в течение предшествующих 5 лет;
- ♦ потребность в назначении терапии любым другим препаратом, снижающим уровень МК, помимо аллопуринола;
- ♦ отказ от приема уратснижающей терапии.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом.

Всем включенным в исследование пациентам инициировали терапию аллопуринолом в начальной дозе 100 мг 1 р/сут, каждые 2–3 нед. проводилось измерение сывороточного уровня МК крови, при сохранении уровня МК выше целевого дозу увеличивали на 100 мг/сут вплоть до достижения целевого уровня МК, при необходимости титрование дозы проводилось до максимально допустимой — 900 мг/сут. У пациентов с наличием ХБП 3-й степени (рСКФ в пределах 30–59 мл/мин/1,73 м²) максимальная доза аллопуринола составила 300 мг/сут. У пациентов с подагрой, характеризующейся наличием подкожных тофусов, целевой уровень МК сыворотки крови был принят за величину <300 мкмоль/л, у остальных пациентов — <360 мкмоль/л.

По достижении целевого уровня МК титрование дозы прекращали, и пациент принимал препарат в подобранной дозе вплоть до завершения исследования. Через 6 мес. от начала приема препарата вновь проводилось исследование сывороточного уровня МК с целью определения стабильности достигнутого результата (целевого уровня МК сыворотки). Период наблюдения за каждым пациентом составил 6 мес. (26 нед.) непрерывного применения аллопуринола.

В качестве профилактики приступов артрита препаратом выбора был колхицин в дозе 0,5 мг/сут, при противопоказаниях и/или плохой переносимости — НПВП в минимальной эффективной противовоспалительной дозе, при их непереносимости или наличии противопоказаний — глюкокортикоиды (преднизолон 7,5 мг/сут). Выбор конкретного препарата проводился индивидуально, с учетом имеющихся противопоказаний к длительному применению этого препарата. Пациенты, у которых развились непереносимость или нежелательные явления при приеме одного препарата, могли перейти на прием другого лекарственного средства или полностью прекратить профилактический прием.

Лабораторные исследования включали в себя определение уровня МК, АЛТ, АСТ и креатинина на каждом визите. На первом и последнем визитах проводился общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ. СКФ рассчитывалась по формуле СКД-EPI — креатинин (eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate, CKD-EPI creatinine equation).

Первичной конечной точкой было достижение целевого уровня МК сыворотки при применении аллопуринола путем титрования до максимально возможных доз (первичную конечную точку определяли у всех пациентов, включенных в исследование). Вторичными конечными точками являлись влияние проводимой терапии аллопуринолом на показатели, отражающие функцию почек и печени, и эффективность терапии через 6 мес. от начала исследования, также определяемая при помощи вычисления доли пациентов с целевым уровнем МК (вторичные конечные точки определяли у пациентов, завершивших исследование).

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратичных отклонений (M±δ) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения признаков двух зависимых групп использовали тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходная клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с подагрой представлена в таблице 1.

Уровень МК <360 мкмоль/л был определен как целевой для 45 (57,7%) пациентов, уровень <300 мкмоль/л — для 33 (42,3%) пациентов.

У 9 (11,5%) из 78 пациентов с наличием ХБП 3-й степени (рСКФ в пределах 30–60 мл/мин/1,73 м²) максимально используемая доза аллопуринола составила 300 мг/сут.

В процессе титрования дозы аллопуринола целевой уровень МК был достигнут у 67 (86%) из 78 пациентов. По мере увеличения дозы аллопуринола число пациентов, достигших искомого уровня МК сыворотки, проспективно увеличивалось (см. рисунок). В дальнейшем доза аллопуринола оставалась неизменной в течение всего оставше-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с подагрой (n=78) перед назначением аллопуринола

Оцениваемый параметр	Результат
Общая характеристика	
Возраст, лет (M±δ)	50,7±10,5
Пол (мужчины/женщины), n (%)	71 (91) / 7 (9)
Рост, см (M±δ)	177,6±9
Масса тела, кг (M±δ)	93,3±15
ИМТ, кг/м ² (M±δ)	29,6±4,5
Лабораторные данные (сывороточные уровни)	
МК, мкмоль/л (M±δ)	527,6±101,3
Креатинин, мкмоль/л (M±δ)	89,1±18,8
АСТ, ед/л (M±δ)	20,5 [17,1; 27,7]
АЛТ, ед/л (Me [25-й; 75-й перцентили])	22,4 [17,6; 34,6]
КФК, ед/л (Me [25-й; 75-й перцентили])	95,6 [61; 133]
Глюкоза, ммоль/л (M±δ)	5,9±1,5
СРБ, мг/л (Me [25-й; 75-й перцентили])	1,55 [0,9; 4,6]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±δ)	89,1±18,8
Клинические данные	
Длительность заболевания, лет (Me [25-й; 75-й перцентили])	9,9 [4,7; 14,9]
Количество пораженных суставов (анамнез) (Me [25-й; 75-й перцентили])	4 [3; 9]
Частота приступов артрита в год (Me [25-й; 75-й перцентили])	5 [3; 10]
Наличие тофусов, n (%)	33 (42,3)
Сопутствующие заболевания	
Сахарный диабет, n (%)	13 (16,7)
Артериальная гипертензия, n (%)	44 (56,4)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²), n (%)	29 (37,2)
ХБП 3-й степени (рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м ²), n (%)	9 (11,5)

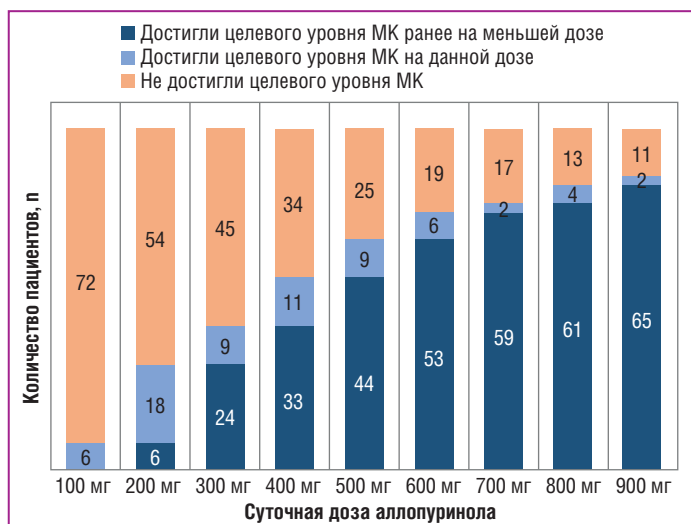


Рисунок. Вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки пациентами с подагрой (n=78) в зависимости от максимальной дозы аллопуринола при ее титровании

гося периода исследования, при этом уровень МК сыворотки от момента завершения титрования дозы препарата вплоть до завершающего визита не определялся.

Так, за время наблюдения из исследования были исключены 7 (9%) из 78 пациентов. В 3 случаях пациенты были исключены по причине прекращения приема аллопуринола в связи с развитием нежелательных реакций: у 2 пациентов — аллергической реакции по типу крапивницы при приеме аллопуринола в дозах 100 и 300 мг/сут (в обоих случаях симптомы быстро и полностью регрессировали на фоне приема антигистаминных препаратов) и у одного пациента было зафиксировано увеличение сывороточного уровня креатинина (166 мкмоль/л) и снижение рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (доза аллопуринола на этот момент составляла 200 мг/сут). Четыре пациента не явились на запланированные визиты и также были выведены из исследования. При этом все 67 пациентов, у которых в процессе титрования дозы был достигнут целевой уровень МК сыворотки, завершили исследование.

Таким образом, исследование завершил 71 пациент, все они были обследованы через 6 мес. от начала приема

аллопуринола. Из них вторичная конечная точка (сохранение целевого уровня МК сыворотки) была достигнута у 52 (73%), т. е. сывороточный уровень МК оставался в пределах установленных нормативных значений на момент завершающего визита (6 мес. от начала терапии).

У 15 (22%) из 67 пациентов, достигших целевого уровня МК, уровень МК на момент завершающего визита превысил целевой, хотя и был ранее достигнут в процессе титрования дозы аллопуринола. Дозы аллопуринола на момент прекращения титрования (при достижении целевого уровня МК сыворотки) у этих пациентов распределились следующим образом: 100 мг/сут — 1 пациент, 200 мг/сут — 3 пациента, 300 мг/сут — 1 пациент, 400 мг/сут — 2 пациента, 500 мг/сут — 2 пациента, 600 мг/сут — 1 пациент, 700 мг/сут — 1 пациент, 800 мг/сут — 3 пациента и 900 мг/сут — 1 пациент. Пять из 15 указанных пациентов принимали на момент прекращения титрования низкие дозы препарата (≤300 мг/сут), еще 5 пациентов — средние (400–600 мг/сут) и оставшиеся 5 пациентов — высокие (700–900 мг/сут). Таким образом, возможность эскалации дозы препарата оставалась у 14 из тех 15 пациентов, у которых исходно целевой уровень МК был достигнут, однако на момент окончания исследования уровень МК вновь превышал целевой.

У 5 (56%) из 9 пациентов с рСКФ в пределах 30–59 мл/мин/1,73 м² к концу исследования сывороточный уровень МК соответствовал целевому, причем в 6 из 9 случаев отмечалось значимое увеличение рСКФ до величин, превышающих 60 мл/мин/1,73 м² (табл. 2).

Также у завершивших исследование пациентов (n=71) было отмечено снижение среднего сывороточного уровня креатинина и увеличение медианы уровня АСТ, не имевшее клинического значения. Средние значения рСКФ не изменились (табл. 3).

Прием высоких доз (700–900 мг/сут) аллопуринола пациентами с подагрой (n=14) также не приводил к значимым изменениям исследуемых показателей (табл. 4).

Ни у одного пациента, независимо от принимаемой дозы аллопуринола, сывороточные уровни АСТ и АЛТ не достигли двукратного превышения верхней границы нормы.

Таблица 2. Значения уровня МК сыворотки у пациентов с подагрой и рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м², получавших терапию аллопуринолом, в начале и по завершении исследования (n=9)

Возраст, лет	Доза аллопуринола, мг/сут	Исходный уровень МК, мкмоль/л	Уровень МК спустя 6 мес. после начала терапии, мкмоль/л	Исходный уровень рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	рСКФ спустя 6 мес. после начала терапии, мл/мин/1,73 м ²	Достижение целевого уровня МК
62,2	100	414	307	59,6	84,21	Да
51,3	300	580	280	59,36	72,12	Да
62	200	432	264	56,01	82,85	Да
71,5	300	474	340	53,17	65,74	Да
59,7	300	625	406	58,86	65,39	Нет
54,3	300	423	298	57,34	67,48	Да
49,8	300	553	452	48,39	51,03	Нет
62,3	300	475	403	58,33	57,14	Нет
52,3	300	694	478	43,2	45,2	Нет

Таблица 3. Значения уровней креатинина, трансаминаз сыворотки и рСКФ у получавших терапию аллопуринолом в начале и по завершении исследования (n=71)

Параметр	До начала терапии	Спустя 6 мес. после начала терапии	p
Креатинин, мкмоль/л (M±δ)	89,1±18,8	83,4±15,5	0,023
АСТ, ед/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	20,5 [17,1; 27,7]	22,9 [17,4; 31,5]	0,041
АЛТ, ед/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	22,4 [17,6; 34,6]	23,3 [19,9; 38,7]	0,22
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±δ)	89,1±18,8	91,3±17,3	0,88

Таблица 4. Значения уровней креатинина, трансаминаз сыворотки и рСКФ у получавших терапию аллопуринолом в дозе 700–900 мг/сут в начале и по завершении исследования (n=14)

Параметр	До начала терапии	Спустя 6 мес. после начала терапии	p
Креатинин, мкмоль/л (M±δ)	87,3±18	76,1±13,2	0,12
АСТ, ед/л (M±δ)	19,5 [15,7; 19,5]	19 [14; 31]	0,080
АЛТ, ед/л (Ме [25-й; 75-й перцентили])	18,4 [18,4,6; 21,7]	22,3 [15; 43,3]	0,38
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² (M±δ)	91,4±16,4	101,4±19,3	0,20

Обсуждение

Хотя аллопуринол используется для лечения подагры на протяжении более полувека и признан препаратом первой линии уратснижающей терапии, значительная часть пациентов, его принимающих, не достигают необходимого уровня МК сыворотки, что предопределено использованием низких доз, тогда как данные об эффективности высоких (>600 мг/сут) и средних (400–600 мг/сут) доз аллопуринола весьма ограничены [29–31]. Еще меньше данных о практическом применении методики индивидуального подбора дозы аллопуринола путем постепенной ее эскалации, но и в этом случае используемая суточная доза, как правило, не превышает 600 мг/сут [32], тогда как инструкцией лимитировано назначение значительно большей дозы (>900 мг/сут) [5]. В российской популяции проспективные исследования, посвященные изучению возможности практического применения высоких доз аллопуринола пациентами с подагрой, до настоящего момента вовсе не проводились. Данная работа является одной из немногих проспективных работ, где одновременно проводились и титрование дозы препарата до максимально возможной, и последовательная оценка достижения целевого уровня МК исходя из существующих рекомендаций.

Главный результат нашей работы — подтверждение того, что таргетное лечение аллопуринолом, осуществляемое в полном соответствии с действующими федеральными рекомендациями, позволяет реализовать желаемую цель терапии у большинства пациентов с подагрой [5]: первичная конечная точка была достигнута у 86% из включенных в исследование пациентов, причем почти у половины из них целевой уровень МК, исходя из тяжести подагры, был определен как величина <300 мкмоль/л, а не <360 мкмоль/л, что является отличительной особенностью нашего исследования.

В настоящий момент есть данные всего двух рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность стратегии «лечение до достижения цели» с лечением подагры без определенного уровня МК, которого необходимо добиться [32, 33]. В одном из них приняли участие 517 пациентов, из которых 255 пациентов основной группы получали терапию под наблюдением медицинской сестры строго в соответствии с таргетным принципом терапии (в качестве первой линии терапии назначался аллопуринол 100 мг/сут, доза которого увеличивалась каждые 3–4 нед. в зависимости от концентрации уратов

сыворотки, вплоть до максимальной — 900 мг 1 р/сут; при недостижении целевого уровня МК (<360 мкмоль/л) вместо аллопуринола назначался фебуксостат в дозе 80 мг/сут (при необходимости доза увеличивалась до 120 мг/сут) или бензбромарон в дозе 50 мг/сут (с возможным титрованием до 200 мг/сут) [33]. Остальные 262 пациента получали терапию под руководством врача общей практики, без строгого контроля. При строгом контроле за терапией через 2 года от начала лечения продолжали получать уратснижающие препараты 96% пациентов, тогда как в группе сравнения — только 47% пациентов. И в основной группе, и в группе сравнения наиболее часто применяемым препаратом был аллопуринол (84% и 96% пациентов соответственно). То есть, практически как и в нашем случае (86% пациентов), у 84% пациентов основной группы подобная терапия была достаточной для достижения целевого уровня МК сыворотки, при этом у 80% из них доза препарата была больше 300 мг/сут (в среднем — 460 мг/сут). Оставшиеся 16% принимали либо фебуксостат (14%), либо, крайне редко (2%), урикозурики, и ни одному из пациентов не потребовалась комбинированная терапия (ингибитор ксантиноксидазы + урикозурик), что крайне важно, так как и монотерапия урикозуриками, и комбинированное лечение (ингибитор ксантиноксидазы + урикозурик) в РФ затруднительны по причине отсутствия зарегистрированных в нашей стране препаратов этой группы.

Таким образом, данные M. Doherty et al. [33] показали, что даже спустя 2 года от начала терапии при должном контроле у 95% пациентов сывороточный уровень МК можно поддерживать на уровне меньшем, чем 360 мкмоль/л, тогда как таковых в группе сравнения было всего 30% (отношение рисков 3,18, 95% доверительный интервал 2,42–4,18). В сопоставимом по времени проведения отечественном исследовании доля пациентов, которые поддерживали сывороточный уровень МК в указанном пределе и в большинстве своем воздерживались от динамического наблюдения у ревматолога и, следовательно, от титрования дозы аллопуринола, также была низкой, составив всего 24% [34]. Достижение желаемой цели лечения в случае неэффективности аллопуринола, применяемого в максимальных дозах, или при наличии противопоказаний к его использованию возможно при назначении фебуксостата, по нашим данным, почти в ¾ от всех случаев [35], что подтверждает оптимальное как с точки зрения клинической практики, так и с точки зрения медико-экономического

анализа применение подобной схемы терапии (эскалация дозы аллопуринола с последующей заменой на фебуксостат при неэффективности первого) [20, 33]. Наконец, интересным результатом работы M. Doherty et al. [33] было отсутствие нарастания частоты нежелательных явлений при титровании дозы аллопуринола у пациентов со сниженной функцией почек, что согласуется с результатами исследования L.K. Stamp et al. [32]: титрование, при необходимости, дозы аллопуринола до 600 мг/сут при умеренном снижении рСКФ не привело к увеличению частоты нежелательных эффектов, связанных с приемом аллопуринола, но увеличило долю пациентов, достигших и длительно, на протяжении периода наблюдения поддерживающих целевой уровень МК сыворотки, более чем в 2 раза (с 32% до 69%). В нашей работе мы сознательно лимитировали дозу аллопуринола у пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², учитывая возможные риски токсико-аллергических реакций [36], однако по результатам наблюдения у 5 из 9 таких пациентов проводимая терапия способствовала улучшению показателя, что, во-первых, косвенно подтверждает возможность нефропротективного действия аллопуринола при подагре [37], а во-вторых, позволяет вкуче с отсутствием иных нежелательных эффектов рассматривать в перспективе возможность дальнейшего нарастания суточной дозы препарата вплоть до достижения целевого уровня МК сыворотки. Последний постулат находит подтверждение и в крупном исследовании LASSO, основной задачей которого было изучение безопасности применения различных доз аллопуринола пациентами с подагрой (n=1735) при ежемесячных визитах [38]. Исследователям рекомендовали (но не требовали) титровать дозу препарата до достижения уровня МК сыворотки < 360 мкмоль/л. Анализ проводился в 3 группах: принимавших аллопуринол в дозе < 300 мг/сут (таковых было 14,4%), в дозе 300 мг/сут (большинство (65,4%) принимало препарат в указанной дозе) и в дозе > 300 мг/сут (20,2% пациентов, причем 1,1% пациентов принимали препарат в дозе ≥ 700 мг/сут). Вероятность частоты нежелательных явлений и обусловленной ими отмены препарата была обескураживающей: доза до 300 мг/сут вызывала нежелательные явления у 15,2%, доза 300 мг/сут — у 9,5%, доза > 300 мг/сут — у 11,4%. Частота нежелательных явлений, приведших к отмене аллопуринола или выводу из исследования, — 10,8, 3,6 и 1,7% соответственно. То есть вероятность нежелательных явлений не нарастала с увеличением дозы препарата, а вероятность прекращения терапии и вовсе снижалась. В нашем случае у всех 4 пациентов, которым пришлось отменить аллопуринол, нежелательные реакции развивались при приеме низких доз препарата, что, как и нарастающая в зависимости от дозы аллопуринола вероятность достижения целевого уровня МК крови, согласуется с данными исследования LASSO. Тем более не понятны опасения исследователей, участвующих в LASSO, легко титровавших суточную дозу аллопуринола до 300 мг, но редко назначавших большие дозы.

Доступность терапии аллопуринолом в РФ максимально высока: аллопуринол независимо от фирмы-производителя входит в число жизненно важных препаратов, что предопределяет его низкую стоимость. Помимо аллопуринола, выпускаемого отечественными производителями, в РФ также зарегистрирован и доступен препарат Милуриг® (Венгрия), единственный европейский аллопуринол в нашей стране, опыт применения которого исчисляется десятилетиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать очевидный вывод о высокой эффективности применения аллопуринола в качестве первой линии терапии подагры путем титрования дозы согласно стратегии «лечение до цели». Учитывая, что у части пациентов с уже подобранной дозой аллопуринола при динамическом наблюдении было зафиксировано повышение сывороточного уровня МК выше лимитированного, целесообразно оценивать уровень МК в динамике и тогда, когда целевой уровень МК достигнут. Следует констатировать также, что вероятность отмены аллопуринола из-за развития нежелательных явлений низка и не зависит от принимаемой дозы препарата.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках научной темы № 0397-2020-0007 «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)».

Литература

- Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;42(1):5-7. [Nasonova V.A., Barskova V.G. Early diagnostic and treatment of gout — is scientifically based requirements for improvement of labour and living prognosis of patients. Rheumatology Science and Practice. 2004;42(1):5-7 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2004-1374.
- Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):60-77. [Nasonov E.L., Eliseev M.S. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):60-77 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-60-77.
- Dalbeth N., Stamp L.K., Taylor W.J. What is remission in gout and how should we measure it? Rheumatology (Oxford). 2021;60(3):1007-1009. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa853.
- Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov E.L. Russian Clinical Guidelines. Rheumatology. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
- Ассоциация ревматологов России. Подагра. Клинические рекомендации. 2018. (Электронный ресурс.) URL: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/251_1 (дата обращения: 01.09.2022). [Association of Rheumatologists of Russia. Gout. Clinical guidelines. 2018. (Electronic resource.) URL: http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/251_1 (access date: 01.09.2022) (in Russ.)].
- Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):141-146. [Eliseev M.S. New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(2):141-146 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-141-146.
- Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):600-609. [Eliseev M.S. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain itmes. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(6):600-609 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-600-609.
- Hui M., Carr A., Cameron S. et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Rheumatology (Oxford). 2017;56(7):e1-e20. DOI: 10.1093/rheumatology/kex156.
- Pascart T., Latourte A., Flipo R.M. et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. Joint Bone Spine. 2020;87(5):395-404. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002.
- Li-Yu J., Clayburne G., Sieck M. et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? J Rheumatol. 2001;28(3):577-580.
- Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. Ann Rheum Dis. 2007;66(8):1056-1058. DOI: 10.1136/ard.2006.060368.
- Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijoan J.I. et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum. 2002;47(4):356-360. DOI: 10.1002/art.10511.
- Shoji A., Yamana H., Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Care & Research. 2004;51(3):321-325.

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



ЕВРОПЕЙСКИЙ АЛЛОПУРИНОЛ С ПОКАЗАНИЕМ «ВСЕ ВИДЫ ГИПЕРУРИКЕМИИ»¹

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ²

Пациенты с АГ²

ЦУ МК:
не выше **360**
мкмоль/л

Пациенты с АГ
и высоким ССР²

ЦУ МК:
не выше **300**
мкмоль/л



С инструкцией по медицинскому применению Милурит® и дополнительной информацией о проблеме гиперурикемии можно ознакомиться по ссылке:

ЦУ – целевые уровни. АГ – артериальная гипертензия. ССР – сердечно-сосудистый риск. МК – мочевая кислота

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит® (таблетки). Регистрационное удостоверение ЛП-НП(000082)-(Р)-РУ от 14.10.2020. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по мед. применению.

2. Чазова И.Е. и др. Наилучшее по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 4. DOI: 10.26442/2075082X.2019.4.1906986.

ООО «ЭГИС-РУС»

Россия, 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66; Факс: +7 (495) 789-66-31

E-mail: moscow@egis.ru, www: ru.egis.health



Возможности хондропротективной терапии остеоартрита в аспекте сохранения функции почек

Профессор Л.Н. Елисеева¹, С.В. Карташова², к.м.н. О.И. Ждамарова¹,
к.м.н. Н.Ю. Тихомирова¹, к.м.н. А.Ю. Бледнова¹

¹ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

²ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1», Краснодар

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать особенности изменения фильтрационной функции почек у пациентов с болевым синдромом на фоне остеоартрита (ОА) коленных суставов с применением терапевтических и хирургических методов устранения боли.

Материал и методы: в исследование включено 193 пациента с ОА коленного сустава II–IV стадии по Kellgren — Lawrence (средний возраст 61,23±6,64 года) с клинически значимым болевым суставным синдромом (6 и более баллов по ВАШ) и коморбидными состояниями, которые были разделены на 4 группы в зависимости от проводимого лечения: эндопротезирование коленного сустава, артроскопические вмешательства, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или курсы инъекционной терапии хондроитина сульфатом. Группу сравнения составили больные гипертонической болезнью без суставной патологии, получающие стандартную антигипертензивную терапию. Ретро- и проспективно определяли уровень креатинина крови и расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) в начале и в конце (через 1,5–2,5 года) исследования. Динамику рСКФ оценивали с пересчетом на 1 мес. Кроме того, оценивали потребность в приеме НПВП.

Результаты исследования: установлены разнонаправленные изменения рСКФ с тенденцией к снижению показателя у большинства пациентов, принимающих НПВП в качестве анальгетиков. В то же время устранение болевых ощущений посредством хирургического вмешательства даже с временным отказом от приема НПВП или путем проведения повторных курсов терапии с применением парентеральной формы хондроитина сульфата позволяет предотвратить снижение рСКФ или восстановить ее до нормальных значений у большинства пациентов.

Заключение: определение динамики рСКФ с пересчетом на 1 мес. позволяет унифицировать контрольный показатель при наблюдении за пациентами в реальной клинической практике. Динамическая оценка рСКФ может рассматриваться как эффективный способ контроля безопасности применения анальгетической терапии при болевых формах ОА.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов, скорость клубочковой фильтрации, хондроитина сульфат, эндопротезирование, нестероидные противовоспалительные препараты.

Для цитирования: Елисеева Л.Н., Карташова С.В., Ждамарова О.И. и др. Возможности хондропротективной терапии остеоартрита в аспекте сохранения функции почек. РМЖ. 2022;6:24–29.

ABSTRACT

Possibilities of chondroprotective therapy of osteoarthritis in terms of preserving kidney function

L.N. Eliseeva¹, S.V. Kartashova², O.I. Zhdamarova¹, N.Yu. Tikhomirova¹, A.Yu. Blednova¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar

²Research Institute of the Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar

Aim: to analyze the patterns of changes in the renal filtration function in patients with pain syndrome during knee osteoarthritis (OA) using therapeutic and surgical methods for pain management.

Patients and Methods: the study included 193 patients with Kellgren–Lawrence grade II–IV knee OA (mean age 61.23±6.64 years) with clinically significant joint pain syndrome (6 or more points according to VAS) and comorbid conditions, which were divided into 4 groups depending on the treatment: endoprosthesis replacement, arthroscopy, NSAIDs intake or injection therapy courses with chondroitin sulfate. The comparison group consisted of patients with hypertension without joint pathology receiving standard antihypertensive therapy. The creatinine level and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were retrospectively and prospectively determined in the beginning and in the end (after 1.5–2.5 years) of the study. eGFR trend was evaluated based on 1 month. Besides, the need for NSAIDs intake was assessed.

Results: multidirectional changes in eGFR were established with a tendency to decrease in the majority of patients taking NSAIDs as analgesics. At the same time, the pain relief through surgical intervention, even with a temporary withdraw to take NSAIDs or by repeated courses of therapy using the parenteral form of chondroitin sulfate, prevents a decrease in eGFR or restores it to normal values in most patients.

Conclusion: determination of the eGFR trend calculated for 1 month allows to unify the control indicator during the follow-up of patients in real clinical practice. Dynamic evaluation of eGFR can be considered as an effective way to control the safety of analgesic therapy in pain forms of OA.

Keywords: knee osteoarthritis, glomerular filtration rate, chondroitin sulfate, endoprosthesis, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

For citation: Eliseeva L.N., Kartashova S.V., Zhdamarova O.I. et al. Possibilities of chondroprotective therapy of osteoarthritis in terms of preserving kidney function. RMJ. 2022;6:24–29.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия большое внимание уделяется распространенной надпочечниковой патологии почек, которая обозначается как хроническая болезнь почек (ХБП) и является значимым фактором, влияющим на продолжительность жизни населения, повышение экономических затрат на коррекцию ее последствий и поддержание жизнедеятельности с применением заместительной почечной терапии [1].

Среди пусковых причин и факторов риска формирования и прогрессирования последствий ХБП рассматриваются традиционные полиэтиологические и мультифакторные заболевания (артериальная гипертензия (АГ), системное атеросклеротическое поражение сосудов, нарушение углеводного обмена и клинически явный сахарный диабет (СД), ожирение, гиперурикемия, прием отдельных лекарственных препаратов и полипрагмазия). Отмечают также синергические эффекты перечисленных факторов в случае их сочетанного присутствия у одного пациента [2–4].

Особое внимание в указанном аспекте привлекает наличие болевых синдромов в различных отделах опорно-двигательного аппарата, особенно при развитии остеоартрита (ОА) коленных суставов. ОА, часто выявляемый у пациентов зрелого и пожилого возраста, осложняет течение метаболических и сосудистых возраст-ассоциированных заболеваний.

С одной стороны, нарушение функции суставов (в частности, коленных) создает условия для гиподинамии — фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД, остеопороза и т. д. [5]. С другой стороны, высокая частота развития боли при активных и пассивных движениях у этих больных обуславливает необходимость дополнительного применения анальгетических препаратов с доказанным отрицательным влиянием на функцию почек, которая у данной когорты больных уже скомпрометирована имеющимися заболеваниями. Причем сам факт наличия болевых ощущений через систему различных медиаторов отрицательно влияет на восприятие боли и регуляцию метаболических и сосудистых взаимоотношений [6]. В данных условиях нарушение функции почек может рассматриваться с позиции органа-мишени (повреждаемого коморбидными заболеваниями), а также, несомненно, как значимый самостоятельный фактор прогрессирования всех сопутствующих заболеваний [7].

В связи с этим многочисленные клинические и экспериментальные исследования посвящены поиску информативных маркеров раннего повреждения почек, которые могли бы сигнализировать о необходимости нефропротективного воздействия [8]. Однако известные к настоящему времени показатели не могут рассматриваться как идеальные не только с позиции их информативности, но и в аспекте финансовой затратности [9, 10]. По этой причине внимание привлекает использование в клинической практике рутинных методов контроля функции почек и поиск наиболее безопасных методик устранения боли при ОА. Одним из доступных показателей контроля функции почек может быть расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) с использованием медицинского калькулятора [11]. Так, было показано, что у пациентов, нуждающихся в оперативном лечении ОА, снижение рСКФ до 30–45 мл/мин/1,73 м² обуславливает увеличение (в 3,2 раза) продолжительности госпитализации, потребности в переливании кровезаменителей, повышение смертно-

сти от различных причин в первые 30 дней после оперативных вмешательств на суставах [12–15].

В медицинской литературе и регламентирующих документах по оценке качества оказания медицинской помощи указывается на многочисленные ограничения применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений [16], значительно меньше внимания уделяется обязательности контроля за направленностью изменения функции почек в начале и в динамике терапии дегенеративных процессов в суставах и позвоночнике с болевыми проявлениями. Вследствие произошедших в последнее время изменений парадигмы патогенеза ОА с доказательством роли постоянного низкоэнергетического воспаления в хрящевой и окружающих сустав тканях применение НПВП получило патогенетическое обоснование [17], при этом возникла необходимость изучения безопасности их использования. Так, клиническое наблюдение более чем за 1798 пациентами старше 65 лет [18] показало, что даже при снижении рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² респонденты часто использовали группу НПВП без врачебных назначений. Исследование группы фармакологического контроля Индии у пациентов в возрасте 40–80 лет также установило высокую частоту формирования ХБП на фоне применения различных НПВП для устранения болей в суставах и позвоночнике [19]. В то же время имеются данные о возможном улучшении функции почек при введении строгого контроля за показателем рСКФ и ограничении приема НПВП [20]. Еще более настораживающие ситуации связаны с оценкой безопасности комбинации НПВП с ингибиторами ренина и мочегонными препаратами, совместное применение последних считается наиболее эффективным в лечении АГ, сердечной недостаточности и других состояний. Оказалось, что дополнение проверенной двойной комбинации НПВП вызвало достоверное снижение функции почек по оценке рСКФ [21].

Вышеизложенные факты обосновывают поиск путей коррекции болевых синдромов на фоне дегенеративных заболеваний суставов, обеспечивающих уменьшение активности воспалительных реакций с сохранением или улучшением функции почек при условии кардиологической и гастроэнтерологической безопасности. В качестве возможных кандидатов среди лекарственных препаратов с заявленными свойствами рассматриваются хондропротекторы (SYSADOA), обладающие доказанными противовоспалительными и дополнительными плейотропными эффектами [22–24].

Цель исследования: проанализировать особенности изменения фильтрационной функции почек у пациентов с болевым синдромом на фоне ОА коленных суставов с применением терапевтических и хирургических методов устранения боли.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 193 пациента с ОА коленных суставов II–IV стадии по Kellgen — Lawrence (II–III стадия у пациентов 4-й группы и III–IV стадия у больных 1–3-й групп) в возрасте 61,23±6,64 года с клинически значимым (6 и более см по ВАШ боли) болевым синдромом. Более 90% этих больных в качестве коморбидной патологии имели АГ и получали традиционную антигипертензив-

ную терапию (АГТ), которая не изменялась в течение 3 мес. до включения в исследование и на протяжении всего периода наблюдения. Учитывая наличие АГ практически у всех пациентов, включенных в исследование, в качестве сравнения использовали группу из 23 больных с подтвержденной АГ II стадии, получающих рекомендуемую кардиологом АГТ традиционными препаратами (преимущественно ингибиторами АПФ в сочетании с тиазидоподобными диуретиками) с достигнутым целевым уровнем артериального давления (АД), без клинически значимой патологии суставов (отсутствие жалоб и нарушения функции).

Все пациенты обследованы с оценкой состояния опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и почек в условиях ортопедо-травматологического отделения ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1», находились под динамическим наблюдением терапевта отделения. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, все пациенты подтвердили добровольное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов с урологической патологией, злокачественными заболеваниями, хронической сердечной недостаточностью более 2А стадии, аномалиями развития костной системы, другими заболеваниями суставов, признаками диспластических нарушений соединительной ткани, системными ревматологическими заболеваниями и хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения.

Всем пациентам проводили общепринятые [26] клинические и лабораторные исследования, уточняли коморбидные состояния, но акцент в настоящем исследовании был сделан на динамических изменениях фильтрационной функции почек. Оценивали уровень креатинина крови и рСКФ в начале и в конце исследования. Динамику рСКФ оценивали с пересчетом на 1 мес.

Исследование состояло из ретроспективной и проспективной частей. В 1-ю группу были включены 64 человека, перенесших тотальное эндопротезирование (ТЭП) обоих коленных суставов. Оценивали уровень креатинина с расчетом СКФ перед первой (ретроспективно по медицинским документам) и второй операцией на контралатеральном суставе. Это были пациенты, у которых после первой операции значительно (с $6,2 \pm 0,6$ до $2,3 \pm 0,5$ см по ВАШ) уменьшилась боль в прооперированном суставе, но сохранялись боли при активных движениях в другом коленном суставе, что требовало эпизодического применения НПВП. Они нерегулярно принимали разные препараты или пищевые добавки хондропротективного ряда, но вынуждены были обратиться к ортопедам для операции на другом коленном суставе. Во 2-ю группу включили 26 пациентов, перенесших второе или единственное ТЭП, у которых оценивали рСКФ перед операцией и проспективно через 2–3 года. Особенностью отбора пациентов во 2-ю группу был факт хорошего анальгетического эффекта (в среднем уровень боли в обоих коленных суставах не превышал $3,2 \pm 0,7$ см по ВАШ) после двух или одной операции, что исключало необходимость приема препаратов для лечения суставной патологии. Третью группу составили 48 пациентов, перенесших артроскопическое вмешательство по поводу гонартроза (малые оперативные вмешательства), следствием которого было снижение уровня болевых ощущений в среднем на $2,6 \pm 0,9$ см по ВАШ. Опрос показал, что пациенты 3-й группы эпизодически принимали НПВП на фоне больших нагрузок, но использовали ортезы в по-

слеоперационном периоде. Проспективно перед операцией и через 1,5–2,5 года динамического послеоперационного наблюдения повторно оценивали рСКФ. В 4-ю группу включено 55 пациентов со II–III стадией гонартроза и значимым ($6,1 \pm 0,8$ см по ВАШ) болевым синдромом, которые длительное время получали консервативное лечение. Подгруппа 4А (n=34) для купирования болевого синдрома принимала НПВП в режиме курсового приема, чередуя с неконтролируемым режимом «по требованию», отказываясь от систематического лечения базисными препаратами. Динамика рСКФ оценивалась ретроспективно (по документам) и проспективно суммарно в течение не менее 1,5–2,5 года. Подгруппа 4Б (n=21) включала пациентов, которые после длительного периода бессистемного применения НПВП (оценить длительность и дозы препаратов не представлялось возможным) проспективно с высоким уровнем комплаентности получали курсовое (не менее 3 курсов) лечение хондроитина сульфатом (ХС) (Артогистан, ООО «Гротекс», Россия) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата [25]. Эта подгруппа также наблюдалась от 1,5 до 2,5 года. Значения рСКФ оценивали перед началом наблюдения и через 1,5–2,5 года. Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, полу и коморбидному статусу. С учетом разных периодов времени между лабораторными исследованиями уровня креатинина в реальной клинической практике мы определяли среднемесячное изменение рСКФ, что позволило унифицировать исследуемый показатель при анализе его изменений во всех группах обследованных.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена на персональном компьютере HP после создания электронных баз данных с использованием программы Microsoft Office Excel 2019 посредством программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и Attestat. При оценке количественных параметров использовали описательную статистику с определением среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Для правильного определения использования статистических критериев для начала оценивали распределение изученных параметров в статистических выборках. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В выборках с нормальным распределением для определения статистической значимости различий использовали критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Для оценки различий между процентными долями двух выборок использовали метод углового преобразования Фишера с расчетом ϕ .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты длительного (1,5–2,5 года) наблюдения за пациентами с выраженным болевым синдромом представлены в таблице. Пациенты из группы сравнения наблюдались около двух лет, постоянно получая АГТ, в среднем по группе поддерживалась нормотония (практически все пациенты поддерживали целевые значения АД). В этой группе определено среднемесячное снижение рСКФ на $0,23 \pm 0,83$ мл/мин/1,73 м², при этом у 60,9% больных отмечено снижение рСКФ, а в 39,1% наблюдений констатировали сохранение или увеличение среднемесячного показателя рСКФ. Такие результаты можно объяснить естественным течением сосудистой

Таблица. Динамика изучаемых показателей в группах активного вмешательства и консервативного лечения гонартроза (M±SD)

Показатель	1-я группа (n=64)	2-я группа (n=26)	3-я группа (n=48)	4-я группа		Группа сравнения (n=23)
				подгруппа 4А (n=34)	подгруппа 4Б (n=21)	
Возраст, лет	59,19±4,07	58,19±3,29	60,44±6,36	62±6,97	63,48±6,66	59,78±6,55
ИМТ, кг/м ²	32,9±4	32,56±3,3	31,19±4,3	32,46±4,19	32±4,65	30,3±5,55* [§]
АГ, %	95,3	100,0	80,3	91,2	100	100,0
СД, %	18,75	23	8,3	17,6	19	21,7
Креатинин, мкмоль/л исходно в конце наблюдения	90,3±17,28 84,55±16,89	87,6±14,86 73,92±12,33 [®]	91,5±14,2 83,03±20,37	73,18±15,76 82,75±19,28	77,68±15,26 67,88±12,75	86,27±26,9 92,03±30,15 [€]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² исходно в конце наблюдения	63,05±11,49 67,98±16,04	65,69±12,2 78,8±16,3 [®]	63,3±11,1 72,08±18,4	78,35±21,06 69,88±21,44	74,57±15,56 82,8±14,48	76,48±16,07* [§] 71,43±18,64
ΔрСКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,245±0,2	0,558±0,58 [®]	0,32±2,15	-0,99±1,52 ^{§м} [†]	0,42±0,55 [‡]	-0,23±0,83* ^{§®и€}
Длительность наблюдения, мес.	19,55±11,65	24,67±15,8 [®]	18,6±13,7	20,04±15,8	27,12±19,25 [‡]	19,64±11,18 [€]

Примечание. ИМТ — индекс массы тела (Кетле), ΔрСКФ — среднемесячное изменение рСКФ.

Статистическая значимость различий $p < 0,05$: * — между 1-й группой и группой сравнения, § — между 2-й группой и группой сравнения, ® — между 1-й и 2-й группой; ® — между 3-й группой и группой сравнения, * — между подгруппой 4А и группой сравнения, € — между подгруппой 4Б и группой сравнения, ‡ — между подгруппами 4Аи 4Б, § — между подгруппой 4А и 1-й группой, † — между подгруппой 4А и 2-й группой, ‡ — между подгруппой 4А и 3-й группой.

патологии или недостаточной комплаентностью пациентов, а возможно, наличием других факторов, которые не учитывались в связи с дизайном данного исследования.

В 1-й группе больных гонартрозом, функция почек у которых оценивалась до проведения первой операции ТЭП и перед вторым вмешательством на другом суставе, продемонстрировано увеличение рСКФ в среднем на $0,245 \pm 0,2$ мл/мин/1,73 м² в месяц, причем доля пациентов с нулевым или положительным приростом рСКФ достигала 61%, а уменьшение месячных значений рСКФ выявлено у 39% больных. Во 2-й группе, пациенты которой отмечали полный регресс боли после единственной операции на коленном суставе или после дополнительного вмешательства на противоположном суставе с устранением боли, продемонстрирован наибольший прирост среднемесячного значения рСКФ, который составил $0,558 \pm 0,58$ мл/мин/1,73 м². Причем доля больных, у которых сохранялись исходные значения СКФ или фиксировался ее прирост, составила 88%, а снижение рСКФ определено только в 11,54% случаев. Согласно дополнительному опросу эти пациенты в большинстве случаев отказывались от применения НПВП или других анальгетиков, а 15,38% из них в послеоперационном периоде принимали хондропротекторы.

Для подтверждения гипотезы о положительном влиянии снижения потребности в анальгетических средствах на функцию почек была оценена динамика рСКФ у пациентов с ОА, перенесших артроскопическое вмешательство (3-я группа). В целом по группе ежемесячный прирост значений рСКФ составил $0,32$ мл/мин/1,73 м², при этом стабильные значения или нарастание рСКФ отмечались у 79,2% пациентов и только в 20,8% наблюдений при длительном (от 1,5 до 3 лет) наблюдении выявлено снижение рСКФ. Таким образом, даже временное снижение потребности в НПВП, которое наблюдается, например, при проведении артроскопических вмешательств у большого числа больных ОА, позволяет частично или полностью восстановить

функцию почек. Другими словами, у ряда пациентов, страдающих клинически значимым ОА с выраженным болевым синдромом, возможно частичное или полное восстановление нарушений рСКФ на фоне уменьшения болевых проявлений посредством различных методов — от артроскопических вмешательств до ТЭП (см. таблицу).

Более интересные данные мы получили при анализе эффективности консервативного лечения ОА у пациентов с ОА II–III стадии, имеющих выраженные боли (≥ 6 см по ВАШ) в коленных суставах, ограничивающие объем движений и длительность передвижения. Этих пациентов мы включили в 4-ю группу, в которой все больные нуждались в терапии болевого синдрома, но в подгруппе 4А основным методом терапии был прием НПВП в связи с отказом пациентов от применения хондропротективных препаратов (см. таблицу), а в подгруппе 4Б пациенты проходили курсовое лечение инъекционной формой ХС (в среднем 3 курса). Оценка особенностей изменения рСКФ в указанных подгруппах показала, что длительное применение НПВП сопровождается преимущественно снижением рСКФ в среднем на $0,99 \pm 1,52$ мл/мин/1,73 м² в месяц с нарастанием уровня креатинина в среднем на 13%, хотя его лабораторные значения оставались в референсном диапазоне. При этом у 79,4% больных подгруппы 4А выявлялось снижение среднемесячных показателей рСКФ, а отсутствие изменений или положительная динамика зафиксирована только у 20,6% больных, в то время как в группе сравнения у больных с АГ без суставной патологии на фоне АГТ эта цифра оказалась выше — 39,1%. В подгруппе 4Б за время наблюдения продемонстрировано снижение уровня креатинина в среднем на 13,01% с суммарным среднемесячным приростом рСКФ на $0,42 \pm 0,55$ мл/мин/1,73 м². В группе терапии ХС снижение рСКФ за время наблюдения определялось только в 19% случаев, тогда как отсутствие падения рСКФ или ее среднемесячный прирост выявлен у 81% больных. Полученные положительные сдвиги в под-

группе 4Б были более выраженными, чем у пациентов с малоинвазивными вмешательствами, устраняющими болевые ощущения и потребность в применении НПВП, и чем у пациентов с АГ без суставной патологии (см. рисунок). Таким образом, положительные эффекты у пациентов группы 4Б нельзя связать с влиянием антигипертензивных средств или фактом снижения только выраженности самой боли. Можно предположить наличие плейотропных эффектов Артогистана.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем наблюдении в качестве хондропротективного препарата выбрана инъекционная форма ХС (Артогистан) в связи с наличием в официальной инструкции показания для терапии ОА [25].

У пациентов с дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата основной причиной обращения к врачам и согласия на лечение является наличие болевого синдрома, поэтому прежде всего они принимают препараты анальгетического ряда из группы НПВП. Хорошо известные ограничения в назначении этих средств в отношении сопутствующих кардиологических и гастроэнтерологических заболеваний, но в последнее время привлекает внимание и возможное нарушение функции почек. Выявленное нами в подгруппе 4А снижение рСКФ у большинства пациентов независимо от терапии сопутствующих заболеваний является одним из доказательств высказанных ранее опасений о влиянии продолжительного приема НПВП на функцию почек. В клинических рекомендациях по лечению дегенеративных заболеваний суставов (гонартроз) обращено внимание на рациональность раннего использования препаратов хондропротективного действия (ХС), среди которых инъекционные формы привлекают особое внимание вследствие большей биодоступности и более быстрого достижения обезболивающего эффекта [26], что может снизить потребность в использовании НПВП (как возможной причины снижения функции почек).

Однако в последнее время доступны несколько инъекционных форм ХС, что заставляет обращать внимание на состав самого ХС и вспомогательных компонентов, поэтому эксперты ESCEO настоятельно рекомендуют использовать препараты ХС рецептурного качества (не БАД), ссылаясь на доказанную высокую биодоступность и их клиническую эффективность [17]. К указанной группе может быть отнесен Артогистан, преимуществом которого является отсутствие бензилового спирта. Метаболизм этого консерванта связан с почечным путем выведения, что может оказывать дополнительное отрицательное влияние на функцию почек в сочетании с НПВП [27, 28]. Большое внимание в оценке положительных эффектов ХС уделяют также качеству субстанции, из которой воспроизведена каждая отдельно рассматриваемая форма препарата. Показано, что качество субстанции влияет на терапевтический эффект в связи с возможным наличием определенных примесей [29]. Поэтому эксперты рекомендуют использовать только ХС фармацевтического качества [30]. Малоучитываемым стандартом используемых в настоящее время хондроитинов является соотношение Х4С и Х6С. Считается, что в здоровом молодом гиалиновом хряще 70% составляет Х4С, а Х6С примерно 30%, такое соотношение позволяет поддерживать гидрофильность хряща и его амортизационные свойства [31–34]. В производстве препарата Артогистан используется

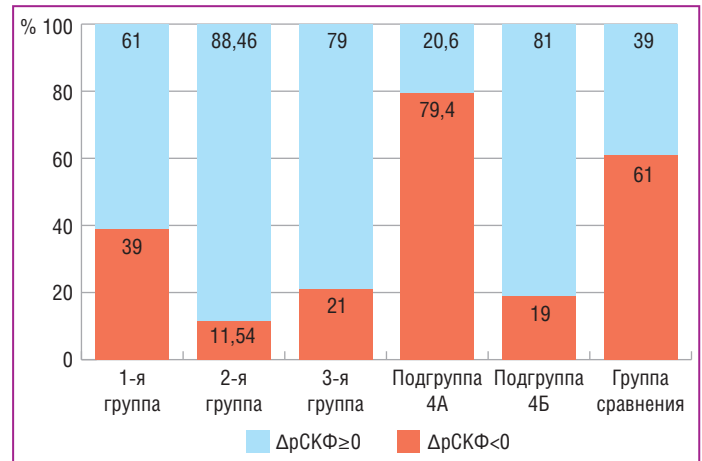


Рисунок. Соотношение пациентов с сохранной или улучшенной ($\Delta pСКФ \geq 0$) и снижающейся ($\Delta pСКФ < 0$) функцией почек в обследованных группах больных.

$\Delta pСКФ$ — среднемесячное изменение рСКФ

сырьем, поставляемое международной медико-биологической компанией Bioiberica, которое отличается высокой степенью очистки и оптимальным соотношением Х4С и Х6С [35]. В основе сырьевой биомассы — экстракт ХС из трахеи быка с узким диапазоном молекулярной массы (14–26 кДа), что существенно повышает качество стандартизации получаемой фармацевтической субстанции ХС. Немаловажным аспектом является и фармакоэкономическая составляющая лечения и приверженность лечению, особенно при необходимости проведения продолжительных (25–35 инъекций) курсов, что применительно к Артогистану обеспечивается формой выпуска препарата (по 2 мл № 20).

В нашем исследовании установлено, что среди пациентов с болевой формой ОА, в лечении которых преобладают НПВП, отмечается наибольшее количество лиц, у которых постепенно снижается фильтрационная функция почек, тогда как у пациентов, использующих ХС, в подавляющем большинстве случаев указанная функция сохраняется или даже улучшается (восстанавливается). С этой точки зрения интересны работы, подтверждающие наличие у ХС противовоспалительной активности при ОА, сопоставимой с таковой целекоксиба [36], что позволяет при длительном применении ХС полностью заменить или значительно снизить потребность в применении НПВП. Противовоспалительный эффект ХС обеспечивается их способностью снижать активацию NF-κB, предотвращать продукцию таких провоспалительных биомаркеров, как интерлейкины 1 и 6, С-реактивный белок [37, 38].

Особое внимание привлекает способность ХС снижать потребность в применении НПВП в связи с высокой распространенностью коморбидных состояний у пациентов с ОА [39–42]. Именно в этой группе пациентов, характеризующихся высокой распространенностью ИБС, АГ, ожирения и СД, очень значима проблема профилактики нарушения фильтрационной функции почек. Осознавая небольшой объем представляемого нами наблюдения, мы хотим привлечь внимание врачей практического звена к проблеме необходимости динамического контроля за функцией почек, особенно у пациентов с болями в суставах на фоне дегенеративных повреждений. Такой контроль с помощью простого метода расчета СКФ, не требующего дополнительных экономических затрат, позволяет выявлять лиц, нуждающихся в использовании методик коррекции болей без при-

менения НПВП. В этом аспекте могут быть полезными препараты на основе ХС и/или малоинвазивные хирургические вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное нами наблюдение позволяет обратить внимание на возможность ранней диагностики нарушений фильтрационной функции почек у пациентов с дегенеративными поражениями опорно-двигательного аппарата посредством анализа месячной динамики значений рСКФ. Контроль этого показателя позволяет определить когорту пациентов с ОА коленных суставов, для которых замена анальгетической терапии на использование препарата ХС или даже малоинвазивных ортопедических вмешательств может быть предпочтительной в аспекте сохранения или восстановления функции почек. Несомненно, требуется продолжение исследований с определением оптимальных сроков наблюдения, скорости и степени снижения показателей фильтрационной функции почек для оценки возможности их коррекции. Однако уже сейчас понятно, что применение инъекционной формы ХС может быть полезным в сохранении функциональной активности почек. При этом при выборе инъекционного ХС нужно обращать внимание на состав (субстанция, характер и количество консервантов), наличие форм выпуска препарата, обеспечивающих соблюдение прописанного в инструкции способа применения. Препаратом, отвечающим указанным требованиям, можно считать Артогистан. ▲

Литература

1. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). 2021. [Clinical guidelines. Chronic kidney disease (CKD). 2021 (in Russ.).]
2. Canney M., Gunning H.M., Zheng Y. et al. The Risk of Cardiovascular Events in Individuals With Primary Glomerular Diseases. *Am J Kidney Dis.* 2022;S0272-6386(22)00703-X. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.04.005. Epub ahead of print.
3. Zhou Y., Shang X. Usefulness of atherogenic index of plasma for estimating reduced eGFR risk: insights from the national health and nutrition examination survey. *Postgrad Med.* 2021;133(3):278-285. DOI: 10.1080/00325481.2020.1838138.
4. Pilemann-Lyberg S., Hansen T.W., Tofte N. et al. Uric Acid Is an Independent Risk Factor for Decline in Kidney Function, Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1088-1094. DOI: 10.2337/dc18-2173.
5. Кабалык М.А., Невзорова В.А. Кардиоваскулярные заболевания и остеоартрит: общие механизмы развития, перспективы совместной профилактики и терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2660. [Kabalyk M.A., Nevzorova V.A. Cardiovascular diseases and osteoarthritis: general mechanisms of development, prospects for combined prevention and therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2660 (in Russ.).] DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2660.
6. Previtali D., Capone G., Marchettini P. et al. High Prevalence of Pain Sensitization in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis with Meta-Regression. *Cartilage.* 2022;13(1):19476035221087698. DOI: 10.1177/19476035221087698.
7. Минасов Т.Б., Вершинина А.Ю., Саубанов Р.А. и др. Анализ результатов эндоскопического исследования верхних отделов ЖКТ при декомпенсированном ОА. *Врач скорой помощи.* 2020;8:26-34. [Minasov T.B., Vershinina A.Y., Saubanov R.A. et al. Analysis of the results of endoscopic examination of the upper gut in decompensated OA. *Ambulance Doctor.* 2020;8:26-34 (in Russ.).] DOI: 10.33920/med-02-2008-01.
8. Iversen E., Kallemose T., Hornum M. et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor and decline in kidney function among patients without kidney disease. *Clin Kidney J.* 2022;15(8):1534-1541. DOI: 10.1093/ckj/sfac048.
9. Malhotra R., Katz R., Jotwani V. et al. Urine Markers of Kidney Tubule Cell Injury and Kidney Function Decline in SPRINT Trial Participants with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(3):349-358. DOI: 10.2215/CJN.02780319.
10. Desanti De Oliveira B., Xu K., Shen T.H. et al. Molecular nephrology: types of acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(10):599-612. DOI: 10.1038/s41581-019-0184-x.
11. Grande D., Terlizze P., Iacoviello M. Role of imaging in the evaluation of renal dysfunction in heart failure patients. *World J Nephrol.* 2017;6(3):123-131. DOI: 10.5527/wjn.v6.i3.123.

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

Артогистан

Раствор для внутримышечного введения

[Хондроитин сульфат 100 мг/мл]

NEW!



→ Форма выпуска 2 мл №20 для оптимизации стоимости курсовой терапии

Для правильной

терапии остеоартроза

- Хондроитин сульфат фармацевтического рецептурного качества¹
- Высокая эффективность, доказанная клиническими исследованиями⁴
- Улучшенный безопасный состав без бензилового спирта²
- Минимум нежелательных реакций⁶

1. Согласно информации из ГРЛС https://gris.rosminzdrav.ru/Gris_View_v2.aspx?routingGuid=80eb8e56-c646-447a-b992-8be925eab362&t=... 2. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Артогистан ЛП-004149. 3. <https://www.bioiberica.com/en/science/publications-2015-2020>. 4. Benzyl alcohol and benzoic acid group used as excipients. European Medicines Agency, 2017. **Реклама.**

Анализ нежелательных явлений при использовании генно-инженерных биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов у пациентов с ревматоидным артритом

Е.Н. Кольцова¹, профессор Г.В. Лукина^{1,2}, к.м.н. Е.И. Шмидт³,
к.м.н. К.А. Лыткина⁴, д.м.н. Е.В. Жилыев^{5,6,7}

¹ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

²ГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

³ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

⁴ГБУЗ ГКБ № 4 ДЗМ, Москва

⁵АО «ЕМЦ», Москва

⁶ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

⁷РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: в связи с расширением использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) в ревматологии, и в частности в лечении ревматоидного артрита (РА), изучение связанных с их приемом нежелательных явлений в условиях реальной клинической практики становится важной задачей. Интерес также представляет взаимосвязь между используемыми препаратами и побочными эффектами.

Цель исследования: описание и анализ нежелательных явлений, наблюдаемых у пациентов с РА, на фоне лечения ГИБП и тсБПВП в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы: в исследование включены пациенты с РА из Московского единого регистра артритов (МЕРА), получающие лечение биологическими препаратами или тофацитинибом. Все пациенты соответствовали критериям EULAR/ACR (2010) для РА. При каждом посещении пациент заполнял анкеты о значимых медицинских событиях, произошедших с момента предыдущего посещения, об изменениях в медикаментозной терапии и немедикаментозных медицинских вмешательствах.

Результаты исследования: анализ включал 1217 лечебных мероприятий у 661 пациента. Средний возраст пациентов составил 58,7±12,9 года. Среднее время наблюдения — 5,3 года. 537 (81,2%) пациентов были серопозитивными. Для лечения использовались 8 биологических ГИБП (адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, инфликсимаб, абатацепт, тоцилизумаб, ритуксимаб, голимумаб) и тсБПВП (тофацитиниб). Наиболее часто выявляемыми побочными эффектами являлись инфекционные заболевания, а именно острые инфекции дыхательных путей. Среди серьезных инфекционных заболеваний были: абсцесс — 2 (0,60%) случая, рожистое воспаление — 1 (0,30%), флегмона — 2 (0,60%), пневмония — 9 (2,70%). Основными нежелательными явлениями, вызвавшими отмену препарата, были инфекционные заболевания, аллергические реакции, лекарственный гепатит, значительные изменения показателей крови, стоматит и др.

Заключение: анализ показывает, что побочные эффекты, связанные с биологическими препаратами и тсБПВП, являются клинически значимой проблемой. Инфекционные заболевания остаются наиболее серьезными и частыми среди этих нежелательных явлений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, селективные иммуносупрессоры, биологическая терапия, нежелательные явления, инфекционные осложнения.

Для цитирования: Кольцова Е.Н., Лукина Г.В., Шмидт Е.И. и др. Анализ нежелательных явлений при использовании генно-инженерных биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов у пациентов с ревматоидным артритом. РМЖ. 2022;6:30–35.

ABSTRACT

Analysis of adverse events when using genetically engineered biological drugs and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis

E.N. Koltsova¹, G.V. Lukina^{1,2}, E.I. Schmidt³, K.A. Lytkina⁴, E.V. Zhilyaev^{5,6,7}

¹A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

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

³City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow

⁴City Clinical Hospital No. 4, Moscow

⁵European Medical Center, Moscow

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Background: due to the expansion of the use of genetically engineered biological drugs (GEBDs) and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (tsDMARDs) in rheumatology and, in particular, in the treatment of rheumatoid arthritis (RA), the study of adverse events associated with their use in real clinical practice becomes an urgent task. The association between the used drugs and their side effects is also of interests.

Aim: to describe and analyze the adverse events observed in patients with RA during the treatment with GEBDs and tsDMARDs in real clinical practice.

Patients and Methods: the study included patients with RA from the Moscow Unified Arthritis Registry (MUAR) receiving treatment with biological drugs or tofacitinib. All patients met the EULAR/ACR (2010) criteria for RA. At each visit, the patient filled in questionnaires about significant medical events that had occurred since the previous visit, as well as about changes in drug therapy and non-drug medical interventions.

Results: the analysis included 1217 therapeutic events in 661 patients. The mean age of patients was 58.7 ± 12.9 years. The average follow-up period was 5.3 years. 537 (81.2%) patients were seropositive. 8 GEBDs (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, infliximab, abatacept, tocilizumab, rituximab, golimumab) and tsDMARDs (tofacitinib) were used in the treatment. The most frequently detected side effects were infectious diseases, namely acute respiratory infections. Among serious infectious diseases were: abscess — 2 cases (0.60%), erysipelas — 1 case (0.30%), phlegmon — 2 cases (0.60%), and pneumonia — 9 (2.70%). The main adverse events that caused the drug withdrawal were infectious diseases, allergic reactions, drug-induced hepatitis, significant changes in blood parameters, stomatitis and etc.

Conclusion: the analysis shows that the side effects associated with GEBDs and tsDMARDs are a clinically significant problem. Infectious diseases remain the most serious and frequent among these adverse events.

Keywords: rheumatoid arthritis, genetically engineered biological drugs, selective immunosuppressants, biological therapy, adverse events, infectious complications.

For citation: Koltsova E.N., Lukina G.V., Schmidt E.I. et al. Analysis of adverse events when using genetically engineered biological drugs and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *RMJ*. 2022;6:30–35.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом), а в ряде случаев — внесуставными поражениями [1]. Лечение заболевания предполагает применение базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат, лефлуноид, сульфасалазин, гидроксихлорохин) с возможным кратковременным использованием глюкокортикостероидов. Однако у части пациентов (30–40%) такая терапия не позволяет достичь ремиссии или низкой активности артрита. Последние два десятилетия ознаменовались внедрением в практику лечения РА сначала генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а затем и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП).

В настоящее время в Российской Федерации для лечения РА зарегистрировано 5 ГИБП, относящихся к классу ингибиторов фактора некроза опухоли (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, голимумаб), 4 ингибитора интерлейкина-6 (3 ингибитора рецепторов ИЛ-6: тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб и блокатор ИЛ-6 олокизумаб), блокатор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт, анти-В-клеточный препарат ритуксимаб и 3 тсБПВП из класса ингибиторов JAK-киназ (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб).

Применение этих средств позволило значимо улучшить лечение пациентов с РА, не ответивших в достаточной мере на базисную терапию. Однако применение ГИБП и тсБПВП может быть связано с риском развития нежелательных явлений (НЯ). Обширные рандомизированные регистрационные исследования [2–4] выявили повышение риска различных неблагоприятных событий при лечении таргетными препаратами в сравнении с группами пациентов, получавших плацебо. Однако ввиду ряда особенностей рандомизированных исследований (строгий отбор пациентов, относительно небольшая продолжительность, ограничения на сопутствующую терапию) истинные риски НЯ могут в них существенно недооцениваться. Для более реалистического их описания лучше всего подходят масштабные наблюдательные исследования, проводимые в условиях реальной клинической практики.

Целью исследования стали описание и анализ НЯ, наблюдаемых у пациентов с РА на фоне лечения ГИБП и тсБПВП в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 661 пациент с достоверным диагнозом РА (по критериям ACR 1987 [5] и/или EULAR 2010 [6]), которые получали таргетные иммуносупрессивные препараты в г. Москве за счет бюджетных средств и были включены в Московский единый регистр артритов (МЕРА).

МЕРА начал свою работу с 2012 г. При включении в регистр все пациенты заполняли опросники о самочувствии, ранее проводимой терапии, сопутствующих заболеваниях. На каждом визите пациент заполнял опросники о значимых событиях, произошедших с момента предыдущего визита, с указанием даты начала и окончания события, об изменениях, произошедших в медикаментозной терапии, о перенесенных немедикаментозных лечебных вмешательствах.

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, 1989–2013). Использовались методы описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий объем наблюдения составил 2288,2 пациенто-лет. Среди пациентов женщин было 567 (85,8%), мужчин — 94 (14,2%), средний возраст составил $58,7 \pm 12,9$ года, средний возраст на момент начала заболевания РА — $43 \pm 13,0$ лет, средняя продолжительность болезни составила 14,6 года (табл. 1).

Серопозитивных пациентов по ревматоидному фактору (РФ) было 537 (81,2%), позитивных по антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) — 324 (49,0%) (см. табл. 1).

Было проанализировано 1217 эпизодов лечения ГИБП и тсБПВП. На момент начала анализа данных 540 (44,4%) эпизодов было завершено по разным причинам (неэффективность, НЯ, достижение ремиссии и др.), 617 (55,6%) были незавершенными.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Параметр	Количество пациентов
Начало заболевания:	
острое	321 (48,6%)
постепенное	278 (42,0%)
не уточнено	62 (9,38%)
Образование:	
начальное	365 (55,2%)
среднее	1 (0,15%)
среднее специальное	34 (5,14%)
незаконченное высшее	183 (27,7%)
высшее	12 (1,82%)
нет данных	66 (9,98%)
Статус курения:	
курил(а) раньше, сейчас не курит	90 (13,6%)
курит в настоящее время	82 (12,4%)
никогда не курил(а)	421 (63,7%)
нет данных	68 (10,3%)
Серопозитивные по РФ	537 (81,2%)
АЦЦП:	
негативные	124 (11,0%)
позитивные	324 (49,0%)
не исследовано	264 (39,9%)
Ревматоидные узелки	184 (27,8%)
Рентгенологическая стадия:	
I	49 (7,41%)
II	329 (49,7%)
III	184 (27,8%)
IV	99 (14,9%)
Синдром Шегрена	33 (4,99%)

Данные о частоте нежелательных событий у наблюдаемых пациентов приведены в таблице 2. Так, у пациентов чаще всего наблюдались НЯ из группы болезней органов дыхания — 275 случаев (12,0 на 100 пациенто-лет), что составило 32,0% от всех побочных явлений. Второй по частоте категорией оказались заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани — 109 случаев (4,76 на 100 пациенто-лет). В данную группу вошли: остеоартроз, остеопороз, спондилопатия и др. Третьей по численности группой НЯ были болезни системы кровообращения — 105 случаев (4,59 на 100 пациенто-лет). Среди них наиболее часто выявляемым явилось повышение артериального давления (АД), также отмечены ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). Группу других болезней системы кровообращения составили: нарушения ритма сердца, аортальная недостаточность, атеросклероз и варикозная болезнь вен нижних конечностей. Многочисленной оказалась группа болезней органов пищеварения — 86 событий (3,76 на 100 пациенто-лет).

При анализе сообщений пациентов о развитии инфекционных заболеваний большинство составили инфекции дыхательных путей. Среди других инфекционных заболеваний зафиксированы обострение пиелонефрита, цистит, флегмона и абсцесс, простая герпетическая инфекция, опоясывающий герпес и воспалительные болезни женских тазовых органов. Таким образом, общая частота инфекционных осложнений составила 14,5 на 100 пациенто-лет.

Среди инфекционных заболеваний было 15 серьезных НЯ: абсцесс кожи — 2 (0,60%) случая, рожистое воспаление — 1 (0,30%), флегмона — 2 (0,60%), пневмония — 9 (2,70%) (см. табл. 2).

Основными НЯ, послужившими причиной отмены препаратов в нашем исследовании, были инфекционные заболевания, аллергические реакции на введение препаратов, лекарственный гепатит, значимые изменения показателей крови, стоматиты и др.

При анализе частоты различных событий на фоне лечения различными ГИБП и тсБПВП выявлено, что чаще всего НЯ возникали у пациентов, получавших ритуксимаб и адалимумаб: 20,0 и 18,5 случая на 100 пациенто-лет соответственно (табл. 3). В первом случае преобладали НЯ со стороны органов дыхания, костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем. На фоне лечения адалимумабом чаще наблюдались события, связанные с органами дыхания, костно-мышечной системой и органами пищеварения.

Нежелательные явления, относящиеся к болезням системы кровообращения, чаще всего наблюдались у пациентов, принимающих тоцилизумаб, — 3,37 (27,6%) на 100 пациенто-лет. Среди этих 29 событий было повышение АД — 13 случаев, стенокардия напряжения (впервые установленный диагноз) — 5 случаев.

На втором месте по частоте регистрации НЯ со стороны системы органов кровообращения был ритуксимаб — 2,56 на 100 пациенто-лет. Наибольшее количество нарушений ритма сердца — по 5 эпизодов зафиксировано при лечении ритуксимабом и этанерцептом.

Обсуждение

Анализ современной медицинской литературы показывает, что НЯ, связанные с применением ГИБП и тсБПВП, являются клинически значимой проблемой. По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) и исследований реальной клинической практики [7, 8], наиболее серьезными и частыми среди этих НЯ оказываются инфекции. Средняя частота НЯ при приеме ГИБП, по данным различных регистров, составляет 35,5 на 100 пациенто-лет [9]. В нашей когорте она составила 37,46 на 100 пациенто-лет.

Инфекционные заболевания

Использование ГИБП сопряжено с возрастанием риска серьезных инфекций (отношение шансов (ОШ) 1,30; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,54, $p=0,0028$) [10]. A.L. Smitten et al. [11] показали, что пациенты с РА до назначения таргетных иммуносупрессоров демонстрировали примерно вдвое более высокий риск серьезных инфекций, чем в общей популяции. J. Singh et al. [12] проанализировали данные 106 РКИ относительно развития серьезных инфекций у пациентов, получающих ГИБП в комбинации с БПВП и монотерапию БПВП. Было отмечено значительное увеличение частоты серьезных инфекций у пациентов, принимающих ГИБП (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,50–2,39). В метаанализе [13] также выявлен достоверный рост частоты серьезных инфекций при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α). Анализ данных Шведского регистра [14] показал, что частота развития серьезных инфекций, потребовавших госпитализации при применении иФНО- α , значительно возрастает в сравнении с традиционной те-

Таблица 2. Побочные явления, распределенные в соответствии с МКБ-10

Группа	Подгруппа	Частота, n (%)	На 100 пациенто-лет	Группа	Подгруппа	Частота, n (%)	На 100 пациенто-лет			
A00–B99 Паразитарные и инфекционные заболевания	Кишечные инфекции	1 (0,12)	0,04	K00–K93 Болезни органов пищеварения	Болезни печени, желчного пузыря, поджелудочной железы	25 (2,91)	1,09			
	Другие	24 (2,79)	1,05		Болезни органов пищеварения	Гастрит/дуоденит	23 (2,68)	1,00		
	Болезнь Лайма	1 (0,12)	0,04			Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	16 (1,86)	0,69		
	<i>Herpes simplex</i>	15 (1,75)	0,65			Всего	86 (10,0)	3,75		
	<i>Herpes zoster</i>	7 (0,81)	0,30			L00–L99 Болезни кожи и подкожной клетчатки	Инфекции кожи и подкожной клетчатки	5 (0,58)	0,22	
	Вирусный гепатит В	1 (0,12)	0,04				Болезни кожи и подкожной клетчатки	Крапивница и эритема	6 (0,70)	0,26
Всего	25 (2,91)	1,09	Дерматит и экзема	4 (0,47)	0,17					
C00–D48 Новообразования	Злокачественные	3 (0,35)	0,13	Всего	24 (2,79)	1,05	M00–M99 Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Деформации пальцев	17 (1,98)	0,74
	Всего	12 (1,40)	0,52	Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Артроз	31 (3,61)		1,35		
D50–D89 Болезни крови и кроветворных органов	Всего	2 (0,23)	0,09		Остеопороз	19 (2,21)		0,83		
	E00–E90 Болезни эндокринной системы	Амилоидоз	4 (0,47)		0,17	Инфекционный артрит	1 (0,12)	0,04		
Болезни щитовидной железы		17 (1,98)	0,74		Остеонекроз	4 (0,47)	0,17			
Сахарный диабет		11 (1,28)	0,48		Перелом позвонка	3 (0,35)	0,13			
F00–F99 Психические расстройства и расстройства поведения	Всего	4 (0,47)	0,17	Всего	109 (12,7)	4,76	N00–N99 Болезни мочеполовой системы	Цистит	13 (1,51)	0,57
	G00–G90 Болезни нервной системы	Всего	3 (0,35)	0,13	Болезни мочеполовой системы	Пиелонефрит		6 (0,70)	0,26	
Воспалительные болезни женских тазовых органов						4 (0,47)		0,17		
Невоспалительные болезни женских тазовых органов						17 (1,98)	0,74			
H00–H59 Болезни глаза и его придаточного аппарата	Болезни склеры/роговицы (эписклерит, иридоциклит)	6 (0,70)	0,26	R00–R99 Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при исследованиях	Всего	10 (1,16)	0,44			
	Болезни сосудистой оболочки (дегенерация макулы, отслойка сетчатки)	7 (0,81)	0,30							
	Болезни конъюнктивы	10 (1,16)	0,43	S00–T98 Травмы, отравления	Переломы верхних и нижних конечностей	35 (4,07)	1,53			
	Болезни хрусталика (катаракта)	28 (3,26)	1,22		Другие внепозвоночные переломы	11 (1,28)	0,48			
	Всего	55 (6,40)	2,40		Поверхностные травмы	5 (0,58)	0,22			
H60–H95 Болезни уха и сосцевидного отростка	Отит среднего уха	6 (0,70)	0,26	Всего	52 (6,05)	2,27				
	Всего	11 (1,28)	0,48	J00–J99 Болезни органов дыхания	Бронхиты	52 (6,05)	2,27			
I00–I99 Болезни системы кровообращения	Повышение АД	45 (5,24)	1,97		ОРВИ	190 (22,12)	8,30			
	ИБС	13 (1,51)	0,57		Пневмонии	9 (1,05)	0,39			
	ЦВБ	8 (0,93)	0,35		Фарингит/тонзиллит	14 (1,63)	0,61			
	Всего	105 (12,22)	4,59	Всего	275 (32,01)	12,01				

рапией БПВП. Относительный риск в первый год лечения составил 1,43 (95% ДИ 1,18–1,73).

Среди пациентов МЕРА наиболее частыми НЯ также были инфекционные заболевания. Нозологическая структура осложнений в целом и инфекционных осложнений в частности в изучаемой нами когорте существенно не отличалась от таковой в ранее опубликованных исследованиях. Так, в когортах, описанных

L. Quartuccio et al. [15] и R.F. van Vollenhoven et al. [16], также преобладают инфекции верхних и нижних дыхательных путей, за ними следуют болезни желудочно-кишечного тракта, сепсис, инфекции кожи и подкожно-жировой клетчатки, инфекции мочевыделительной системы. В Международном регистре [17] среди серьезных инфекций также преобладают пневмонии, септический артрит, инфекции кожи.

Таблица 3. Частота НЯ на фоне приема ГИБП и тсБПВП (на 100 пациенто-лет)

Показатель	Абата- цепт	Адали- муаб	Инфлик- симаб	Ритукси- маб	Тофаци- тиниб	Тоцилиз- умаб	Цертолизу- маба пэгол	Этанер- цепт
Число эпизодов лечения	202	224	149	149	82	137	56	210
Средняя длительность эпизода, дней	1211±1313	1004±890	715±748	1302±888	703±602	1280±1099	1113±1264	988±841
Объем наблюдения	670	616	292	531	158	480	171	568
Болезни крови и кроветворных органов	0	0,1	0	0,1	0	0	0	0
Болезни эндокринной системы	0,58	0,12	1,16	0,7	0	0,9	0	0,46
Болезни глаза и его придаточного аппарата	0,9	1,04	0,9	1,4	0,46	0,7	0,23	0,46
Болезни кожи и подкожной клетчатки	0,58	0,58	0,46	0,46	0	0,35	0,12	0,23
Болезни костно-мышечной системы и соединитель- ной ткани	1,5	2,7	1,4	3,0	0,23	1,4	0,23	2,2
Болезни мочеполовой системы	0,7	0,9	1,04	1,16	0,23	0,58	0,12	1,2
Болезни нервной системы	0	0,12	0	0,12	0	0,12	0	0
Болезни органов дыхания	4,9	7,2	1,97	6,28	1,8	3,25	3,25	5,9
Болезни органов пищеварения	1,39	2,2	0,8	1,62	0	1,74	0,81	1,2
Болезни системы кровообращения	2,09	1,16	1,39	2,56	0,23	3,37	0,12	1,2
Болезни уха и сосцевидного отростка	0	0,23	0	0,35	0	0,12	0,12	0,35
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	0,58	0,7	0,23	0,23	0,12	0,58	0	0,46
Новообразования	0,12	0,23	0	0,7	0	0,23	0	0
Психические расстройства и расстройства поведения	0,23	0,12	0	0	0,12	0	0	0
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выяв- ленные при исследованиях	0,35	0,12	0	0,12	0	0,12	0,23	0,23
Травмы, отравления	0,46	1,2	0,9	1,2	0,23	1,04	0,12	0,58
Общая частота НЯ	14,4	18,7	10,3	20,0	3,4	14,5	5,4	14,5

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ОТМЕНЫ ПРЕПАРАТОВ

Риск гиперчувствительной реакции значимо выше был при использовании препаратов с внутривенным путем введения (инфликсимаб, ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб) в сравнении с подкожно вводимыми формами иФНО- α , ингибиторов интерлейкина-6 и абатацепта. В целом абсолютный риск реакции гиперчувствительности невысок и составляет <1% [18].

РАЗВИТИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Данные о влиянии ГИБП на риск развития злокачественных новообразований существенно разнятся. Так, на основании анализа отчетов о побочных эффектах, направленных в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, R. Hansen et al. [19] и F. Wolfe et al. [20] было показано, что назначение инфликсимаба увеличивает риск развития лимфом. В то же время анализ данных регистров ARTIS [21] и RATIO [22] не выявил связь между лечением иФНО- α и развитием лимфомы у пациентов с РА. Анализ, проведенный экспертами рабочей группы EULAR Британского общества ревматологов [23], также не подтвердил влияния иФНО- α на риск развития лимфом. По данным метаанализа, проведенного

J.L. Wang в 2019 г. [24], в котором объединены данные более 123 000 пациентов с РА, было показано достоверное возрастание риска немеланомного рака кожи в связи с применением иФНО- α : относительный риск составил 1,18 (95% ДИ 1,05–1,31).

В нашем исследовании было выявлено 3 злокачественных новообразования (0,13 на 100 пациенто-лет), среди них 1 случай рака легких и 2 случая рака молочной железы, и 9 доброкачественных новообразований (0,39 на 100 пациенто-лет), среди них образования подкожно-жировой клетчатки, щитовидной железы, сигмовидной кишки, матки.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В нескольких крупных исследованиях [25–27] были получены данные, свидетельствующие о том, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний снижается при приеме иФНО- α в сравнении с пациентами, получающими традиционные БПВП, что, вероятно, связано со снижением активности заболевания и эффективным контролем воспалительного процесса. По данным Кокрейновского метаанализа [28], возникновение новых случаев сердечной недостаточности статистически не отличалось в группе пациентов, получающих ГИБП, и в контрольной группе.

В нашей когорте было отмечено 105 случаев (4,59 на 100 пациенто-лет) болезней системы кровообращения. Среди них: повышение АД — 45 случаев, ИБС — 13, ЦВБ — 8, другие болезни кровообращения (нарушения ритма сердца, аортальная недостаточность, атеросклероз, варикозная болезнь вен нижних конечностей и др.) — 39 случаев.

Влияние ГИБП на развитие инфекционных заболеваний

В когортных исследованиях [29, 30], сравнивавших влияние таргетных препаратов на риск инфекционных осложнений, не выявлено достоверных различий между ними. Однако, по данным T.L. Michaud et al. [31], были обнаружены более высокие риски развития инфекционных осложнений у пациентов, принимающих адалимумаб, цертолизумаб пэгол и инфликсимаб по сравнению с этанерцептом.

Полученные нами данные в целом соответствуют результатам РКИ и данных международных регистров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время не только в нашей стране, но и во всем мире происходит накопление и анализ данных как эффективности, так и безопасности ГИБП и тсБПВП в условиях реальной клинической практики. Согласно результатам проведенного нами исследования при использовании ГИБП и тсБПВП у пациентов с РА наиболее частыми НЯ являются инфекционные осложнения. К самым распространенным среди серьезных инфекций относятся пневмонии. Также нами не было выявлено увеличения частоты онкологических заболеваний и патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Дальнейшее накопление данных будет способствовать оптимизации лечения пациентов с РА.

Литература

- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–494. [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E. et al. Project: Recommendations on Treatment of Rheumatoid Arthritis Developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):477–494 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
- Scott L.J. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. Drugs. 2017;77(17):1865–1879. DOI: 10.1007/s40265-017-0829-7.
- Schiff M., Keiserman M., Codding C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis. 2008;67(8):1096–1103. DOI: 10.1136/ard.2007.080002.
- Schiff M.H., Burmester G.R., Kent J.D. et al. Safety analysis of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006;65(7):889–894. DOI: 10.1136/ard.2005.043166.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31(3):315–324. DOI: 10.1002/art.1780310302.
- Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. и др. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010: шаг вперед к ранней диагностике. Научно-практическая ревматология. 2011;49(1):10–15. [Karateev D.E., Olyunin Yu.A., Luchikhina E.L. et al. New ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a step forward in its early diagnosis. Rheumatology Science and Practice. 2011;49(1):10–15. (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-861.
- Salmon J.-H., Perotin J.-M., Morel J. et al. Serious infusion-related reaction after rituximab, abatacept and tocilizumab in rheumatoid arthritis: prospective registry data. Rheumatology (Oxford). 2018;57(1):134–139. DOI: 10.1093/rheumatology/kex403.

- Cañete J.D., Hernández M.V., Sanmartí R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. Expert Opinion on Biological Therapy. 2017;17(9):1089–1103. DOI: 10.1080/14712598.2017.1346078.
- Lampropoulos C.E., Orfanos P., Bournia V.K. et al. Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study. Clin Exp Rheumatol. 2015;33:216–224. PMID: 25664400.
- Donahue K.E., Jonas D.E., Hansen R.A. et al. Drug therapy for rheumatoid arthritis in adults: an update. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, 2012.
- Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C. et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008;35(3):387–393. PMID: 18260176.
- Singh J.A., Cameron C., Noorbaloochi S. et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2015;386(9990):258–265. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61704-9.
- Archana J., Singh J.A. Harms of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatic diseases: A focused Systematic Review of the Literature. Immunotherapy. 2013;5(3):265–299. DOI: 10.2217/imt.13.10.
- Asklung J., Forede C.M., Brandt L. et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. Ann Rheum Dis. 2007;66(10):1339–1344. DOI: 10.1136/ard.2006.062760.
- Quartuccio L., Zabotti A., Del Zotto S. et al. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. J Advanced Research. 2019;15:87–93. DOI: 10.1016/j.jare.2018.09.003.
- Van Vollenhoven R.F., Fleischmann R.M., Furst D.E. et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. J Rheumatol. 2015;42(10):1761–1766. DOI: 10.3899/jrheum.150051.
- Galloway J.B., Hyrich K.L., Mercer L.K. et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. Rheumatology. 2011;50:124–131. DOI: 10.1093/rheumatology/keq242.
- Curtis J.R., Yang S., Patkar N.M. et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2014;66:990–997. DOI: 10.1002/acr.22281.
- Hansen R.A., Gartlehner G., Powell G.E. et al. Serious adverse events with infliximab: Analysis of spontaneously reported adverse events. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(6):729–735. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.02.016.
- Wolfe F., Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18572 patients. Arthr Rheum. 2004;50:1740. DOI: 10.1002/art.20311.
- Asklung J., Baecklund E., Granath F. et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and timetrends in the Swedish Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2009;68:648–653. DOI: 10.1136/ard.2007.085852.
- Mariette X., Tubach F., Bagheri H. et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. Ann Rheum Dis. 2010;69:400–408. DOI: 10.1136/ard.2009.117762.
- Mercer L.K., Galloway J.B., Lunt M. et al. Risk of lymphoma in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):497–503. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209389.
- Wang J.L., Yin W.J., Zhou L.Y. et al. Risk of non-melanoma skin cancer for rheumatoid arthritis patients receiving TNF antagonist: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2020;39(3):769–778. DOI: 10.1007/s10067-019-04865-y.
- Greenberg J.D., Kremer J.M., Curtis J.R. et al. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70:576–582. DOI: 10.1136/ard.2010.129916.
- Zhang J., Xie F., Yun H. et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75:1813–1818. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207870.
- Cugno M., Ingegnoli F., Gualtierotti R. et al. Potential effect of anti-tumour necrosis factor-alpha treatment on reducing the cardiovascular risk related to rheumatoid arthritis. Curr Vasc Pharmacol. 2010;8:285–292. DOI: 10.2174/157016110790886965.
- Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review) Cochrane Database. Syst Rev. 2011;2:CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.
- Listing J., Strangfeld A., Kary S. et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3403–3412. DOI: 10.1002/art.21386.
- Solomon D.H., Shadick N.A., Weinblatt M.E. et al. Drug safety analyses in a rheumatoid arthritis registry: application of different approaches regarding timing of exposure and confounder measurement. Arthritis Res Ther. 2017;19:130. DOI: 10.1186/s13075-017-1330-0.
- Michaud T.L., Rho Y.H., Shamliyan T. et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. Am J Med. 2014;127:1208–1232. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.06.012.

Гиперинтерферонемия при ревматических заболеваниях как фактор защиты против вирусных инфекций

В.В. Вахлевский, профессор В.В. Тыренко, к.м.н. И.С. Свинцицкая

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

РЕЗЮМЕ

Роль гиперинтерферонемии в патогенезе ревматических заболеваний (РЗ) доказана во многих исследованиях, но на сегодняшний день отсутствуют исследования, демонстрирующие саногенетическую роль гиперинтерферонемии как фактора противовирусной защиты у пациентов с РЗ. В данной статье авторы рассматривают защитную роль гиперинтерферонемии у пациентов с РЗ при вирусных инфекциях. Так, на сегодняшний день в ряде крупных исследований, организованных Глобальным ревматологическим альянсом и Европейской антиревматической лигой, констатируется лишь влияние тех или иных факторов и различных лекарственных средств на течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с РЗ, но отсутствуют объяснения причин такого влияния. Это обстоятельство послужило толчком к изучению нами уровня интерферонов (ИФН) как фактора противовирусной защиты у пациентов с РЗ и влияния противоревматических препаратов на уровень ИФН. Авторами представлены и обсуждаются предварительные результаты собственного исследования, в котором было показано, что подавление продукции ИФН у разных иммуносупрессивных препаратов значительно отличается.

Ключевые слова: COVID-19, аутоиммунные заболевания, интерферон, цитокины, противоревматические препараты, ревматические заболевания, вирусы.

Для цитирования: Вахлевский В.В., Тыренко В.В., Свинцицкая И.С. Гиперинтерферонемия при ревматических заболеваниях как фактор защиты против вирусных инфекций. РМЖ. 2022;6:36–41.

ABSTRACT

Hyperinterferonemia in rheumatic diseases as a protection factor against viral infections

V.V. Vakhlevsky, V.V. Tyrenko, I.S. Svintsitskaya

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

The role of hyperinterferonemia in the pathogenesis of rheumatic diseases (RD) has been proven in many studies. However, to date there are no studies demonstrating the sanogenetic role of hyperinterferonemia as an antiviral protection factor in patients with RD. In this article, the authors consider the protective role of hyperinterferonemia in patients with RD in viral infections. Nowadays, in a number of large-scale studies organized by the Global Rheumatology Alliance (GRA) and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), only the influence of certain factors and various medications on the course of a new coronavirus infection in patients with RD is stated with no explanations for the reasons for such an influence. This circumstance was the impetus for our study of the interferons (IFN) level as a factor of antiviral protection in patients with RD and the effect of anti-rheumatic drugs on the IFN level. The authors present and discuss the preliminary results of their research, in which it was shown that the inhibition of IFN production in various anti-rheumatic drugs differs significantly.

Keywords: COVID-19, autoimmune diseases, interferon, cytokines, anti-rheumatic drugs, rheumatic diseases, viruses.

For citation: Vakhlevsky V.V., Tyrenko V.V., Svintsitskaya I.S. Hyperinterferonemia in rheumatic diseases as a protection factor against viral infections. RMJ. 2022;6:36–41.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема инфекционной патологии у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) всегда занимала особое место в ревматологии. Этому способствует и наличие дисбаланса со стороны собственной иммунной системы, и применение иммуносупрессивной терапии. Более того, многие инфекционные агенты в ревматологии рассматриваются как триггерные факторы. Так, по оценкам специалистов, инфекционные заболевания у человека вызываются примерно 600 различными вирусами [1].

Вирусы были открыты в 1892 г. русским ученым Д.И. Ивановским, но только к 1930–1940 гг. была сформулирована концепция о вирусах как организмах [1]. Такое запоздалое понимание важности вирусов как инфекционных агентов привело и к задержке разработки эффектив-

ных методов лечения, и только в 1950-х годах началось активное изучение вирусов и факторов защиты организма от них. Это обстоятельство дало мощный толчок к изучению механизмов противовирусной защиты организма, и в 1957 г. в Великобритании А. Isaacs и J. Lindenmann описали механизмы вирусной интерференции. Тогда же была доказана связь этого феномена с уникальными антивирусными белками — интерферонами (ИФН) [2].

Как видно из рисунка 1, ИФН активируют доиммунные и клеточно-опосредованные иммунные механизмы, связанные с активацией макрофагов и дендритных клеток (ДК), активацией натуральных киллеров (NK) и цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов. Макрофаги расщепляют крупные белковые молекулы антигена до пептидов размером 12–25 аминокислотных остатков за счет увеличения актив-

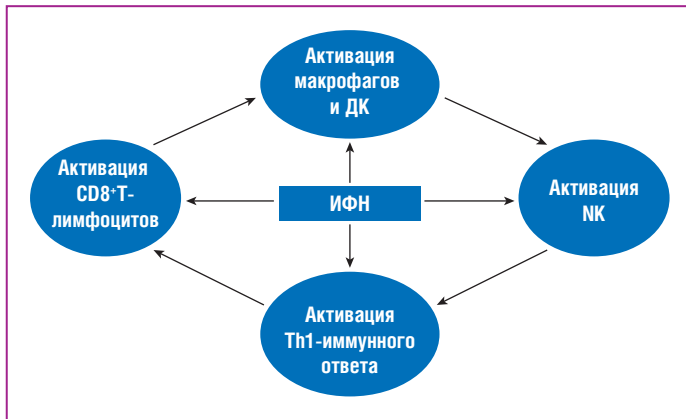


Рис. 1. Влияние ИФН на различные клеточные элементы иммунной системы

ности окислительных ферментов в фаголизосомах. В итоге это приводит к усилению антигенпрезентации и активации клеточно-опосредованных механизмов адаптивного противовирусного иммунитета. Другими немаловажными клеточными элементами противовирусной защиты являются

NK и CD8⁺ Т-лимфоциты. Они активируются разными механизмами, но в итоге это приводит к активации перфорин-гранзимовой системы и запуску апоптоза в вирус-инфицированной клетке без развития воспаления [3].

Индукция синтеза ИФН (рис. 2) происходит при проникновении различных патогенов (вирусы, бактерии) в организм человека, которые реагируют с паттерн-распознающими рецепторами [4]. Одним из вариантов таких рецепторов являются толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor — TLR). Основными рецепторами, распознающими вирусные нуклеиновые кислоты, служат эндосомальные TLR-3, -7, -8 и -9 [5].

Основной механизм действия ИФН — подавление трансляции вирусной ДНК или РНК на рибосомах вирус-инфицированной клетки [6, 7].

Таким образом, ИФН являются важными факторами естественного (врожденного) иммунитета и осуществляют распознавание и элиминацию носителей чужеродной генетической информации [6, 8, 9].

Одним из важных моментов в противовирусной защите организма является не только выработка ИФН, но своевременность их продукции (рис. 3) [10].

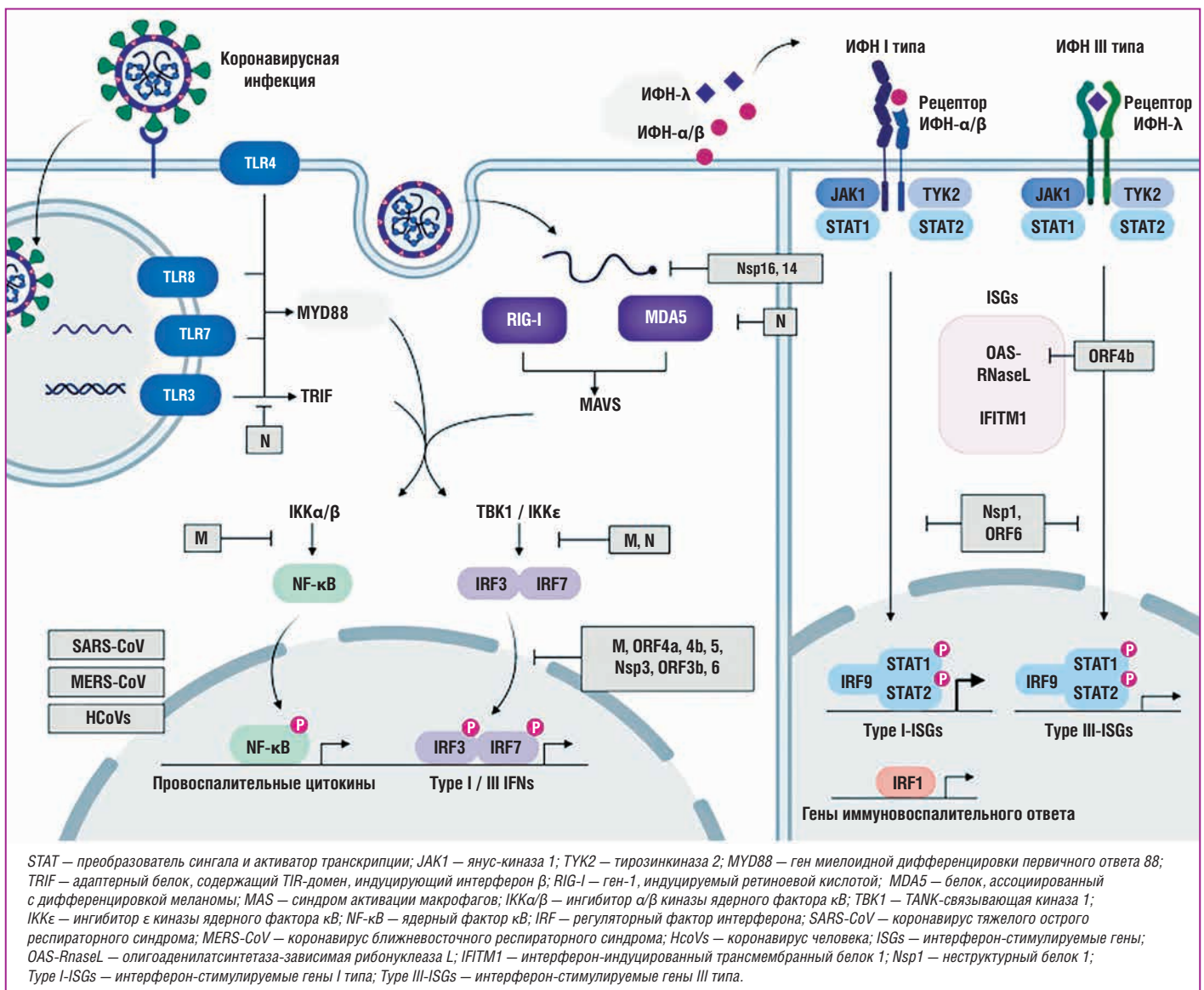


Рис. 2. Этапы активации интерфероновых генов и механизм действия ИФН [4]

В течение первых 30–40 мин происходит активация клеточного генома после воздействия внешних факторов с клеточными рецепторами, уже через 2–3 ч в периферической крови определяются функционально активные молекулы ИФН. Через 6–8 ч их концентрация достигает максимума, обеспечивая защиту окружающих клеток от чужеродной информации, и в дальнейшем происходит элиминация вируса (см. рис. 3) [11–13].

ИНТЕРФЕРОНОВЫЙ ОТВЕТ ПРИ COVID-19

Вследствие несвоевременности ответа при новой коронавирусной инфекции COVID-19 заболевание протекает более тяжело [14]. Более поздняя продукция ИФН (на 4-й неделе заболевания) также приводит к более тяжелому течению COVID-19 и неблагоприятному прогнозу [15]. Недостаточный синтез ИФН вызывает нарушение адекватного противовирусного ответа. Данная гипотеза подтверждается результатами экспериментальных исследований (с удалением рецепторов ИФН, а также у нокаутированных мышей по гену *STAT1* или при введении нейтрализующих антител к ИФН I типа) [16]. Эта закономерность характерна для большинства вирусов, в том числе и SARS-CoV-2. Недавние исследования *in vitro* показали, что SARS-CoV-2 высокочувствителен как к ИФН- α , так и к ИФН- β [17, 18]. Наличие аутоантител, нейтрализующих ИФН- α_2 и/или ИФН- ω , выявлено у 20% пациентов старше 80 лет с угрожающей жизни пневмонией, вызванной COVID-19. Такие же антитела присутствуют более чем у 13,6% пациентов в других возрастных группах [19]. Ретроспективное когортное исследование 446 пациентов с COVID-19 показало, что раннее введение ИФН- α_{2b} способствовало сокращению дней госпитализации, в то время как поздняя терапия ИФН увеличивала смертность и задерживала выздоровление [20].

Так, ранняя гиперпродукция ИФН приводит к формированию острого воспалительного ответа в месте внедрения патогена и последующей его элиминации из организма. В то же время при длительной хронической гиперинтерферонемии создаются патогенетические предпосылки к развитию аутоиммунитета с хронической альтерацией собственных тканей организма.

Таким образом, гиперинтерферонемия в острой стадии инфекционного процесса имеет важное сапогенетическое значение. Изучение ИФН не ограничивается только противовирусными свойствами данных молекул, оценивается их влияние на патогенез различных заболеваний, в том числе РЗ.

РОЛЬ ГИПЕРИНТЕРФЕРОНЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЗ

В 1974 г. впервые профессором С.В. Скурковичем теоретически обосновано применение антитела к ИФН для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) [21]. Это были первые попытки изучения гиперинтерферонемии как основы патологического процесса при РЗ. В 1980-е годы активно проводились исследования по определению ИФН- α в сыворотке крови и тканях пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) [22, 23]. В начале 2000-х годов определена роль ДК и ИФН- α в патогенезе СКВ [24]. В последние годы накоплено большое количество данных о роли ИФН- α при аутоиммунных заболеваниях [25, 26]. Наиболее хорошо изучена патоген-



Рис. 3. Уровень ИФН в зависимости от стадии инфекционного процесса [10]

ная роль ИФН- α при СКВ [27, 28]. Гиперинтерферонемия ИФН- α в сыворотке пациентов с СКВ в первую очередь обусловлена преобладанием ИФН- α [29]. Доказана четкая корреляционная связь между уровнем циркулирующего ИФН- α и тяжестью течения СКВ [30], а также наличием антител к Ro/SS-A и антител к рибонуклеопротеидам [31]. В то же время синтез аутоантител к ИФН- α характеризовался более благоприятным течением СКВ [32]. Увеличение уровня плазмоцитоидных ДК и ИФН- α/β в синовиальной ткани было отмечено и у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [33]. Имеются данные о гиперинтерферонемии ИФН- α при синдроме Шегрена (СШ) [34, 35], так как отмечено носительство сходных генов, ассоциирующихся с гиперпродукцией ИФН- α как при СКВ, так и при СШ [36]. Гиперинтерферонемия ИФН- α определялась и у пациентов с системной склеродермией [37], и у пациентов с дерматомиозитом/полимиозитом [38, 39]. Кроме того, была показана и роль ИФН- γ в патогенезе РА, при котором уровень ИФН- γ достоверно выше, чем у здоровых. Более того, уровень ИФН- γ повышался в зависимости от степени активности заболевания (табл. 1) [40].

Таким образом, роль гиперинтерферонемии в патогенезе РЗ доказана большим количеством исследований, но на сегодняшний день отсутствуют работы, доказывающие сапогенетическую роль гиперинтерферонемии как фактора противовирусной защиты у пациентов с РЗ.

В исследовании, инициированном Глобальным ревматологическим альянсом и Европейским альянсом ассоциации ревматологов (EULAR), проведенном в период с 24 марта 2020 г. по 12 апреля 2021 г., зарегистрировано в общей сложности 15 127 человек с РЗ, переболевших COVID-19. Авторами проанализированы данные 2869 пациентов с РА, которые принимали абатацепт ($n=237$), ритуксимаб ($n=364$), ингибиторы интерлейкина 6 ($n=317$), ингибиторы янус-киназа (JAK) ($n=563$) или ингибиторы фактора некроза опухолей (ФНО) ($n=1388$) (см. табл. 1) [41].

В своем исследовании авторы пришли к выводу, что применение ритуксимаба или ингибиторов JAK в период заболевания COVID-19 связано с худшими исходами COVID-19 по сравнению с исходами у пациентов, получавших ингибиторы ФНО [40]. В данной работе констатируется лишь факт влияния противоревматических препаратов на течение COVID-19, но отсутствует объяснение этих наблюдений.

Таблица 1. Сравнительная характеристика влияния различных групп иммуносупрессивных препаратов на риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с РЗ, перенесших COVID-19 [41]

Исходы COVID-19	Абатацепт		Ритуксимаб		Ингибиторы ИЛ-6		Ингибиторы JAK		Ингибиторы ФНО
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	
Госпитализация	1,18 (0,76–1,82)	0,47	4,53 (3,32–6,18)	<0,01	0,84 (0,53–1,33)	0,45	2,40 (1,78–3,24)	<0,01	Ref
Госпитализация с проведением респираторной поддержки или летальный исход	1,12 (0,70–1,81)	0,63	2,87 (2,03–4,06)	<0,01	0,72 (0,43–1,20)	0,20	1,55 (1,04–2,18)	0,01	Ref
Летальный исход	1,46 (0,72–2,89)	0,30	4,57 (3,32–9,01)	<0,01	1,13 (0,50–2,59)	0,77	2,04 (1,58–2,65)	<0,01	Ref
ИВЛ (только для госпитализированных пациентов, n=613)	1,41 (0,94–2,10)	0,09	4,05 (3,08–5,33)	<0,01	0,75 (0,51–1,10)	0,14	2,03 (1,56–2,62)	<0,01	Ref
ИВЛ или летальный исход	1,14 (0,78–1,66)	0,50	4,44 (3,39–5,82)	<0,01	0,74 (0,50–1,09)	0,12	2,02 (1,56–2,61)	<0,01	Ref

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ИВЛ — искусственная вентиляция легких, Ref — референтное значение, необходимое для сравнения с другими группами препаратов.

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ ИФН у ПАЦИЕНТОВ с РЗ

Нами проведено изучение уровня ИФН как фактора противовирусной защиты у пациентов с РЗ и влияние противоревматических препаратов на их уровень.

С целью выявления работ, посвященных данной проблематике при других вирусных инфекциях, в том числе и при COVID-19, перед началом исследования авторами проведен информационный анализ глубиной до 10 лет с использованием как отечественных, так и зарубежных журналов, электронных баз данных: реферативных баз PubMed на сайте www.pubmed.com, фондов ЦНМБ 1 МГМУ им. И.М. Сеченова на сайте <http://www.scsml.rssi.ru/>, РГБ на сайтах <http://www.rsl.ru>; www.medline.ru; www.elibrary.ru.

Анализ литературы позволил выявить такие факторы риска неблагоприятного течения вирусных заболеваний, как сопутствующие заболевания, влияние иммуносупрессивных препаратов на течение COVID-19.

Проводился отбор пациентов с РЗ, перенесших COVID-19. Оценивалась активность РЗ (с помощью стандартных индексов активности в соответствии с нозологической формой РЗ) по данным медицинских карт до заболевания COVID-19, а также наличие значимой сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет). После ретроспективного анализа полученных данных пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — с иммуновоспалительными заболеваниями (спондилоартриты (SpA)), 2-я группа — с аутоиммунными заболеваниями (РА, СКВ, СШ), каждая из групп поделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа — со значимыми сопутствующими заболеваниями, 2-я — без значимой сопутствующей патологии. Третью группу составили здоровые добровольцы. Отбор образцов крови проводился до очередного введения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таргетных синтетических препаратов (отмывочный период выбирали с учетом периода полувыведения лекарственного сред-

ства). После инкубации образцов цельной крови с лекарственными препаратами в течение 3 ч (сульфасалазин, метотрексат, гидроксихлорохин, голимумаб, цертолизумаба пэгол, секукинумаб, ритуксимаб или упадацитиниб) оценивался уровень ИФН в крови с помощью моноклональных антител. За нормальные значения принимались параметры уровня ИФН у здоровых лиц без РЗ до добавления в их образцы крови иммуносупрессивных препаратов. В качестве контроля использовался физиологический раствор.

На данный момент в исследовании приняло участие 37 человек, из них 20 — с SpA, 10 — с аутоиммунными заболеваниями (РА, СКВ, СШ), 7 человек — здоровые добровольцы (контрольная группа). С учетом небольшого объема выборки на момент написания данной статьи не учитывались такие факторы, как наличие значимой сопутствующей патологии, возраст пациентов, и не оценивались корреляционные связи между активностью заболевания и уровнем гиперинтерферонемии.

Предварительные результаты исследования представлены на рисунке 4. Следует отметить, что ИФН- α при длительной продукции подавляет продукцию ИФН- γ , и, соответственно, подавление выработки ИФН- α сопровождается повышением уровня ИФН- γ . Наличие гиперинтерферонемии (преимущественно за счет ИФН- α), наблюдаемой у пациентов как с аутоиммунными, так и с иммуновоспалительными заболеваниями, не вызывает сомнений. При этом подавление продукции ИФН у разных иммуносупрессивных препаратов значительно отличается. Так, если у одного из представителей ингибиторов JAK — упадацитиниба снижение уровня ИФН объясняется его основным механизмом действия, то причина снижения уровня ИФН при воздействии другими группами иммуносупрессивных препаратов остается неясной. Более того, наличие гиперинтерферонемии в группе здоровых добровольцев при воздействии различных групп иммуносупрессивных препаратов требует дальнейшего, более глубокого изучения данного феномена.

Стоит отметить, что препараты, нейтрализующие ФНО- α и ИЛ-17, достоверно значимо снижают уровень

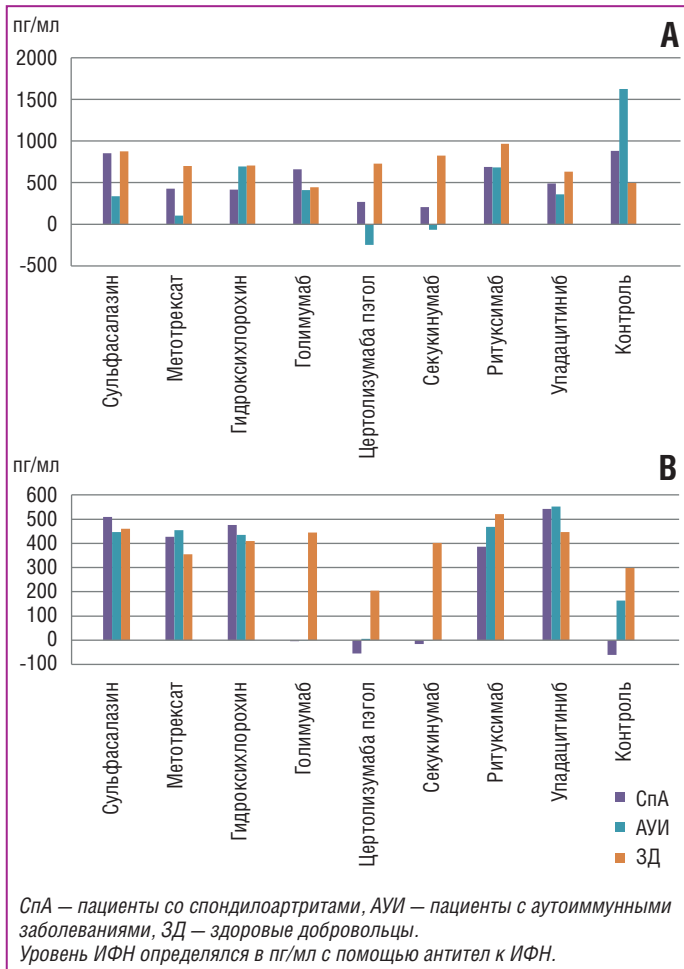


Рис. 4. Влияние различных иммуносупрессивных препаратов на уровень ИФН- α (А) и ИФН- γ (В) в крови (*in vitro*)

как ИФН- α , так и ИФН- γ , что, вероятнее всего, связано не с прямым эффектом указанных групп препаратов, а с дополнительными (плейотропными) эффектами. Еще одним достаточно важным моментом является подавление уровня ИФН- α анти-В-клеточным препаратом ритуксимаб.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить высокий риск инфекционных осложнений при применении иммуносупрессивной терапии у пациентов с РЗ через подавление интерференообразования как основного фактора противинфекционной защиты организма.

COVID-19 у пациентов с ИВРЗ

На сегодняшний день отсутствует четкая стратегия ведения пациентов с РЗ во время пандемии COVID-19. Согласно временным методическим рекомендациям [42] в случае инфицирования SARS-CoV-2 пациентов с ИВРЗ следует временно (до полного выздоровления) прервать их лечение стандартными БПВП (метотрексат, лефлуномид, азатиоприн), ГИБП (ингибиторы ФНО- α , ИЛ-6, -17, -12/23, -23), блокаторами стимуляции Т-клеток, анти-В-клеточными препаратами (ритуксимаб, белиумаб) и таргетными БПВП (ингибиторы JAK и фосфодиэстеразы 4-го типа). В то же время пациентам без РЗ рекомендуется назначение ингибиторов JAK-1, -2 (барицитиниба или тофацитиниба) или ГИБП: или антагониста рецептора ИЛ-6 левалимаба (подкожно/внутривенно), или блокатора ИЛ-6 олокизумаба (подкожно/внутривенно), или антагониста рецептора ИЛ-1 α /ИЛ-1 β —

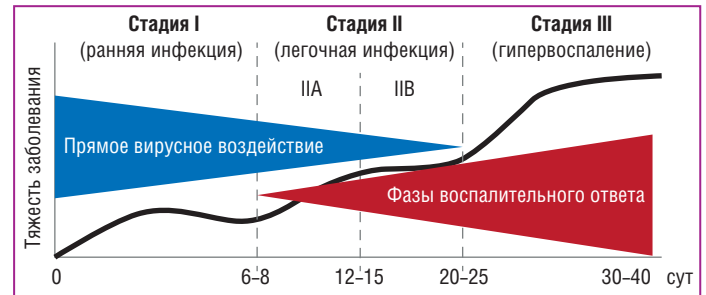


Рис. 5. Стадии инфекционного процесса при COVID-19 [50]

анакинры в течение первых 7 дней болезни и/или при положительном результате лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 и/или антигены SARS-CoV-2.

На наш взгляд, с учетом полученных данных подобная концепция ведения пациентов с РЗ в период пандемии COVID-19 является не совсем корректной.

Так, COVID-19, как и другие вирусные инфекции, имеет определенные стадии заболевания. Первая стадия обусловлена прямым вирусным воздействием на клетки организма в месте внедрения вируса. На данном этапе гиперинтерферонемия имеет решающее значение в локализации очага инфекции и элиминации вирусов, в связи с чем отмена иммуносупрессивной терапии при инфицировании SARS-CoV-2 абсолютно оправдана.

В данной стадии заболевания большую роль играет наличие значимой сопутствующей патологии, такой как ИБС и АГ, в основе которых лежит атеросклероз как хронический воспалительный процесс. Основными клеточными компонентами атеросклеротической бляшки выступают активированные макрофаги — основные продуценты таких цитокинов, как ИЛ-6, -1 β и ФНО. Атеросклероз ассоциирован с высоким уровнем проатерогенных воспалительных цитокинов — ИЛ-1 β и -6 [43–45]. Данные цитокины стимулируют в паравентрикулярном ядре гипоталамуса секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора, который в свою очередь повышает продукцию гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ). В свою очередь АКТГ инициирует выброс из клеток коры надпочечников в кровь глюкокортикоидных гормонов, что в итоге приводит к ингибированию экспрессии в клетках генов ИЛ. Также глюкокортикостероиды способны приводить к изменению баланса между Th1- и Th2-субпопуляциями в сторону преобладания Th2-клеток, что способствует более выраженному гуморальному ответу [46]. Данные изменения приводят к увеличению продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10, который является мощным ингибитором макрофагов, блокирующим метаболическую программу макрофагов при встрече с антигеном [47], что вызывает угнетение синтеза ИФН. В данной ситуации макрофаги из «дирижеров» иммунного ответа становятся «троянским конем» и способствуют распространению вируса по организму, что приводит к альтерации большого количества тканей и активации клеточных макрофагов. Стоит отметить, что к макрофагам также относятся гистиоциты соединительной ткани, купферовские клетки печени, альвеолярные макрофаги, макрофаги селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, брюшной полости, остеокласты, клетки микроглии нервной системы [48]. Активация данных клеток приводит к синдрому гиперпродукции цитокинов и полисиндромному (системному) характеру заболевания. Таким образом, гиперинтерферонемия, в том числе за счет ИФН- γ — мощ-

ного активатора макрофагов [49], в начале заболевания является залогом лучшего прогноза у пациента и фактором снижения риска хронического течения инфекционного процесса. Стадии инфекционного процесса при COVID-19 отражены на рисунке 5 [50].

Во вторую стадию заболевания, начиная со 2-й недели, гиперинтерферонемия является патологическим процессом, приводящим к синдрому гиперпродукции цитокинов за счет продолжающейся активации макрофагов, NK и цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов. В этой стадии заболевания происходит активация клеток адаптивного иммунитета, в то время как влияние самого вируса уже минимально. Начиная со второй стадии заболевания COVID-19 можно рассматривать в рамках острого аутоиммунного процесса (табл. 2). Это позволяет теоретически обосновать более раннее назначение иммуносупрессивной терапии — с 7–8-го дня заболевания. В итоге более ранняя иммуносупрессивная терапия при COVID-19 у пациентов с РЗ приведет к уменьшению патологического влияния гиперинтерферонемии. Данная стратегия лечения снизит риск развития синдрома гиперпродукции цитокинов, позволит удерживать активность основного РЗ на доковидном уровне и будет способствовать профилактике бактериальных осложнений, так как ИФН снижают антибактериальную активность фагоцитов [51], что в итоге проявляется снижением резистентности организма к бактериальным инфекциям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с РЗ отмечается исходно высокий уровень ИФН, что обеспечивает протективную (защитную) функцию по отношению к вирусным инфекциям. Применение различных групп иммуносупрессивных препаратов приводит к снижению уровня ИФН как главных факторов противовирусной защиты. Данной особенностью обусловлен худший исход заболевания у этой категории пациентов. Лекарственные препараты на основе моноклональных антител к различным цитокинам, имея продолжительный период полувыведения, способствуют более длительному угнетению противовирусной защиты организма. Такая особенность фармакодинамики лекарственных препаратов позволяет нам выделить две категории пациентов с РЗ, требующие различных подходов к терапии. Так, пациентам, у которых применяются иммуносупрессивные препараты с периодом полувыведения от 1 до 4 нед., целесообразно в начальном периоде заболевания использовать экзогенные ИФН в качестве патогенетической терапии. Пациентам, которые получают иммуносупрессивные препараты с периодом полувыведения до 24 ч, требуется кратковременная отмена вышеуказанной терапии без дополнительного назначения экзогенных ИФН. Дальнейшая же тактика ведения пациентов будет абсолютно идентичной. В частности, раннее (7–8 сут инфекционного заболевания, в том числе COVID-19) назначение цитостатической терапии пациентам с РЗ будет препятствовать развитию синдрома гиперпродукции цитокинов, а также предотвратит повышение острофазовой активности заболевания.

Литература

1. Лобзин Ю.В., Белозеров Е.С., Беляева Т.В., Вожанин В.М. Вирусные болезни человека. СПб.: СпецЛит; 2015. [Lobzin Yu.V., Belozerov Ye.S., Belyayeva T.V., Vozhanin V.M. Human viral diseases. SPb.: SpetsLit; 2015 (in Russ.).]

Таблица 2. Сравнительная характеристика проявлений аутоиммунитета при COVID-19 и РЗ [52–55]

COVID-19 как проявление острого аутоиммунного заболевания	РЗ как проявление хронического аутоиммунного заболевания
Наличие генетических факторов: HLA DRB1 — ассоциирован с легким течением заболевания HLA A, B, C — ассоциирован с более тяжелым течением заболевания	Наличие генетических факторов: HLA DRB1 — ассоциирован с высоким риском развития РА, СКВ, АФС HLA B27, B7 — ассоциирован с высоким риском развития СпА
Наличие синдрома гиперпродукции цитокинов, в том числе ИФН	
Полисиндромный (системный) характер течения заболевания	
Наличие аутоантител (преимущественно при тяжелом течении)	Наличие аутоантител (при аутоиммунных заболеваниях)
Положительный эффект от применения ГИБП и таргетных синтетических препаратов	

- Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1957;147(927):258–267. DOI: 10.1098/rspb.1957.0048.
- Хайтов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Khaitov R.M. Immunology: structure and functions of the immune system: a textbook. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.).]
- Park A., Iwasaki A. Type I and Type III Interferons — Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. Cell Host Microbe. 2020;27(6):870–878. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.008.
- Thompson M., Kaminsky J., Kurt-Jones E., Fitzgerald K. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. Viruses. 2011;3(6):920–940. DOI: 10.3390/v3060920.
- Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005. [Ershov F.I., Kiselov O.I. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). M.: GEOTAR-Media; 2005 (in Russ.).]
- Sen G.C. Viruses and interferons. Annu Rev Microbiol. 2001;55:255–281. DOI: 10.1146/annurev.micro.55.1.255.
- Наровлянский А.Н. Классификация и механизмы действия интерферонов. В кн.: Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Под ред. Ершова Ф.И. М.; 2007:44–50. [Narovlyanskiy A.N. Classification and mechanisms of action of interferons. In: Theoretical and Applied Aspects of the Interferon System: On the 60th Anniversary of the Discovery of Interferon Tops. Ershov F.I., ed. M.; 2007:44–50 (in Russ.).]
- Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996. [Ershov F.I. The interferon system in normal and pathological conditions. M.: Meditsina; 1996 (in Russ.).]
- Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. Вопросы вирусологии. 2018;63(1):10–18. [Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. Problems of Virology. 2018;63(1):10–18 (in Russ.).] DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18.
- Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Интерфероны и индукторы интерферонов. В кн.: Иммуноterapia: руководство для врачей. Под ред. Хайтова Р.М., Атауллаханова Р.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011:80–98. [Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. Interferons and interferon inducers. In: Immunotherapy: a guide for physicians. Khaitov R.M., Ataullakhanov R.I., ed. M.: GEOTAR-Media; 2011:80–98 (in Russ.).]
- Интерферон-2011. Сборник научных статей. Под ред. Ершова Ф.И., Наровлянского А.Н. М.; 2012. [Interferon-2011. Collection of scientific articles. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N., ed. M.; 2012 (in Russ.).]
- Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справочник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. [Ershov F.I. Antiviral drugs: a handbook. M.: GEOTAR-Media; 2006 (in Russ.).]
- Zhou T., Su T.T., Mudiando T., Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. J Exp Med. 2020;217(10):e20200674. DOI: 10.1084/jem.20200674.
- Zhao Y., Qin L., Zhang P. et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. JCI Insight. 2020;5(13):e139834. DOI: 10.1172/jci.insight.139834.
- Sheehan K.C., Lazear H.M., Diamond M.S., Schreiber R.D. Selective Blockade of Interferon- α and - β Reveals Their Non-Redundant Functions in a Mouse Model of West Nile Virus Infection. PLoS One. 2015;10(5):e0128636. DOI: 10.1371/journal.pone.0128636.
- Mantlo E., Bukreyeva N., Maruyama J. et al. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. Antiviral Res. 2020;179:104811. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104811.
- Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M. et al. Type I Interferon Susceptibility Distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. J Virol. 2020;94(23):e01410–e01420. DOI: 10.1128/JVI.01410-20.

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

Суставной синдром в клинической практике

К.м.н. Р.Р. Ахунова, к.м.н. Г.Р. Ахунова

КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

РЕЗЮМЕ

Суставной синдром — клинический симптомокомплекс, выражающийся болями в суставах, утренней скованностью, деформацией и деформацией суставов, ограничением их подвижности, патологическими изменениями тканей, окружающих сустав. Важнейшими компонентами диагностики заболевания, лежащего в основе имеющегося у пациента суставного синдрома, является правильно собранный анамнез, врачебный осмотр, проведение комплекса лабораторных исследований и лучевых методов визуализации. Цель данной статьи — помочь врачу в ранней диагностике заболевания суставов, лежащего в основе имеющегося у пациента синдрома. В статье рассмотрены основные составляющие такого синдрома, характерные симптомы и ключевые проявления часто встречающихся ревматических заболеваний (РЗ), в основе которых лежит суставной синдром, представлены современные подходы к его диагностике. Своевременная оценка суставного синдрома способствует правильному формированию программы лабораторных и инструментальных методов исследования для пациентов, позволяет заподозрить РЗ на более ранней стадии его развития и направить пациентов на консультацию к ревматологу. Раннее назначение базисной терапии врачом-ревматологом пациентам с суставным синдромом позволит улучшить качество жизни и прогноз РЗ у данных пациентов.

Ключевые слова: ревматические заболевания, суставной синдром, диагностика, рентгенография, ультразвуковая диагностика, магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Ахунова Р.Р., Ахунова Г.Р. Суставной синдром в клинической практике. РМЖ. 2022;6:42–45.

ABSTRACT

Articular syndrome in clinical practice

R.R. Akhunova, G.R. Akhunova

Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

Articular syndrome is a clinical set of symptoms, expressed by joint pain, morning stiffness, joint deformity, mobility restriction, and pathological changes in the ligaments. The most important diagnosis components for the disease underlying the patient's existing articular syndrome are: a properly collected anamnesis, a medical examination, a complex of laboratory tests and radiation imaging methods. The article aims at helping the doctor in the early diagnosis of joint disease underlying the patient's existing articular syndrome. The article also discusses the main elements of the articular syndrome, highlights the characteristic symptoms and key manifestations of common rheumatic diseases, based on the articular syndrome, and presents modern methods for the diagnosis of this syndrome. Timely assessment of the articular syndrome contributes to the formation of an appropriate program comprising laboratory and instrumental research methods for patients, allows to suspect rheumatic disease at an earlier stage and promptly refer patients to a rheumatologist. In turn, timely diagnosis of rheumatic disease and early indication of basic therapy by a rheumatologist to patients with articular syndrome will improve the life quality and prognosis of such patients.

Keywords: rheumatic diseases, articular syndrome, diagnostics, radiography, ultrasound, magnetic resonance imaging.

For citation: Akhunova R.R., Akhunova G.R. Articular syndrome in clinical practice. RMJ. 2022;6:42–45.

ВВЕДЕНИЕ

Суставной синдром — клинический симптомокомплекс, проявляющийся болями в суставах, утренней скованностью, деформацией и деформацией суставов, ограничением их подвижности, патологическими изменениями тканей, окружающих сустав [1, 2].

Важнейшими компонентами диагностики заболевания, лежащего в основе имеющегося у пациента суставного синдрома, является правильно собранный анамнез, общий осмотр, обследование костно-мышечной системы, органов сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем, а также проведение комплекса лабораторных исследований и лучевых методов визуализации [3, 4].

Цель данной статьи — помочь практикующему врачу в диагностике заболевания суставов, лежащего в основе имеющегося у пациента суставного синдрома, на более ранней стадии его развития. Своевременная, грамотная

оценка суставного синдрома способствует правильному формированию программы лабораторных и инструментальных методов исследования для пациентов с целью ранней диагностики ревматического заболевания (РЗ).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СУСТАВНОГО СИНДРОМА

Клинические проявления заболевания суставов неспецифичны и включают в себя боли, утреннюю скованность, местные признаки воспаления, такие как гиперемия, гипертермия, припухлость, а также болезненность, определяемая при обследовании суставов, изменение формы суставов и ограничение амплитуды движения в суставах [1, 3, 4].

Одним из главных параметров суставного синдрома является болевой синдром. Причиной боли могут быть поражение мышц или периартикулярных тканей (связок, сухожилий, бурс), поражение кожи, сосудов, перифериче-

ских нервов, поражение сустава. Важным этапом в дифференциальной диагностике боли является определение ее характера. Боль может быть воспалительного или дегенеративного (механического) характера [1, 3, 5, 6].

Боль воспалительного характера свойственна артритам, например ревматоидному артриту (РА), спондилоартритам (СпА). Она постоянная, нередко симметричная, более выражена в покое, больше беспокоит пациентов утром; сочетается с утренней скованностью, длительностью более получаса; уменьшается или проходит к вечеру или после физической нагрузки [6–9]. СпА — группа воспалительных РЗ, подразделяющаяся на периферический (псориатический артрит (ПсА), артрит при язвенном колите и болезни Крона, недифференцированный СпА, реактивный артрит (РеА)) и аксиальный СпА (анкилозирующий спондилит (АС) и аксиальный СпА без рентгенологических признаков АС) [8–13]. Для этой группы заболеваний характерны боль в спине воспалительного характера продолжительностью более 3 мес. и наличие минимум четырех из пяти признаков, таких как постепенное начало, дебют в молодом возрасте (до 40 лет), боль, беспокоящая в раннее утреннее и ночное время, боль в покое и уменьшение ее после физических нагрузок [6, 9, 10, 14–16].

Боль дегенеративного (механического) характера свойственна остеоартриту (ОА). Возникает под влиянием физической нагрузки. В покое уменьшается или не беспокоит. Стихает в течение ночи. Для ОА характерна также кратковременная «стартовая» боль, возникающая при начале движения пациента, после периода отдыха, проходящая через 15–20 мин от начала движения [6, 17].

Выраженность боли в суставах оценивается при помощи 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Для этого просят пациента отметить выраженность боли на ВАШ, где оценка 0 означает отсутствие боли, 10 — нестерпимую боль [3, 4].

Еще одним важным параметром суставного синдрома является болезненность — типичный признак воспаления. Возникает в ответ на пальпацию сустава с силой примерно 4 кг/см² (до побеления фаланги пальца). Даже при отсутствии явной припухлости болезненность сустава при пальпации говорит о его поражении [3].

Ценным для дифференциальной диагностики суставного синдрома симптомом является синдром утренней скованности — ощущение тугоподвижности в пораженных суставах, требующее их «разработки», особенно утром. Так, симптом утренней скованности в кистях продолжительностью более 30 мин характерен для РА. Обычно он беспокоит в покое, нарастает во вторую половину ночи, к утру, может наблюдаться в различных суставах. Симптом утренней скованности в позвоночнике в виде ощущения «одеревенелости» характерен для СпА [3, 15, 16]. Напротив, пациенты с ОА редко предъявляют жалобы на утреннюю скованность, продолжительность которой может быть не более 30 мин, ее наличие может указывать на РеА у данных пациентов [1, 5, 17].

Большое значение для постановки диагноза имеет локализация патологического процесса и распределение патологических изменений — симметричность. Симметричное одномоментное поражение одинаковых суставных зон справа и слева характерно для РА. Так, у пациента с РА отмечается симметричное поражение проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых и лучезапястных суста-

вов [3–5, 18]. Асимметричный артрит преимущественно нижних конечностей, сакроилиит, сочетающийся со спондилитом, артрит всех трех суставов одного пальца с «сосискообразным» изменением формы сустава характерен для группы СпА [1, 3, 10–12, 15]. При остро возникшем артрите I плюснефалангового сустава, проявляющемся ярким болевым синдромом и изменением цвета кожи над болезненным суставом, требуется исключение подагры [19].

Важно определить количество пораженных суставов: моноартрит — поражение одного сустава, олигоартрит — двух или трех суставов, полиартрит — более трех суставов [4].

Для ранней стадии артрита характерна деформация сустава — обратимое изменение его формы. Оно происходит за счет выпота в полость сустава, утолщения синовиальной оболочки, отека периапулярных тканей. Для поздней стадии артрита характерна деформация суставов, проявляющаяся необратимым изменением их формы в связи с произошедшими изменениями в костной ткани, формированием подвывихов и анкилозов [4, 6].

Наиболее часто встречаемые деформации при РА — ульнарная девиация пальцев кисти («плавник моржа»), деформация пальцев по типу «шеи лебедя» и «пуговичной петли» [1, 6, 18]. К деформациям, выявляемым при ОА, относятся узелки Гебердена и Бушара. Еще один типичный для ОА феномен — поражение I плюснефалангового сустава, сопровождаемое формированием плотного утолщения [1, 6, 17].

Большинство пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) страдают от болей в суставах. Чаще поражаются мелкие суставы кистей рук и запястья. У 5–40% больных СКВ изменения суставов кисти подобны изменениям, характерным для РА. Этот феномен носит название «синдром Жакку». У пациентов с СКВ формируется ревматоидноподобная кисть, не сопровождающаяся деструкцией костей, причиной изменений является патология связочного аппарата [1, 6, 20].

Для ПсА как представителя группы СпА характерно несимметричное вовлечение в патологический процесс суставов, поражение дистальных межфаланговых суставов стоп и кистей, трех суставов одного пальца стопы или кисти. Это так называемая сосиско- или редискообразная деформация пальцев, которая возникает у 30–40% пациентов и является прогностически неблагоприятным признаком эрозий [1, 6, 13].

Важно внимательно провести осмотр кожных покровов пациентов с суставным синдромом, так как поражение кожи является одним из важных проявлений некоторых РЗ, сопровождающихся суставным синдромом [5, 6].

Так, установить клинический диагноз ПсА не сложно, если у пациента выявлены кожные псориатические бляшки, поражения ногтей с вдавлениями, напоминающими наперсток (симптом наперстка), продольная и поперечная исчерченность ногтей. Также для ПсА характерно нарушение связи ногтевого ложа и ногтя — онихолизис. Он бывает краевым и центральным — в виде масляных пятен. Иногда псориатические бляшки локализуются в местах, осмотр которых затруднен (например, в волосистой части головы, ягодичных складках, в области пупка). Как сам факт псориаза у пациента, так и существование псориаза у его близких родственников входит в диагностические критерии ПсА [1, 6, 13].

СУСТАВНОЙ СИНДРОМ И ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ

Поражения кожи являются одними из важных проявлений РЗ, сопровождающихся суставным синдромом. Оценка поражения кожных покровов помогает в дифференциальной диагностике суставного синдрома. Поражение кожи — один из главных диагностических признаков системной склеродермии (ССД). У пациентов с ССД отмечается уплотнение кожи кистей, связанное с плотным отеком и индурацией; прогрессирующее ограничение подвижности и формирование контрактур — склеродактилия; уплотнение кожи — склеродермия, вследствие чего лицо становится маскообразным из-за развития плотного отека, индурации и в дальнейшем частичной атрофии тканей; возникновение вокруг рта радиальных складок, уменьшение ротовой апертуры — симптом «кисета»; образование дигитальных рубчиков на коже дистальных фаланг пальцев кистей — так называемый симптом «крысиного укуса». Склеродактилия и склеродермия позволяют поставить диагноз ССД при первой встрече с пациентом [1, 6, 21].

Кожный синдром при СКВ выражается фотосенсибилизацией, эритемой на лице, напоминающей «бабочку», дискоидной сыпью [20].

На разгибательных поверхностях таких суставов, как локтевые, коленные, голеностопные, в области ахиллова сухожилия, на разгибательных поверхностях плюснефаланговых и пястно-фаланговых суставов, в проекции остистых отростков позвонков можно увидеть ревматические узелки, расположенные небольшими группами. Они округлые, плотные, малоподвижные, безболезненные, диаметром от 1 мм до 1 см [22, 23]. На разгибательных поверхностях локтевых суставов, предплечьях, реже — в области мелких суставов кистей и стоп подкожно могут локализоваться ревматоидные узелки. Они округлые, плотные, подкожно расположенные, подвижные, безболезненные, диаметром от 2–3 мм до 2–3 см [18, 23].

Вовлечение в патологический процесс слизистых оболочек (конъюнктивит, передний увеит, стоматит, цервицит, уретрит, баланит), кожи (кератодермия подошвенной части ладоней и стоп), энтезисов характерно для СпА, в частности для РеА, который ассоциирован с урогенитальной или кишечной инфекцией [11, 12, 23].

При хронической подагре в различных тканях организма откладываются кристаллы моноурата натрия или мочевой кислоты размером от нескольких миллиметров до 1–2 см (тофусы). Наиболее частая их локализация — ушные раковины, локти, пальцы кистей и стоп. У женщин в постменопаузе тофусы могут располагаться в области узелков Гебердена [9, 18].

Следующий важный параметр суставного синдрома — уменьшение объема движений в суставах из-за болей и изменений в структуре опорно-двигательного аппарата. Для артритов характерно ограничение активных и пассивных движений. Для периартритов, неврологической патологии характерно ограничение только активных движений. Отсутствие разницы в объеме активных и пассивных движений может свидетельствовать о костной блокаде. При движениях пациент может слышать «хруст». Этот симптом характерен для ОА и запущенных воспалительных артритов или синдрома гипермобильности суставов [3–6].

ДИАГНОСТИКА ПРИЧИН СУСТАВНОГО СИНДРОМА

При наличии суставного синдрома следует внимательно изучить анамнез пациента. В 70% случаев он по-

зволяет достоверно установить диагноз. Необходимо установить связь заболевания с травмой, инфекциями или другими провоцирующими факторами [1, 3, 5]. Травмы и хронические микротравмы в анамнезе могут свидетельствовать в пользу ОА [1, 17]. Перенесенная стрептококковая инфекция (ангина, фарингит, скарлатина) может быть причиной развития острой ревматической лихорадки, в пользу которой будет свидетельствовать наличие суставного синдрома, ревматического кардита, малой хореи и повышения титра стрептококковых антигенов [22]. Острые суставные боли, причиной которых может стать прием алкоголя или обильной мясной и жирной пищи накануне, длительный прием диуретиков, свидетельствуют об остром подагрическом приступе. Подагрический приступ может также быть спровоцирован длительной ходьбой, травмой, хирургическими процедурами [19]. При наличии четкой хронологической связи несимметричного артрита преимущественно суставов нижних конечностей, иногда даже сакроилиита, с кишечной или урогенитальной инфекцией необходимо в первую очередь исключить РеА [1, 12].

При артритах необходимо тщательное обследование не только опорно-двигательного аппарата, но и других органов и систем, так как артрит может быть ранним проявлением не только РЗ, но и инфекционных и онкологических заболеваний [3, 5, 23].

Современная лабораторная диагностика — важная часть обследования пациента с возможным РЗ. Однако не существует единственного лабораторного показателя, достаточного для постановки диагноза, определения прогноза заболевания, его стадии и активности. Все результаты следует интерпретировать в соответствии с клинической картиной [5, 23].

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и содержание С-реактивного белка (СРБ) позволяют оценить активность воспаления, тяжесть РЗ [23, 24]. Выявление в сыворотке крови ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) являются диагностическими критериями РА. РФ — чувствительный, но недостаточно специфичный маркер. Для ранней диагностики РА, в том числе для дифференциальной диагностики с другими РЗ, имеет большое значение определение АЦЦП как более высокоспецифичного диагностического маркера [6, 18, 23, 24]. Антинуклеарные антитела (АНА) выявляются у многих пациентов с РЗ, в частности у всех пациентов с СКВ и ССД. Антитела к двуспиральной ДНК — серологический маркер СКВ. Для СпА характерна ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA B27, отрицательный РФ и АНА в сыворотке крови [6, 23, 24]. При ОА возможно умеренное повышение СОЭ и СРБ, что характерно для вторичного синовита, выраженное их повышение требует исключения другой патологии [6, 17, 23, 24].

Из инструментальных методов диагностики заболеваний, лежащих в основе суставного синдрома, наиболее часто выполняются рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов [2, 11, 25, 26].

«Золотым стандартом» диагностики РЗ является рентгенологическое исследование. Однако в дебюте РЗ рентгенография не позволяет увидеть ранние патологические изменения в суставах [24], поэтому в настоящее время передовыми методами ранней диагностики РЗ являются УЗИ и МРТ [26].

Ультразвуковое исследование суставов помогает выявить субклинический синовит, костные эрозии, которых еще не видно при рентгенологическом исследовании, оценить связочный аппарат. УЗИ позволяет визуализировать уменьшение толщины и неровность контуров гиалинового хряща, характерные для дегенеративно-дистрофического процесса; верифицировать синовиальную пролиферацию (значительное утолщение синовиальной оболочки за счет грануляционных разрастаний с формированием крупных ворсин) и гиперваскуляризацию синовиальной оболочки, характерную для воспалительных артритов [27–29]. УЗИ суставов также позволяет выявить сопутствующие для артритов воспалительного генеза синдромы: теносиновит, тендинит, фасцит, полимиозит [27].

Применение МРТ в ревматологии позволяет визуализировать признаки активного воспаления периферических суставов (выпот, синовиальные изменения, отек костного мозга), последующие структурные изменения (поражение суставной поверхности, кортикальные костные эрозии), признаки активного воспаления в области крестцово-подвздошных суставов (отек костного мозга, капсулит, синовит, энтезит) и структурные изменения (субхондральный склероз, костные эрозии, периартикулярные жировые депозиты, костные мостики, анкилозы) в них, воспалительные и поствоспалительные изменения межпозвоночных суставов (признаки активного воспаления, асептического спондилодисцита, атланта-аксиальные/атланта-окипитальные структурные изменения), теносиновиты и энтезиты [30–32]. УЗИ и МРТ обладают сопоставимыми показателями чувствительности в определении активности РЗ. Чувствительность УЗИ в выявлении эрозий невысокая, так как исследовать весь сустав технически невозможно [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, суставной синдром — это клинический симптомокомплекс, включающий любые возможные отклонения со стороны суставов. Грамотная оценка суставного синдрома (характер и локализация боли, утренняя скованность, деформация, ограничение движения и другие параметры) способствует правильному формированию программы лабораторных и инструментальных методов исследования для пациентов, позволяет заподозрить РЗ на более ранней стадии его развития и своевременно направить пациентов на консультацию к ревматологу. Своевременная диагностика РЗ и раннее назначение базисной терапии врачом-ревматологом пациентам с суставным синдромом позволяет улучшить качество жизни и прогноз РЗ у данных пациентов.

Литература

1. Триполка С.А., Благовещенская А.В. Дифференциальная диагностика суставного синдрома в практике семейного врача. Украинский терапевтический журнал. 2011;2:73–78. [Tripolka S.A., Blagoveshchenskaya A.V. Differential diagnostics of arthral syndrome in practice of doctor of internist. Ukrainian therapeutic journal. 2011;2:73–78 (in Russ.).]
2. Турдиалиева С.А., Можаровская Е.А., Кудрина О.М., Черкашин Д.В. Наиболее часто встречающиеся заболевания суставов: актуальные вопросы диагностики и лечения. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015;3(51):227–223. [Turdialieva S.A., Mozharovskaya E.A., Kudrina O.M., Cherkashin D.V. The most common joint diseases: topical issues of diagnosis and treatment. Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2015;3(51):227–223 (in Russ.).]
3. Котенко К.В., Елифанов В.А., Елифанов А.В., Корчажина Н.Б. Боль в суставах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Kotenko K.V., Epifanov V.A., Epifanov A.V., Korchazhin N.B. Joint pain. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).]
4. Ревматические заболевания: Руководство. Основы ревматологии. Т. 1. Под ред. Клиппела Дж.Х., Стоуна Дж.Х., Кроффорд Л.Дж., Уайт П.Х. Пер. с англ. М.:

- ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Rheumatic diseases: A guide. Fundamentals of rheumatology. T. 1. Clippel J.H., Stone J.H., Cofford L.J., White P.H., eds. Translation from English. M.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.).]
5. Пайл К., Кеннеди Л. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Payl K., Kennedy L. Diagnosis and treatment in rheumatology. Problem approach. Translation from English. M.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.).]
6. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Nasonov E.L., ed. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).]
7. Филоненко С.П., Якушин С.С. Боли в суставах: дифференциальная диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Filonenko S.P., Yakushin S.S. Joint pain: differential diagnosis. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).]
8. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В. и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;5:84–88. [Erdes Sh.F., Rebrov A.P., Dubinina T.V. et al. Spondylitis: modern terminology and definitions. Therapeutic Archive. 2019;5:84–88 (in Russ.).] DOI: 10.26442/0040366.0.2019.05.000208.
9. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978–991. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.
10. Эрдес Ш.Ф. Обновленные рекомендации ASAS-EULAR для аксиального спондилоартрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):508–509. [Erdes Sh.F. Updated ASAS-EULAR guidelines for axial spondyloarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2016;54(5):508–509 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2016-508-509.
11. Каратеев А.Е., Галушко Е.А. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):190–199. [Karateev A.E., Galushko E.A. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):190–199 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2015-190-199.
12. Белов Б.С., Шубин С.В., Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Реактивные артриты. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):414–420. [Belov B.S., Shubin S.V., Balabanova R.M., Erdes Sh.F. Reactive arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):414–420 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2015-414-420.
13. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–69. [Korotaeva T.V., Korsakova Yu.L. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):60–69 (in Russ.).]
14. Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Воспалительная боль в нижней части спины в ранней диагностике спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2014;4:55–73. [Dubinina T.V., Erdes S.F. Inflammatory pain in the lower back in the early diagnosis of spondyloarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;4:55–73 (in Russ.).]
15. Злобина Т.И., Калягин А.Н. Ранняя диагностика спондилоартритов. Сибирский медицинский журнал. 2016;7:47–52. [Zlobina T.I., Kalyagin A.N. Early diagnosis of spondyloarthritis. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2016;7:47–52 (in Russ.).]
16. Sieper J., Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017;390(10089):73–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4.
17. 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. [Aleksееva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):9–21 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
18. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. Под ред. Мазурова В.И. СПб.: Фолиант; 2005. [Clinical rheumatology. Guide for doctors. Mazurov V.I., ed. SPb.: Foliant; 2005 (in Russ.).]
19. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. РМЖ. 2015;7:410. [Eliseev M.S. Algorithm for the diagnosis and treatment of gout. RMJ. 2015;7:410 (in Russ.).]
20. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):5–14. [Solovyev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V. et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):5–14 (in Russ.).]
21. Чотчаева Ф.Р., Зыкова А.С., Новиков П.И., Моисеев С.В. Диагностика и лечение системной склеродермии. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(1):66–73. [Chotchaeva F.R., Zyкова A.S., Novikov P.I., Moiseev S.V. Diagnosis and treatment of systemic sclerosis. Clinical pharmacology and therapy. 2018;27(1):66–73 (in Russ.).]
22. Кузьмина Н.Н., Медынцева Л.Г., Белов Б.С. Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):125–137. [Kuzmina N.N., Medyntseva L.G., Belov B.S. Rheumatic fever: Semicentennial experience in studying the problem. Reflections of a rheumatologist. Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):125–137 (in Russ.).] DOI: 10.14412/1995-4484-2017-125-137.
23. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Насонова Е.Л., Насонова Е.Л., М.А. ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Rheumatology: national guidelines. Nasonov E.L., Nasonov V.A., eds. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).]

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

Остеоартрит: нюансы базисной терапии

Д.м.н. А.А. Клименко, к.м.н. А.А. Кондрашов

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов и частой причиной ограничения физической активности и снижения качества жизни у взрослых. Отмечается тенденция «омоложения» возраста дебюта ОА. Заболевание может поражать практически любой сустав и характеризуется патологическими изменениями в хряще, субхондральной кости, синовиальной оболочке, связках, мышцах и околосуставной жировой клетчатке, что обуславливает развитие основного симптомокомплекса заболевания. Пациенты с ОА имеют больше сопутствующих заболеваний и ведут более малоподвижный образ жизни, чем лица без ОА. Снижение физической активности приводит к увеличению смертности. Основа лечения ОА включает физические упражнения, снижение массы тела в сочетании с применением базисной терапии ОА, выбор которой основывается на фенотипе заболевания и коморбидных состояний. Обзор посвящен базисной терапии ОА, в частности симптоматическими препаратами замедленного действия для лечения остеоартрита (SYSADOA). Одним из препаратов группы SYSADOA, обладающим не только симптом- и структурно-модифицирующим действием, но и хорошим профилем безопасности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, является диациреин, что подтверждается большим количеством результатов клинических исследований.

Ключевые слова: остеоартрит, коморбидность, симптом-модифицирующие препараты замедленного типа, нестероидные противовоспалительные препараты, диациреин, диартрин.

Для цитирования: Клименко А.А., Кондрашов А.А. Остеоартрит: нюансы базисной терапии. РМЖ. 2022;6:46–50.

ABSTRACT

Osteoarthritis: basic therapy peculiarities

A.A. Klimenko, A.A. Kondrashov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease and cause of limited physical activity and decreased life quality in adult patients. There is a tendency of the "age rejuvenation" of the OA onset. The disease can affect almost any joint and is characterized by pathological changes in cartilage, subchondral bone, synovial membrane, ligaments, muscles and periarticular adipose tissue, which causes the development of the main set of disease symptoms. Patients with OA have more comorbidities and are sedentary versus those without OA. A decrease in physical activity leads to an increase in mortality. The basis of OA treatment includes physical exercises, weight loss in combination with the use of basic OA therapy, the choice of which is based on the phenotype of the disease and comorbid conditions. The review is devoted to the basic OA therapy, in particular with symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis (SYSADOA). Diacerein is one of the drugs of the SYSADOA group that has not only a symptom- and structurally-modifying effect but also a good safety profile in patients with cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. It is confirmed by a large number of clinical research results.

Keywords: osteoarthritis, comorbidity, symptomatic slow-acting drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diacerein.

For citation: Klimenko A.A., Kondrashov A.A. Osteoarthritis: basic therapy peculiarities. RMJ. 2022;6:46–50.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — широко распространенное заболевание суставов, которым страдают более 7% людей разного возраста во всем мире [1]. Долгое время считалось, что к развитию ОА приводит деградация и «изнашивание» суставного хряща [2]. В настоящее время ОА рассматривается как сложный патофизиологический процесс, характеризующийся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- и микрповреждениях суставов, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, воспалительные пути иммунной системы [3].

Около 240 млн человек страдают клинически выраженным ОА, как правило, с вовлечением в патологический процесс двух и более суставов [4]. Прогнозируется, что заболеваемость и распространенность ОА, которые и так уже высоки, резко возрастут в ближайшие десятилетия из-за старения населения, роста показателей ожирения и высокого уровня травматических повреждений суста-

вов [5, 6]. По данным A. Turkiewicz et al. [7], общая распространенность ОА (кроме ОА позвоночника) составила 26,6% в Швеции в 2012 г. В другом исследовании, проведенном в Нидерландах, сообщалось, что распространенность ОА составляла 7% в 2015 г., но может возрасти до 12% к 2040 г. [8]. Таким образом, существует тенденция к росту распространенности ОА, что обуславливает необходимость совершенствования подходов к его диагностике и лечению.

ОСТЕОАРТРИТ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

В определении OARSI (Международное общество по изучению ОА) указано: «Первоначально происходят нарушения на молекулярном уровне (ненормальный метаболизм в тканях сустава) с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление, потеря нормальной функции сустава), приводя-

щими к развитию заболевания» [9]. Отмечается тенденция к «омоложению» возраста дебюта ОА. Почти 30% лиц 45 лет и старше имеют рентгенологические признаки ОА коленного сустава, примерно у половины из них клинически выраженная форма поражения коленного сустава, а распространенность симптомного рентгенологического ОА тазобедренного сустава составляет около 10% (табл. 1) [10–12]. К факторам риска ОА относятся пожилой возраст (особенно старше 50 лет), женский пол, избыточная масса тела / ожирение, перенесенная травма сустава, работа, требующая длительного наклона или сидения на корточках, семейный анамнез, участие в видах спорта, связанных с повторяющимися ударами (например, футбол) [13].

Риск симптомного ОА коленного сустава выше у лиц с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²), чем у людей без ожирения (19,7% против 10,9%) [14]. Предшествующая травма сустава, такая как разрыв передней крестообразной связки и перелом лодыжки, увеличивает риск и составляет 12% случаев ОА коленного сустава [9]. По сравнению с мужчинами с ОА женщины имеют более тяжелые рентгенологические признаки и симптомы ОА. Кроме того, врожденные и приобретенные анатомические аномалии (например, дисплазия тазобедренного сустава) являются факторами риска ОА тазобедренного сустава, часто осложняющегося асептическим некрозом головки бедренной кости [15]. Среди представителей негроидной расы и европеоидной расы отмечается одинаковая распространенность ОА тазобедренного сустава (с учетом расы, пола и ИМТ), в то время как среди представителей негроидной расы, особенно женщин, больше распространен ОА коленного сустава [5, 7].

Также необходимо отметить, что 78% пациентов с ОА коленного сустава имеют коморбидность по другим мышечно-скелетным заболеваниям и 82% — коморбидность по заболеваниям внутренних органов [16]. В исследовании [17] на основании анализа данных 42 рандомизированных клинических исследований показано, что у 29% пациентов была одна сопутствующая патология, у 25% — две, а у 24% — три и более. Ведущими хроническими состояниями, зарегистрированными среди лиц с ОА, были артериальная гипертензия (50%), дислипидемия (48%) и боль в спине (33%). Большая распространенность сопутствующей патологии вносит серьезный вклад в процессы, приводящие к развитию поражения суставов, а также в формирование клинической картины ОА.

Необходимо подчеркнуть, что имеются обширные данные, подтверждающие, что ожирение является одним из основных факторов риска ОА коленного сустава [18], независимо от используемого метода оценки [19]. Сообщений, связывающих ожирение с ОА кистей [20], зафиксировано меньше, и более противоречивые результаты получены в отношении ОА тазобедренного сустава [21]. Механическая перегрузка несущего вес сустава или активация метаболических факторов, способствующих повреждению сустава, были названы в качестве возможных механизмов, объясняющих, как вес увеличивает риск ОА коленного сустава или суставов кисти [22].

Распространенность избыточной массы тела и ожирения во всем мире с 1980 г. увеличилась до такой степени, что почти треть населения мира в настоящее время классифицируется как страдающая ожирением [23]. Показатели ожирения увеличились для всех возрастов и обоих полов, независимо от географического положения, социально-экономического

Таблица 1. Распространенность ОА и ограничение функциональной активности в различных возрастных категориях [12]

Возрастная категория пациентов	Распространенность ОА, %	Ограничение физической активности вследствие ОА, %
18–44 года	7,6	2,7
45–64 года	29,8	12,7
65 лет и старше	50,0	22,7

статуса или этнической принадлежности, хотя распространенность ожирения, как правило, выше среди лиц пожилого возраста и женщин. Изучение влияния избыточной массы тела на развитие ОА, роль адипокинов в поддержании хронического воспаления в суставах, прямая взаимосвязь инсулинорезистентности и синовиального воспаления, роль окисленных липопротеинов низкой плотности в формировании очагов жирового повреждения кости и поддержании воспаления синовиальной оболочки, роль микробиоты кишечника в поддержании иммунного воспаления, низкая физическая активность, а также высокая смертность пациентов с ОА и метаболическим синдромом (МС) от сердечно-сосудистых событий позволили сформировать метаболический фенотип заболевания, который наиболее часто ассоциируется с наличием большого количества сопутствующих заболеваний у пациента и требует особого подхода к выбору медикаментозной базисной терапии ОА.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОА

В последние годы клинические рекомендации по лечению ОА обновили ESCEO (Европейское общество по клиническому и экономическому аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний) в 2016 г., EULAR (Европейская антиревматическая лига) в 2018 г., OARS1 в 2019 г., Ассоциация ревматологов России в 2017 и 2021 гг. и др. [9, 24–27].

Все современные руководящие документы по ОА определяют цели лечения: уменьшение боли; сохранение или улучшение функции суставов; предотвращение нарастания функциональной недостаточности; улучшение качества жизни, связанного со здоровьем; предупреждение и сокращение нежелательных явлений от фармакотерапии.

Симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА (SYSADOA) представляют собой важный класс фармакологических средств лечения ОА, которые, как было показано, облегчают симптомы боли и функциональных нарушений с некоторыми дополнительными доказательствами модифицирующего эффекта течения заболевания в долгосрочной перспективе [28]. Класс SYSADOA включает множество различных лекарственных средств, в том числе глюкозамин, хондроитин, диацереин и неомыляемые соединения авокадо/сои, клиническая эффективность которых подтверждается различными данными. Метаанализ плацебо-контролируемых исследований лечения SYSADOA продолжительностью до 3 лет свидетельствует о том, что рецептурные глюкозамина сульфат (ГС), хондроитина сульфат (ХС) и диацереин оказывают небольшое или умеренное положительное воздействие на течение ОА [29, 30].

Группа SYSADOA обладает общими чертами, позволяющими рекомендовать их в качестве базисной терапии ОА. На основании многих указанных рекомендаций в качестве первого шага всем пациентам с ОА рекомендуется на длительный срок назначать ХС и/или кристаллический ГС, а также препараты из группы диацереина и неомыляемых соединений авокадо и сои, биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, гликозамингликан-пептидный комплекс [9, 24–26].

Наиболее изучены такие препараты, как ХС и ГС. Их анальгетический эффект превосходит плацебо и сопоставим с действием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), но клиническое действие наступает через 2–3 мес. [25, 27]. Основные преимущества препаратов из группы SYSADOA — это их безопасность, сопоставимая с безопасностью плацебо, возможность постепенного снижения или даже полной отмены НПВП.

При этом оценки эффективности, доказательности влияния на стимуляцию роста хондроцитов, купирование боли, подавление воспаления значительно изменяются от года к году по мере появления новых результатов клинических исследований. Практическое же применение препаратов SYSADOA требует серьезного анализа сопутствующих заболеваний у конкретного пациента.

Еще одним препаратом из группы SYSADOA, обладающим как симптом-, так и структурно-модифицирующим действием, является диацереин (Диартрин), который представляет собой производное антрахинона. Основным механизмом действия диацереина и его активных метаболитов (реина) связан с ингибированием интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β) и нисходящих сигнальных путей, которые, согласно исследованиям на животных моделях, играют ключевую роль в патогенезе ОА [31]. Диацереин обладает уникальными фармакологическими и биологическими свойствами, включая противовоспалительные, антикатаболические и проанаболические свойства в отношении как хрящевой ткани, так и синовиальной оболочки, а также оказывает протективное воздействие на субхондральную кость (табл. 2) [32, 33].

В метаанализе 19 опубликованных и неопубликованных исследований, включающих в общей сложности более 2600 пациентов с ОА, B. Rintelen et al. [34] продемонстрировали значимое превосходство диацереина по сравнению с плацебо в отношении улучшения симптомов ОА (уменьшение боли и улучшение функции сустава), а также сопоставимую эффективность диацереина и НПВП. Однако при этом, в отличие от НПВП, диацереин обладал выраженным последствием после завершения периода лечения и не вызывал серьезных побочных эффектов. Еще в одном метаанализе 6 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было показано, что диацереин может быть альтернативой терапии у больных ОА, которые не могут принимать парацетамол или НПВП [29].

На основании данных метаанализов и обзора публикаций о клинических исследованиях ESCEO в 2016 г. подтвердилось, что эффективность диацереина уже после 1-го месяца лечения сопоставима с эффективностью НПВП и превышает эффективность парацетамола. Также было показано, что препарат имеет пролонгированное действие в отношении ОА в течение нескольких месяцев даже после завершения периода лечения [31]. Кроме того, в 2020 г. были представлены результаты клинического исследования фазы III (NCT02688400), в котором авторы изучали сравнительную

Таблица 2. Эффекты диацереина в отношении тканей сустава [32, 33].

Ткани/клетки	Эффект
Хрящ/хондроциты и синовиальная оболочка / синовиоциты	<p>Антикатаболический:</p> <ul style="list-style-type: none"> • снижение активности системы ИЛ-1β • снижение уровней MMP-1, -3, -13, ADAMTS-4, -5, индуцированных ИЛ-1β • снижение уровней iNOS, NO, индуцированных ИЛ-1β • повышение уровней ПГЕ-2, ЦОГ-2, индуцированных ИЛ-1β <p>Проанаболический:</p> <ul style="list-style-type: none"> • повышение уровней протеогликанов, коллагена, гиалуронана
Субхондральная кость	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение уровней MMP-13
Остеобласты	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение уровня остеокальцина • Снижение уровня uPA • Повышение уровней ПГЕ-2/ЦОГ-2
Остеокласты	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение уровней MMP-13, катепсина К • Снижение выживаемости остеокластов, дифференциации преостеокластов

Примечание. MMP — матриксная металлопротеиназа, ПГЕ-2 — простагландин E₂, ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2, ADAMTS — дисинтегрин-металлопротеиназный домен с тромбоспондиновым свойством, iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота, NO — оксид азота, uPA — урокиназный активатор плазминогена.

эффективность и безопасность применения в течение 6 мес. диацереина (50 мг 1 р/сут в течение 1 мес. и 2 р/сут далее (n=187)) по сравнению с целекоксибом (200 мг 1 р/сут (n=193)) у пациентов с ОА коленного сустава средней и тяжелой степени, согласно которым диацереин не уступал целекоксибу в уменьшении боли, скованности или функциональных ограничений [35].

M. Permy et al. [36] на животных моделях индуцированного ОА показали, что применение диацереина в течение 8 нед. способствует менее выраженным изменениям синовиальной оболочки (выраженности воспаления, гиперплазии и степень ее инфильтрации воспалительными клетками) по данным гистологического исследования по сравнению с группой плацебо.

Изучая структурно-модифицирующее действие диацереина у пациентов с первичным ОА тазобедренного сустава, M. Dougados et al. [37] продемонстрировали статистически значимое замедление рентгенологического прогрессирования в течение 3-летнего периода лечения. Кроме этого, было установлено, что частота эндопротезирования тазобедренного сустава в группе пациентов, получавших диацереин, была ниже по сравнению с пациентами из группы плацебо в течение всего периода терапии и в последующие 3 мес. после завершения лечения (14,5% и 19,8% соответственно).

Кроме симптом- и структурно-модифицирующего действия, в многочисленных международных и отечественных исследованиях были продемонстрированы другие многообещающие фармакологические эффекты диацереина [33, 38]. Он обладает доказанными положительными метаболическими эффектами, что особенно важно для пациентов с МС, сахарным диабетом (СД) 2 типа и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Диацереин не оказывает негативного влияния на сывороточный уровень глюкозы, а нао-

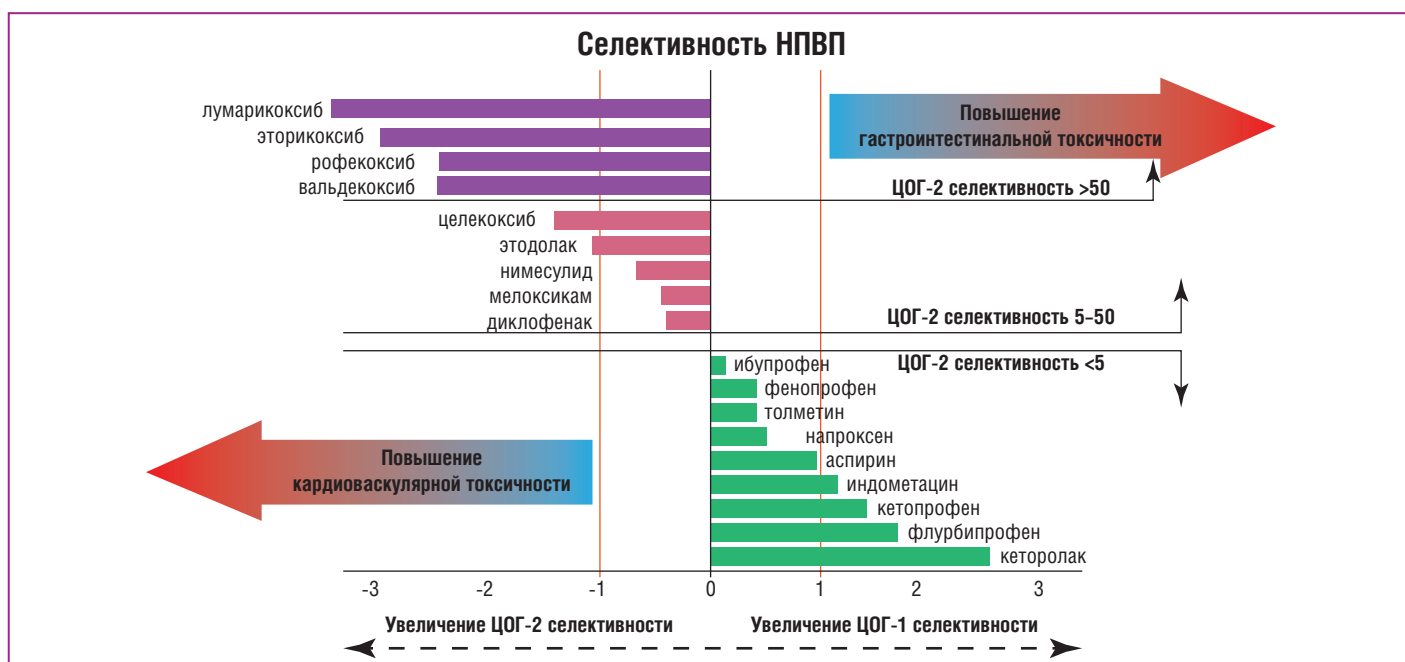


Рисунок. Распределение препаратов по степени селективности в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [48]

Значения по горизонтальной оси представляют собой \log соотношения концентрации (IC_{50}) ингибирования ЦОГ-2 / ЦОГ-1 в цельной крови человека для всех тестируемых НПВП. Линия «0» указывает на эквивалентность действия, т. е. отношение IC_{50} равно 1.

борот, в нескольких клинических исследованиях доказал положительное воздействие на снижение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина [39, 40].

В отличие от НПВП диацереин не обладает негативным действием на почечную функцию [41], которая и так подвергается отрицательным влияниям у пациента с ССЗ (артериальная гипертензия) и МС / СД [42, 43]. Вопрос сохранности функции почек у пациента с МС / СД и ССЗ на фоне ОА приобретает особое значение с точки зрения сохранения качества жизни пациента, а также противодействия сокращению продолжительности жизни. Длительный прием НПВП в современной медицине рассценивается как один из важнейших факторов развития сердечно-сосудистых катастроф и повышения риска связанной с ними смертности [44].

В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных ОА с коморбидностью [45] и по рациональному использованию НПВП [46] у пациентов с уже установленными ССЗ (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реваскуляризация коронарных и других артерий, острое нарушение мозгового кровообращения и др.), а также получающих антикоагулянтную или двойную антиагрегантную терапию существенно ограничено применение НПВП для контроля болевого синдрома. Также сложен выбор анальгетической терапии при ОА для пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых и гастроинтестинальных осложнений терапии НПВП [47] (см. рисунок). Сокращение длительности курсов НПВП у пациентов с ОА (как с сопутствующей патологией, так и без нее) может быть частично осуществлено при помощи назначения диацереина (Диартрин) в качестве базисной терапии ОА, в особенности у пациентов с метаболическим фенотипом заболевания.

Проведенный Л.Н. Елисеевой и соавт. [49] ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения диацереина в течение 4 мес. у 28 пациентов с гонартрозом и 25 пациентов с коксартрозом III–IV рентгенологической

стадии, уже включенных в лист ожидания для тотального эндопротезирования, продемонстрировал не только снижение выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (уменьшение с $68,3 \pm 11,3$ мм до $56,0 \pm 10,2$ мм у пациентов с коксартрозом и с $70,6 \pm 8,8$ мм до $42,1 \pm 9,3$ мм у больных с гонартрозом), но и сокращение потребности в применении НПВП (с 92,0% до 64,0% и с 92,86% до 85,71% соответственно). Кроме того, 28% пациентов с коксартрозом и 7,15% пациентов с гонартрозом удалось полностью прекратить прием НПВП. Важно отметить, что при оценке гликемии и уровня креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации изменений на фоне терапии диацереином выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ОА — широко распространенное заболевание, приводящее к инвалидизации пациента. Физические упражнения и снижение веса, четкое выполнение алгоритма выбора базисных препаратов при ОА с учетом коморбидности больного являются краеугольным камнем лечения. Одним из препаратов группы SYSADOA, обладающим не только симптом- и структурно-модифицирующим действием, но и благоприятным профилем безопасности у пациентов с ССЗ, СД 2 типа, МС, является диацереин. Уменьшение болевого синдрома и улучшение функции суставов, проявляющиеся уже через 2–4 нед. от начала терапии диацереином (Диартрин) и сохраняющиеся в течение 1–3 мес. после прекращения его применения, делают данный препарат привлекательным с точки зрения соотношения пользы и риска. ▲

Источник финансирования: статья подготовлена при спонсорской поддержке компании «Биннофарм Групп».

Financial disclosure: the article was prepared under the sponsorship of the Binnopharm Group LLC.

Литература

1. Leifer V.P., Katz J.N., Losina E. The burden of OA-health services and economics. *Osteoarthritis Cartilage* 2022;30(1):10–16. DOI: 10.1016/j.joca.2021.05.007.
2. Glyn-Jones S., Palmer A.J.R., Agricola R. et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015;386:376–387. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
3. Primorac D., Molnar V., Rod E. et al. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):854. DOI: 10.3390/genes11080854.
4. Hawker G.A. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 120(5):3–6.
5. Mandl L.A. Osteoarthritis year in review 2018: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(3):359–364. DOI: 10.1016/j.joca.2018.11.001.
6. Ogden C.L., Carroll M.D., Lawman H.G. et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988–1994 through 2013–2014. *JAMA*. 2016;7(315):2292–2299. DOI: 10.1001/jama.2016.6361.
7. Turkiewicz A., Petersson I.F., Björk J. et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(11):1826–1832. DOI: 10.1016/j.joca.2014.07.015.
8. National Institute of public health and the Environment. Ministry of health, welfare and sport. Public Health Foresight Study 2018 (VTV-2018): diseases A healthy prospect Synthesis. (Electronic resource.) URL: <https://www.vtv2018.nl/en/aandoeningen> (access date: 30.09.2022).
9. Arden N.K., Perry T.A., Bannuru R.R. et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):59–66. DOI: 10.1038/s41584-020-00523-9.
10. Jordan J.M., Helmick C.G., Renner J.B. et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol*. 2007;34(1):172–180.
11. Haugen I.K., Englund M., Aliabadi P. et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1581–1586. DOI: 10.1136/ard.2011.150078.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation — United States, 2007–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(39):1261–1265.
13. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):483–489. DOI: 10.1136/ard.2009.113100.
14. Losina E., Weinstein A.M., Reichmann W.M., et al. Lifetime risk and age at diagnosis of symptomatic knee osteoarthritis in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):703–711. DOI: 10.1002/acr.21898.
15. Шостак Н.А., Клименко А.А., Николенко М.В. Остеоартроз: вопросы патогенеза и лечение. *Клинист*. 2010;1:47–53. [Shostak N.A., Klimenko A.A., Nikolenko M.V. Osteoarthritis: issues of pathogenesis and treatment. *Klinistsit*. 2010;1:47–53 (in Russ.)].
16. Chan K.W., Ngai H.Y., Ip K.K. et al. Comorbidities of patients with knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J*. 2009;15(3):168–172.
17. Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res*. 2020;72(7):991–1000. DOI: 10.1002/acr.24008.
18. Grotle M., Hagen K.B., Natvig B. et al. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:132. DOI: 10.1186/1471-2474-9-132.
19. Lohmander L.S., Gerhardtsson de Verdier M., Roloff J. et al. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):490–496. DOI: 10.1136/ard.2008.089748.
20. Yusuf E., Nelissen R.G., Ioan-Facsinay A. et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):761–765. DOI: 10.1136/ard.2008.106930.
21. Reijman M., Pols H.A., Bergink A.P. et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):158–162. DOI: 10.1136/ard.2006.053538.
22. King L.K., March L., Anandacoomarasamy A. Obesity & osteoarthritis. *Indian J Med Res*. 2013;138(2):185–193.
23. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6–10. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
24. Kroon F.P.B., Carmona L., Schoones J.W., Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000734. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000734.
25. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):S3–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
26. Гонартроз. Клинические рекомендации. 03.09.2021. Утверждены Минздравом РФ. [Gonarthrosis. Clinical guidelines. 09/03/2021. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (in Russ.)].
27. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2019;3(11–2):48–52 [Lilya A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMJ. Medical Review*. 2019;11(II):48–52 (in Russ.)].
28. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1(1):CD005614. DOI: 10.1002/14651858.cd005614.pub2.
29. Bartels E.M., Bliddal H., Schondorff P.K. et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):289–296. DOI: 10.1016/j.joca.2009.10.006.
30. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(1):S28–S31. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.016.
31. Pavelka K., Bruyère O., Cooper C. et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016;33(2):75–85. DOI: 10.1007/s40266-016-0347-4.
32. Martel-Pelletier J., Pelletier J. P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(2):95–104. DOI: 10.1177/1759720X09359104.
33. Almezgagi M., Zhang Y., Hezam K. et al. Diacerein: recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110594. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110594.
34. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1899–1906. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1899.
35. Pelletier J.P., Raynaud J.P., Dorais M. et al. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3858–3868. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa072.
36. Permy M., Guede D., López-Peña D. et al. Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model. *BMC Vet Res*. 2015;11:143. DOI: 10.1186/s12917-015-0458-x.
37. Dougados M., Nguyen M., Berdah L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. *ECHODIAN*, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2539–2547. DOI: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::aid-art434>3.0.co;2-t.
38. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеярова Н.Г. и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):157–163. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):157–163 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-157-163.
39. Martorell M., Castro N., Victoriano M. et al. An update of anthraquinone derivatives emodin, diacerein, and catenarin in diabetes. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:3313419.
40. Guo S., Guo X., Zhang H. et al. The effect of diacerein on type 2 diabetic mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *J Diabetes Res*. 2020;2020:2593792. DOI: 10.1155/2020/2593792.
41. Piovesan F., Tres G.S., Moreira L.B. et al. Effect of diacerein on renal function and inflammatory cytokines in participants with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186554. DOI: 10.1371/journal.pone.0186554.
42. Major R.W., Cheng M.R.I., Grant R.E.A. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(3):e0192895. DOI: 10.1371/journal.pone.0192895.
43. Anders H.J., Huber T.B., Isermann B. et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(6):361–377. DOI: 10.1038/s41581-018-0001-y.
44. Masclé G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018;13(11):e0204746. DOI: 10.1371/journal.pone.0204746.
45. Наумов А.В., Алексеева Л.И. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. *Клинические рекомендации. М.: Российское научное медицинское общество терапевтов; 2016. [Naumov A.V., Alekseeva L.I. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice. Clinical guidelines. M.: Russian Scientific Medical Society of Therapists; 2016 (in Russ.)].*
46. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1–29 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.
47. Domper Arnal M.J., Hijos-Mallada G., Lanas A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(3):373–384. DOI: 10.1080/14740338.2021.1965988.
48. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(13):7563–7568. DOI: 10.1073/pnas.96.13.7563.
49. Елисева Л.Н., Бочарникова М.И., Бледнова А.Ю., Жихарева О.А. Актуальные вопросы выбора базисной терапии остеоартрита. *РМЖ*. 2021;10:36–40. [Eliseeva L.N., Bocharnikova M.I., Blednova A.Yu., Zhikhareva O.A. Topical issues concerning the choice of basic therapy for osteoarthritis. *RMJ*. 2021;10:36–40 (in Russ.)].

ВАЛЬСИРУЙ БЕЗ ОГРАНИЧЕНИЙ



ДИАРТРИН (диацереин) — СИМПТОМ-МОДИФИЦИРУЮЩИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ И ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Диартрин, ЛП-002723, дата пересмотра 07.10.2021 г. Реклама. М-М-ДИА-2022_06-636



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Вклад микроэлементов и витамина С в комбинацию глюкозамина и хондроитина для обеспечения здоровья суставов при остеоартрите

К.м.н. И.С. Дыдыкина¹, к.м.н. П.С. Коваленко¹, к.м.н. А.А. Коваленко², А.В. Аболешина¹

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

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

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены современные данные о биологической роли и клиническом значении глюкозамина (Гл), хондроитина сульфата (ХС), витамина С, метилсульфонилметана (МСМ) и эссенциальных микроэлементов в составе лекарственных препаратов и биологически активных добавок (БАД) для профилактики и лечения заболеваний костно-мышечной системы, прежде всего остеоартрита. Экзогенное введение жизненно необходимых микроэлементов (цинка, бора, селена, марганца, хрома и меди) способствует восполнению их дефицита, обусловленного возрастными изменениями, обеспечивает формирование иммунной защиты организма, регенерацию и стабилизацию клеток тканей и органов, замедляет процесс старения и разрушения суставов. Микроэлементы являются кофакторами многих ферментов, входят в состав белков и гормонов, осуществляют антиоксидантную функцию, улучшают метаболизм белков, жиров и углеводов, кальция, магния, фтора, фосфора и витамина D, нормализуют функцию эндокринной системы, водно-солевой баланс и многое другое. Комбинация МСМ, микроэлементов с ХС и Гл способствует формированию матрикса хряща, синтезу коллагена, позволяет сохранять нормальное состояние хрящевой ткани и активность хондроцитов, стимулировать биосинтез и регенерацию хрящевого матрикса (протеогликанов, гиалуроновой кислоты и коллагена), поддерживать нормальную вязкость синовиальной жидкости, предотвращать разрушение хряща, улучшать подвижность суставов, уменьшать воспаление, боль и потребность в НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит, биологически активные добавки, лечение остеоартрита, хондроитин сульфат, глюкозамин, витамин С, метилсульфонилметан, микроэлементы.

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А., Аболешина А.В. Вклад микроэлементов и витамина С в комбинацию глюкозамина и хондроитина для обеспечения здоровья суставов при остеоартрите. РМЖ. 2022;6:52–56.

ABSTRACT

The contribution of micronutrients and vitamin C to the combination of glucosamine and chondroitin ensuring joint health in osteoarthritis I.S. Dydykina¹, P.S. Kovalenko¹, A.A. Kovalenko², A.V. Aboleshina¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

The article presents modern data on the biological role and clinical significance of glucosamine, chondroitin sulfate, vitamin C, methylsulfonylmethane and essential micronutrients in the composition of medicinal products and biologically active additives for the prevention and treatment of musculoskeletal system diseases, primarily osteoarthritis. Exogenous administration of vital micronutrients (zinc, boron, selenium, manganese, chromium and copper) helps to compensate their deficiency caused by age-related changes, enhances the immune system, regeneration and stabilization of tissue cells and organs, and slows down the aging process and joint destruction. Micronutrients are co-factors of many enzymes and are a part of proteins and hormones. They perform an antioxidant function, improve the metabolism of proteins, fats and carbohydrates, calcium, magnesium, fluorine, phosphorus and vitamin D, normalize the endocrine system function, electrolyte balance and etc. The combination of methylsulfonylmethane, micronutrients with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate promotes the regeneration of cartilage matrix (proteoglycans, hyaluronic acid and collagen) and collagen synthesis. It also allows to maintain the normal state of cartilage tissue and chondrocyte activity, stimulate the biosynthesis, maintain normal viscosity of joint fluid, prevent cartilage destruction, improve joint mobility, reduce inflammation, pain and the need for NSAIDs.

Keywords: osteoarthritis, biologically active additives, treatment of osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine, vitamin C, methylsulfonylmethane, micronutrients.

For citation: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A., Aboleshina A.V. The contribution of micronutrients and vitamin C to the combination of glucosamine and chondroitin ensuring joint health in osteoarthritis. RMJ. 2022;6:52–56.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни суставов ассоциируются с болью, воспалением и нарушением функции как у взрослых, так и у детей. Они объединены в большую группу (более 200 различных нозологических форм) ревматических и мышечно-скелетных заболеваний, патогенез кото-

рых связан, прежде всего, с изменениями в иммунной системе, хроническим воспалением, инфекциями. Хроническая боль, прогрессирующее нарушение функции суставов являются причиной депрессии, снижения качества жизни, утраты трудоспособности, уменьшения продолжительности жизни.

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний суставов является остеоартрит (ОА), при котором в патологический процесс вовлекаются все структуры, образующие сустав (хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы) [1]. ОА возникает преимущественно у пациентов пожилого возраста и считается возраст-ассоциированным заболеванием. Однако многие исследователи отмечают, что болезнь «помолодела» и диагноз на основании характерных клинических и рентгенологических изменений устанавливается в возрасте 35–40 лет.

В России ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения старше 18 лет (данные эпидемиологических исследований) [2]. По данным официальной статистики, количество пациентов с ОА в России с 2000 по 2010 г. увеличилось в 2,5 раза [3], а в 2016 г. общая заболеваемость ОА составила 4 285 464 случая, или 3646,3 случая на 100 тыс. взрослого населения [4]. Эти данные не отражают истинную распространенность ОА в нашей стране, которая, по мнению экспертов, значительно выше.

Благодаря многолетней работе по изучению ОА отечественным и зарубежным специалистам удалось научно обосновать и сформулировать основные нефармакологические и фармакологические методы и способы воздействия, направленные на уменьшение боли, предупреждение прогрессирования изменений в суставах с учетом фенотипических характеристик пациента и сопутствующих заболеваний. В отечественных и международных клинических рекомендациях обращается внимание на необходимость информированности пациентов об ОА, формирования заинтересованного (мотивированного) отношения к результату лечения, активной вовлеченности в профилактические, лечебные и реабилитационные мероприятия [5–9]. Всем больным рекомендуются коррекция и контроль индекса массы тела, занятия лечебной физкультурой, усиленная физическая нагрузка, ходьба, плавание. Уделяется внимание необходимости ортопедической коррекции (ношение стелек, супинаторов, наколенников, реклинаторов, фиксаторов для суставов, грудно-поясничных бандажей и др.). Разработаны и внедрены принципы назначения локальных и пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), анальгетиков, в том числе центрального действия, методов хирургической коррекции [10, 11]. При выборе лекарственного средства большое внимание уделяется вопросу безопасности, поскольку лечение ОА длительное.

ЗНАЧЕНИЕ SYSADOA В ТЕРАПИИ ОА

SYSADOA (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) — симптоматические лекарственные средства замедленного действия, представлены солями глюкозамина (Гл) (сульфат (ГлС), гидрохлорид (ГлГ)) или хондроитина сульфатом (ХС). Установлено, что для SYSADOA характерны не только симптом-модифицирующие, но и структурно-модифицирующие эффекты [12, 13]. Лекарственные препараты Гл и ХС, а также их комбинация в составе биологически активных добавок (БАД) обладают высоким уровнем безопасности, включены в клинические рекомендации по лечению ОА [6–8]. SYSADOA отводится центральное место в алгоритме лечения ОА, представленного Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) [14].

Установлено, что механизм действия ХС направлен на поддержание жизнедеятельности хондроцита и его

участие в синтезе протеогликанов, гиалуроновой кислоты и коллагена. Одновременно ХС способен предупреждать (уменьшать) синтез протеолитических ферментов и оксида азота. Высокое содержание ХС способствует поддержанию плотности и упругости хрящевого матрикса, созданию высокого осмотического потенциала в суставном хряще, предотвращает неоваскуляризацию в хрящевой и синовиальной ткани. Длительное применение ХС уменьшает резорбцию субхондральной кости, предотвращает эрозирование суставных поверхностей в мелких суставах кистей, замедляет скорость сужения суставной щели при ОА коленных суставов [13, 15–19].

Глюкозамина сульфат, как и ХС, оказывает непосредственное фармакологическое воздействие на хондроциты и хрящевую ткань при ОА [20–22]. Подтверждена его антикатаболическая активность [23]. Гл препятствует активации сигнального пути ядерного фактора каппа В (NF-κB), благодаря чему ингибируется внутриклеточный каскад сигнальных цитокинов в хондроцитах и синовиальных клетках [22, 23–25]. Гл тормозит активацию интерлейкина (ИЛ) 1β, продукция которого увеличена при ОА и является причиной возникновения воспаления и дегенеративных изменений в суставах [23]. ИЛ-1β стимулирует и запускает каскад провоспалительных реакций, в то время как ГлС способен уменьшать экспрессию генов ЦОГ-2, iNOS, микросомальный простагландин Е синтазы-1 (mPGEs1) и контролировать синтез простагландина E2 [25]. При длительном введении ГлС снижается экспрессия мРНК MMP-3, тормозится разрушение хрящевой ткани [26].

Установлено, что анальгетический эффект комбинации ГлС и ХС превосходит плацебо при гонартрозе [27] и сопоставим с анальгетической эффективностью НПВП (целекоксиб), что подтверждено в сравнительном исследовании, продолжительность которого составила 6 мес. [28]. С помощью МРТ подтверждена меньшая потеря объема хряща после длительной (24 мес.) терапии комбинацией Гл и ХС в сравнении с контрольной группой, не получавшей лечение [29]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом длительном (2 года) исследовании установлено, что комбинация Гл и ХС достоверно замедляет сужение суставной щели коленного сустава по сравнению с монотерапией этими препаратами [30].

Определенный вклад в изучение эффективности комбинации Гл и ХС внесли российские ученые. Так, в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании (7 центров), в которое было включено 375 пациентов с ОА коленных суставов, подтверждено анальгетическое действие комбинации, показана противовоспалительная эффективность и ее высокая безопасность [28]. В другом масштабном многоцентровом (46 центров в 22 городах России) открытом наблюдательном проспективном исследовании по изучению эффективности комбинации ГлГ и ХС при неспецифической боли в нижней части спины установлено, что на фоне лечения боль в спине значительно уменьшилась, качество жизни и трудоспособность пациентов улучшились, снизилась потребность в приеме НПВП [31].

Вклад витамина С и метилсульфонилметана в комбинацию Гл и ХС

Значение витамина С (аскорбиновой кислоты) для организма невозможно переоценить. Он участвует в жизненно важных процессах, таких как выработка красных

кровяных клеток в костном мозге, отвечает за синтез гемоглобина, предотвращает токсическое действие вирусов, поддерживает хорошее состояние капилляров, десен, зубов, помогает заживлению ран, ожогов, уменьшает признаки воспаления в суставах, улучшает всасывание железа и усвоение кальция, снижает уровень холестерина, предотвращает возникновение тромбозов. Витамин С принимает участие в окислительно-восстановительных реакциях, в биосинтезе коллагена и эластина [32].

Синтез коллагена осуществляется фибробластами и включает несколько стадий, в том числе реакции гидроксирования. Последние играют основную роль в модификациях и созревании коллагена. Например, активность фермента пролингидроксилазы, катализирующей белок 4-гидроксипролин (входит в состав коллагена), зависит от витамина С. При дефиците этого витамина синтезируется более «рыхлый» коллаген и развивается цинга [33].

Первые сообщения о возможности использования метилсульфонилметана (МСМ) при ревматических заболеваниях появились более 30 лет назад [34]. МСМ — органическое серосодержащее (34%) соединение, метаболит диметилсульфоксида, участвует в синтезе сульфатированных гликозаминогликанов и коллагена, в процессах поддержания и восстановления соединительной ткани в организме [34, 35]. В качестве БАД применяется для уменьшения выраженности боли в суставах. МСМ реализует свой противовоспалительный потенциал через ингибирование сигнального пути NF-κB, что способствует подавлению местного и системного воспаления, экспрессии провоспалительных цитокинов. Имеются данные о том, что МСМ способен ингибировать синтез простаглицина, увеличивать антиоксидантную защиту клеток, снижать окислительный стресс [36–38]. В 1998 г. было проведено одно из первых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности МСМ при гонартрозе. Авторы показали, что в группе, использовавшей МСМ, боль снизилась на 82%, а в группе плацебо — на 18% через 6 нед. наблюдения [39]. Аналогичные результаты были получены в другом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, в котором, кроме того, отмечено увеличение функции суставов на фоне приема МСМ [40]. В более продолжительном 26-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании подтверждена эффективность (снижение боли и увеличение функции суставов) и безопасность МСМ у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов [41].

Большой и обоснованный интерес связан с возможностью использования МСМ совместно с комбинацией Гл и ХС при ОА. Одно из первых исследований тройной комбинации позволило уже через 4 нед. терапии установить достоверное уменьшение боли и улучшение функции суставов. Общая длительность лечения составила 12 нед. На фоне приема 1 таблетки 2 р/сут не было зарегистрировано серьезных нежелательных реакций [42]. В России проведена оценка эффективности комбинации ГлГ и ХС (в 1 таблетке 500 мг и 400 мг соответственно) по сравнению с совместным использованием МСМ и комбинации ГлГ и ХС, а также гиалуроната натрия (1 таблетка содержит 400 мг ХС, 500 мг ГлГ, 300 мг МСМ, 10 мг гиалуроната натрия). В рандомизированное открытое сравнительное исследование было включено 100 пациентов (мужчины и женщины) в возрасте от 45 до 75 лет с ОА коленного сустава II–III стадии по Kellgren — Lawrence. Группы по 50 человек исход-

но были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим и рентгенологическим показателям. Одна группа получала комбинацию ГлГ и ХС по 2 таблетки в сутки 1 мес., затем по 1 таблетке в сутки. Во второй группе пациенты получали МСМ совместно с ГлГ, ХС и гиалуронатом натрия по той же схеме. В обеих группах получены сопоставимые результаты в отношении снижения интенсивности боли и скованности, улучшения функции суставов, которые были отмечены уже через 1 мес. терапии и сохранялись до конца исследования (в течение 4 мес.). При этом отмечено, что совместное использование МСМ и комбинации ГлГ, ХС и гиалуроновой кислоты сопровождалось более быстрым наступлением эффекта у большинства больных. Серьезных нежелательных явлений не отмечено [43]. В другом российском многоцентровом проспективном наблюдательном (неинтервенционном) исследовании в условиях реальной клинической практики принял участие 12 171 пациент с ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или болью в нижней части спины, получивший хотя бы одну дозу комбинации ГлГ и ХС или МСМ совместно с комбинацией ГлГ и ХС, а также гиалуроновой кислоты. Содержание веществ в 1 таблетке аналогично описанному выше. Через 3 мес. наблюдения было отмечено достоверное уменьшение боли в анализируемых суставах и спине. У получавших МСМ совместно с комбинацией ГлГ и ХС, гиалуроновой кислоты отмечена тенденция к более эффективному снижению боли при ходьбе, чем в группе получавших ГлГ и ХС. Авторы сделали вывод, что обе комбинации могут быть рекомендованы не только для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов, но и при боли в нижней части спины. Совместное использование МСМ в комбинации с Гл и ХС, гиалуроновой кислотой эффективно и безопасно [44].

ЗНАЧЕНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПОДДЕРЖАНИИ ЗДОРОВЬЯ ХРЯЩЕВОЙ И КОСТНОЙ ТКАНИ

Основные вещества, необходимые для синтеза протеогликанов, гиалуроновой кислоты и коллагенов, обеспечения здоровья суставов поступают с пищей. Дисбаланс в структуре питания из-за уменьшения потребления белков животного и растительного происхождения, микроэлементов и витаминов, на фоне избыточного потребления жиров и углеводов негативно сказывается на состоянии соединительной ткани и всех структур, образующих сустав.

Эссенциальные, или жизненно необходимые, микроэлементы (цинк, медь, марганец, хром и селен) и условно эссенциальные (жизненно важные, но вредные при определенных концентрациях — такие, как бор) необходимы для нормального состояния костей и суставов. Как уже говорилось выше, синтез коллагена и протеогликанов хрящевого матрикса невозможен без участия ферментов, кофакторами которых, в свою очередь, являются медь, цинк, марганец и селен. Например, цинк обнаружен в составе более 400 ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме углеводов, белков, жиров, нуклеиновых кислот, в составе таких гормонов, как инсулин, кортикотропин, соматотропин и гонадотропин. Недостаточное поступление цинка, его дефицит в организме ассоциируются с нарушением функции иммунной системы, возникновением вторичного иммунодефицита, анемии, дефектами развития костной и хрящевой ткани, с нарушением синтеза ДНК, снижением экспрессии генов и многого другого. Основной запас (около 30%) цинка в организме находится в костной и хрящевой ткани [45–49]. В сутки в орга-

низ взрослого человека поступает с пищей от 7,5 до 17,0 мг, а физиологическая потребность составляет около 12 мг. Пищевыми источниками цинка являются животные белки: говядина, печень, рыба, морские продукты. Лидером по содержанию цинка считают устриц. Цинк содержится в завязи и молодых побегах зерновых, в моркови, горохе, орехах, отрубях и овсяной муке [50].

В свою очередь, медь в качестве кофермента участвует не только в окислительно-восстановительных реакциях, но и в метаболизме железа, синтезе эритроцитов, процессах обеспечения тканей кислородом, образовании коллагена и минерализации скелета, необходима для межмолекулярной связи коллагена и эластина, является основным компонентом миелиновой оболочки. Нарушение функций сердечно-сосудистой системы, развитие дисплазии соединительной ткани, угнетение роста хряща и кости, возникновение остеопороза связано с недостаточным поступлением микроэлемента и возникновением его дефицита или с врожденной неспособностью поглощать медь (болезнь Минке) [51]. Экзогенное поступление меди колеблется от 0,9 до 3,0 мг/сут, а физиологическая потребность для взрослых составляет 1,0 мг/сут. Медь содержится в продуктах растительного и животного происхождения: какао, шоколаде, орехах, семечках, шпинате, грибах, печени, моллюсках, лососе [50].

В организме человека обмен кальция, магния и фосфора осуществляется при активном участии паратиреоидного гормона, на который, в свою очередь, оказывает влияние условно эссенциальный микроэлемент бор, который также влияет и на метаболизм гормона (витамина) D. Функция щитовидной и паращитовидной желез зависит от нормального содержания селена, максимальное количество которого сконцентрировано в щитовидной железе (в пересчете на 1 г ткани) — это больше, чем в каком-либо другом органе или ткани. Помимо экспрессии селенопротеинов щитовидной железой микроэлемент участвует в работе многих систем: иммунной, антиоксидантной, детоксикационной. В составе таких ферментов, как пероксидаза и глутатионпероксидаза, ингибирует перекисное окисление и нейтрализует свободные радикалы. Антиоксидантная функция селена заключается в том, что этот микроэлемент является антагонистом таких ядовитых для организма человека веществ, как мышьяк, свинец, таллий, ртуть, кадмий, теллур и ванадий. При этом селен оказывает положительное влияние на фертильность у мужчин, уменьшает риск выкидыша у женщин и как геропротектор участвует в замедлении старения. При пересчете в мкг/сут для выполнения всех вышеуказанных функций организму человека селен нужен в небольшом количестве: мужчинам — около 70 мкг/сут, женщинам — 55 мкг/сут. Для сравнения: потребность в боре для лиц обоих полов составляет 2–3 мг/сут. Для восполнения алиментарного дефицита бора необходимо вводить в суточный рацион корнеплоды, орехи, ряд фруктов (яблоки и груши), а также виноград. Богаты селеном рыба различных видов (лосось, сельдь, сардины), продукты ежедневного потребления: куриное мясо и индейка, яйца, говяжья печень, чеснок и грибы, а также более редкие в употреблении: семена чиа и бразильский орех [52, 53].

Регуляция углеводного обмена при ОА приобретает особое значение на фоне роста числа пациентов с метаболическим синдромом, ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Нормализация толерантности к глюкозе происходит при участии не только цинка, но и хрома, который накапливается преимущественно в соединительной (кость, хрящ, кожа) и мышечной ткани. Подтверждением этого является нормализация толерантности к глюкозе при экзогенном введении хрома детям при белково-энергетической недостаточности и взрослым (средний и пожилой возраст) при сниженной толерантности к углеводам. Участие хрома в других процессах не менее важно: регуляция метаболизма холестерина, регуляция работы сердечной мышцы и сосудов, активация фосфоглюкомутазы, трипсина и других ферментов. Хром обнаруживается в высоких концентрациях и в некоторых нуклеопротеидных фракциях. В среднем ежедневная потребность в хrome для взрослых составляет 50 мкг/сут, для детей — от 11 до 35 мкг/сут [50, 53, 54].

Следует отметить, что большинство исследований, посвященных изучению статуса микроэлементов в организме, проводились у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта, почек, центральной нервной системы или при изучении воздействия факторов внешней среды на организм человека [53–55]. Исследований по изучению содержания микроэлементов у пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника недостаточ-

ВОЛКИЗИ

ДВИГАЙСЯ СВОБОДНО!

Комбинация для поддержания здоровья суставов



ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТ 750 мг

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ НАТРИЯ 600 мг

МЕТИЛСУЛЬФОНИЛМЕТАН MSM 200 мг

ЦИНК 2,43 мг

МЕДЬ 0,398 мг

БОР 100 мкг

СЕЛЕН 35 мкг

ХРОМ 12,43 мг

ВИТАМИН С 40 мг

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

Источник хондропротекторов, MSM (Метилсульфонилметана), микроэлементов и витамина С

для применения при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов и позвоночника:



- остеоартрозе,
- остеохондрозе,
- и в спортивной медицине.

Способ применения и рекомендованная суточная доза:

по 1 таблетке 2-3 раза в день во время еды.

БАД, не является лекарством
СОГР № КЗ.16.01.98.003.Е.000 от 16.10.2020.
РЕКЛАМА

Производитель Oxford Laboratories Pvt.Ltd



119571, Москва, ул. 28 Бакинских комиссаров, дом 9, офис 117, 118.
Тел./факс +7 (495) 935-81-52. e-mail: parus@paruspharma.ru. www.paruspharma.ru

но. Есть данные о том, что способность усваивать цинк уменьшается с возрастом и ассоциируется с потерей костной ткани на фоне менопаузы [56, 57]. Содержание цинка, магния в крови женщин со сниженной минеральной плотностью кости или с остеопорозом после наступления менопаузы ниже, чем у женщин с нормальными значениями минеральной плотности кости. Авторы исследования считают, что экзогенное поступление микроэлементов способно оказать позитивное влияние на хрящевую и костную ткань [58]. Другие исследователи не подтвердили такие различия [59]. Не выявлено достоверных различий в содержании селена в крови у женщин в постменопаузе, получающих и не получающих гормонально-заместительную терапию [60].

Данные об уровне микроэлементов в биологических тканях и жидкостях во многих странах мира противоречивы. Концентрацию микроэлементов в сыворотке крови используют в качестве показателя уровня без учета воздействия на него лекарственных препаратов (гормонов, диуретиков, слабительных), возрастных и половых различий, характера питания и особенностей диеты. Это объясняет противоречивость данных об уровне микроэлементов, особенно у пожилых.

В последние годы отмечается расширение арсенала средств для поддержания здоровья суставов, профилактики и лечения ОА с помощью качественных БАД, в состав которых входят ХС, Гл, витамины и микроэлементы. Одним из таких продуктов является БАД Волкизи (Walkeasy, Oxford Laboratories PVT, LTD, Индия), в состав 1 таблетки которого входят ГлС 750 мг, ХС 600 мг, МСМ 200 мг, цинка сульфат 6 мг, меди сульфат 1 мг, бор 100 мкг, натрия селенит 76,66 мкг, хрома пиколинат 100 мкг и витамин С 40 мг. Рекомендуемый прием — 1 таблетка 2–3 р/сут во время еды — обеспечивает потребность организма в SYSADOA, микроэлементах и витамине С. Восполнение возрастного дефицита ХС, Гл, МСМ, витамина С и микроэлементов позволяет сохранить состояние хрящевой ткани, активность хондроцитов, стимулировать биосинтез и регенерацию хрящевого матрикса, улучшить подвижность суставов, уменьшить боль и потребность в НПВП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеоартрит — наиболее распространенное заболевание суставов, особенно среди пациентов пожилого и старческого возраста. Выбор средств, способов профилактики и лечения ОА требует тщательного анализа сопутствующих заболеваний, различных факторов неблагоприятного прогноза, в том числе дефицита микроэлементов и витаминов, участвующих в поддержании здоровья суставов. Экзогенное введение жизненно необходимых микроэлементов (цинка, бора, селена, марганца, хрома и меди) способствует восполнению их дефицита, обеспечивает формирование иммунной защиты организма, способствует нормализации работы эндокринной системы, поддержанию водно-солевого баланса, замедлению процессов старения и разрушения суставов. Целым рядом исследований подтверждено клиническое значение Гл, ХС, витамина С, МСМ и микроэлементов в составе лекарственных препаратов и БАД для профилактики и лечения ОА. Одновременное применение нефармакологических и фармакологических методов способствует снижению боли, улучшению функции суставов, а значит, повышению качества жизни. ▲

Литература

1. Standardization of Osteoarthritis Definitions. Osteoarthritis Research Society International. (Electronic resource.) URL: <https://www.oarsi.org/research/standardizationosteoarthritis-definitions> (access date: 04.06.2017).
2. Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):11–17. [Galushko E.A., Bolshakova T.V., Vinogradova I.B. et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). Rheumatology Science and Practice. 2009;47(1):11–17 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-136.
3. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):10–12. [Balabanova R.M., Erdes S.F. Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000–2010. Rheumatology Science and Practice. 2012;50(3):10–12 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2012-702.
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):15–21. [Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.V., Krichevskaya O.A. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):15–21 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21.
5. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(3):363–388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.0036.
6. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Nasonov E.L., ed. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
7. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;(72):2:149–162. DOI: 10.1002/acr.24131.
8. Pradelli L., Sinigaglia T., Migliore A. et al. Non-Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis: Multidisciplinary Italian Consensus on Best Practice. Ther Clin Risk Manag. 2021;17:507–530. DOI: 10.2147/TCRM.S288196.
9. Лила А.М., Алексеева Л.И., Телышев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. Современная ревматология. 2019;13(2):4–8. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. Modern Rheumatology Journal. 2019;13(2):4–8 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.
10. 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. et al. Clinical guidelines "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". Modern Rheumatology Journal. 2015;9(1):4–23 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
11. Абуева Г.Р., Ковлен Д.В., Пономаренко Г.Н. и др. Физические методы реабилитации пациентов с остеоартрозом: наукометрический анализ доказательных исследований. Травматология и ортопедия России. 2020;26(1):190–200. [Abuseva G.R., Kovlen D.V., Ponomarenko G.N. et al. Physical Methods of Rehabilitation for Patients with Osteoarthritis: A Scientometric Analysis of Evidence-Based Studies. Traumatology and Orthopedics of Russia. 2020;26(1):190–200 (in Russ.)]. DOI: 10.21823/2311-2905-2020-26-1-190-200.
12. Reginster J.Y., Neuprez A., Lecart M.P. et al. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. Rheumatol Int. 2012;32(10):2959–2967. DOI: 10.1007/s00296-012-2416-2.
13. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;28:1:CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
14. Bruyère O., Honvo G., Veronesi N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
15. Engles C.D., Hauser P.J., Abdullah S.N. et al. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage "leaky bladder" model of cystitis. Urology. 2012;79(2):483.e13–17. DOI: 10.1016/j.urology.2011.10.010.
16. Hardingham T.E. Chondroitin sulfate and joint disease. Osteoarthritis Cartilage. 1998;6:3–5. DOI: 10.1016/s1063-4584(98)80004-6.
17. Tat S.K., Pelletier J.P., Verges J. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. Arthritis Res Ther. 2007;9(6):R117. DOI: 10.1186/ar2325.
18. Алексеева Л.И. Фармакотерапия остеоартроза: роль и место хондроитин сульфата. Трудный пациент. 2007;5(5):43–47. [Alekseeva L. I. Pharmacotherapy of osteoarthritis: the role and place of chondroitin sulfate. Difficult patient. 2007;5(5):43–47 (in Russ.)].

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

Множественный небактериальный остеомиелит: болезнь, о которой мы мало знаем

Академик РАН В.И. Мазуров^{1,2}, профессор И.З. Гайдукова^{1,2}, Е.П. Филоненко²

¹СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Множественный небактериальный остеомиелит (МНО), также известный как хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (так называемый «стерильный» остеомиелит) — аутовоспалительное заболевание костей неизвестной этиологии, представляющее собой наиболее тяжелую форму хронического небактериального остеомиелита. Заболевание характеризуется моно- и мультифокальным поражением длинных трубчатых костей и встречается преимущественно в детском и подростковом возрасте, однако может встречаться и у взрослых пациентов. При наличии множественных поражений костной ткани неясной этиологии и таких кожных проявлений, как акне, ладонно-подошвенный пустулез, реже псориаз, заболевание носит название «SAPHO-синдром». Неоднозначность представлений о МНО создает трудности в понимании его клинической принадлежности и связей с группой иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Проблема МНО требует более подробного изучения его патогенеза, клинического течения, осложнений и комплексной терапии. Цель данной статьи — ознакомить врачей терапевтических специальностей с современными представлениями о патогенетических механизмах, клинических проявлениях, дифференциальной диагностике МНО, а также об основных принципах его лечения, основанных на данных международных консенсусов, ввиду отсутствия национальных клинических рекомендаций по лечению МНО. Особо отмечена необходимость участия мультидисциплинарной команды при разработке стратегии лечения данного заболевания.

Ключевые слова: множественный небактериальный остеомиелит, хронический небактериальный остеомиелит, SAPHO-синдром, «стерильный» остеомиелит.

Для цитирования: Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Филоненко Е.П. Множественный небактериальный остеомиелит: болезнь, о которой мы мало знаем. РМЖ. 2022;6:57–61.

ABSTRACT

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what we know about?

V.I. Mazurov^{1,2}, I.Z. Gaydukova^{1,2}, E.P. Filonenko²

¹Clinical Rheumatological Hospital No. 25, St. Petersburg

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO), also known as chronic recurrent multifocal osteomyelitis (so-called "sterile" osteomyelitis) is an auto-inflammatory bone disease of unknown etiology, which is the most severe form of chronic non-bacterial osteomyelitis. The disease is characterized by mono- and multifocal lesions of long tubular bones and occurs mainly in childhood and adolescence but can also occur in adult patients. In the presence of multiple bone lesions of unclear etiology and skin manifestations such as acne, palmoplantar pustulosis, less common psoriasis, the disease is called SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis). The ambiguity of views about CRMO brings difficulties in understanding its clinical association with the group of immune inflammatory rheumatic diseases. The problem of CRMO requires a careful study of its pathogenesis, clinical course, complications and complex therapy. This article aims to familiarize physicians of therapeutic specialties with modern views about the pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, differential diagnosis of CRMO, as well as the basic principles of its treatment, based on international consensus data due to the lack of national clinical guidelines for the treatment of CRMO. The need for the participation of a multidisciplinary team in the development of a treatment tactics concerning CNO was particularly noted.

Keywords: chronic recurrent multifocal osteomyelitis, chronic non-bacterial osteomyelitis, SAPHO syndrome, "sterile" osteomyelitis.

For citation: Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Filonenko E.P. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: what we know about? RMJ. 2022;6:57–61.

ВВЕДЕНИЕ

Множественный небактериальный остеомиелит (МНО), или хронический мультифокальный остеомиелит (англ. chronic recurrent multifocal osteomyelitis, CRMO) — аутовоспалительное заболевание костей неинфекционной природы, характеризующееся единичным или многоочаговым поражением костной ткани, проявляющееся преимущественно в детском и подростковом возрасте [1–3].

МНО также известен как наиболее тяжелая форма хронического небактериального остеомиелита (ХНО; англ. chronic non-bacterial osteomyelitis, CNO), был впервые описан в 1972 г. A. Giedion et al. [4]. На сегодняшний день диагноз ХНО ставится практически так же часто, как и диагноз бактериального остеомиелита, несмотря на относительную редкость самого заболевания. МНО как одна из форм ХНО — диагноз исключения, требующий тща-

тельного сбора жалоб, анамнеза, сопоставления их с клинической картиной заболевания и данными лабораторно-инструментальных методов диагностики. Решающее значение приобретает дифференциальная диагностика МНО с другими заболеваниями костно-суставного аппарата и ассоциированными с ними состояниями, что ставит вопрос о мультидисциплинарном подходе к диагностике МНО. Правильно поставленный диагноз, в свою очередь, влияет на выбор метода лечения и тактики ведения пациента с МНО, что определяет прогноз.

Целью настоящей статьи было представить данные литературы по эпидемиологии, патогенезу, классификации, основам диагностики и лечения МНО.

Источником информации для обзора послужили полнотекстовые публикации в базах данных Pubmed, Medline, Orphanet с глубиной ретроспективы 50 лет (01.01.1972–01.05.2022) при использовании ключевых слов "chronic non-bacterial osteomyelitis", "multifocal non-bacterial osteomyelitis", "SAPHO-syndrome", "chronic recurrent multifocal osteomyelitis", "chronic recurrent "sterile" osteomyelitis". Суммарно проанализировано 275 ссылок, в том числе статьи в печатных периодических изданиях. Было отобрано 25 полнотекстовых статей отечественных и иностранных авторов, удовлетворявших целям обзора.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МНО

Множественный небактериальный остеомиелит впервые был описан как «атипичная форма подострого, или хронического, множественного симметричного поражения костей». В 1972 г. А. Giedion et al. впервые описали 4 пациентов с подострым или хроническим многоочаговым остеомиелитом, поражающим преимущественно эпифизарные хрящи длинных костей [4]. Впоследствии исследователи при описании схожих клинических случаев использовали термин «хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит» [5, 6]. Позднее было отмечено, что клинические проявления МНО варьируют в широких пределах: от единичных очагов воспаления с транзиторным вовлечением в процесс костей до тяжелого системного воспаления, протекающего в хронически активной или рецидивирующей форме поражений скелета. Таким образом, для охвата всех этих форм заболевания был предложен термин «хронический рецидивирующий остеомиелит» [7]. Международная классификация болезней последнего (11-го) пересмотра предлагает определение «хронический мультифокальный остеомиелит» (МКБ-11: FB84.3 Хронический мультифокальный остеомиелит).

Согласно данным ресурса Orphanet распространенность МНО колеблется от 1:250 000 до 1:1 000 000 населения. Вместе с тем в Центральной Европе ХНО встречается с частотой, сопоставимой с распространенностью инфекционного остеомиелита [8]. Множественный небактериальный остеомиелит поражает детей и подростков, однако может встречаться и у лиц старшей возрастной группы, чаще у женщин, сочетая в себе как костно-суставной компонент, так и внесуставные, в том числе кожные, проявления, такие как акне, пустулез (SAPHO-синдром: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) [9, 10]. Пока отсутствуют данные, подтверждающие эквивалентность МНО (ХНО/ХРНО) и SAPHO-синдрома.

Патогенез МНО до конца не ясен, хотя многие исследователи считают, что в основе развития этого заболевания ле-

жит аутовоспалительный процесс, имеющий прямую связь с генетическими предпосылками [1]. В то же время возникновение МНО совместно с аутоиммунными расстройствами, такими как воспалительные заболевания кишечника, целиакия и псориаз, подразумевает системно-воспалительную природу заболевания, ассоциированную с нарушением баланса про- и противовоспалительных цитокинов (преимущественно дисфункция путей интерлейкина (ИЛ) 1 и ИЛ-10, а также фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и, как следствие, формирование иммунной дисрегуляции и дезинтеграции [11].

В качестве возможных причин развития МНО некоторые исследователи рассматривают различные триггерные факторы, в том числе вирусной и бактериальной природы [11]. В связи с обнаружением в биоптатах костной ткани у пациентов с МНО/SAPHO *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) возможная роль инфекции в формировании МНО стала вновь обсуждаться, что нашло свое отражение в работе P. Zimmerman et al. [12]. *S. acnes* были обнаружены приблизительно у половины пациентов с аутовоспалительными заболеваниями костей, причем положительный результат биопсии кости на *S. acnes* наблюдался чаще при проведении открытых биопсий, нежели чрескожных, что позволило исследователям считать *S. acnes* скорее патогеном, чем контаминантом [12]. Однако в ряде публикаций появились данные о лабораторной стерильности биоптатов костной ткани [13, 14], а также об отсутствии положительной динамики и клинически значимого эффекта при длительной антибактериальной терапии, что поставило под сомнение основополагающую роль *S. acnes* в патогенезе заболевания.

Клинические проявления МНО

Клинические формы ХНО варьируют в широких пределах — от умеренного кратковременного моноочагового поражения кости до тяжелого рецидивирующего или хронического мультифокального воспалительного процесса с развитием небактериального остеомиелита.

Клинические проявления МНО в первую очередь включают поражение костно-суставного аппарата в сочетании с неспецифическими патогистологическими изменениями костной ткани, а в ряде случаев — с кожными проявлениями: ладонно-подошвенным пустулезом и акне. Реже встречаются псориазические поражения кожи, которые осложняют диагностику МНО, так как напоминают картину псориазического артрита. Наличие сопутствующих кожных заболеваний не исключает диагноз МНО/SAPHO, хотя у целого ряда пациентов не удается выявить какие-либо характерные кожные проявления МНО [15].

Известно, что основным компонентом МНО в варианте SAPHO является «стерильный» хронический остеит, затрагивающий как саму костную ткань, так и костномозговой канал. Наряду с этим, в результате остеосклероза и гиперостоза у пациентов с SAPHO часто развиваются энтезиты. По частоте поражений на первом месте у детей и подростков стоят кости позвоночника и ключицы, затем длинные трубчатые кости (чаще метафизы). У взрослых с синдромом SAPHO очаги асептического воспаления чаще локализируются в костях позвоночника и таза. Обычно выявляются множественные костные некрозы, которые могут возникать синхронно или чередоваться с различными временными интервалами (см. рисунок).

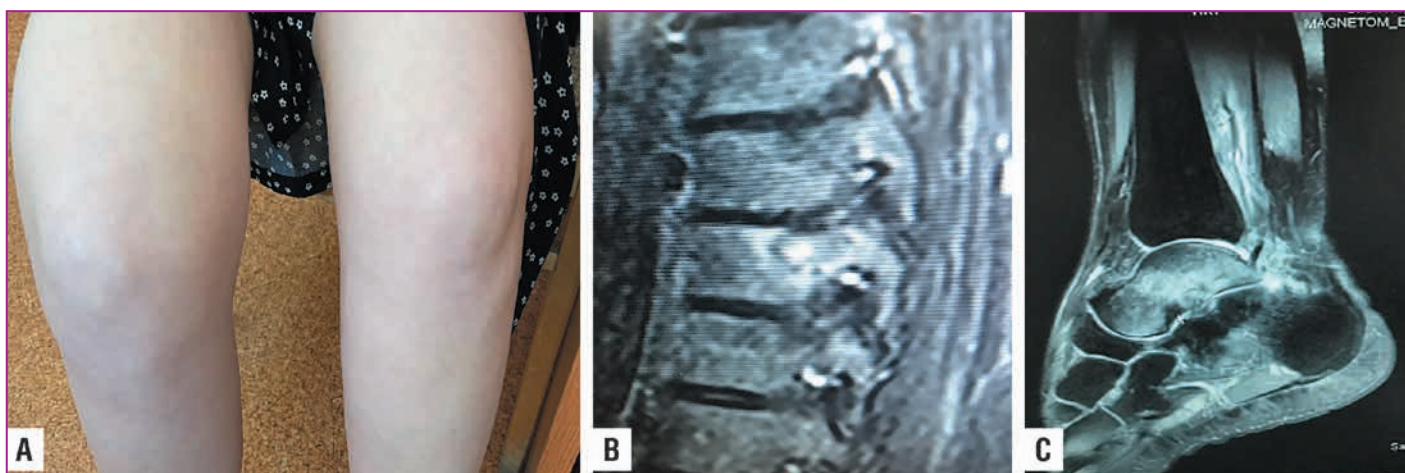


Рисунок. Утолщение дистального отдела бедра (А), остеолиз грудного позвонка (В) и отек таранной кости (С) на магнитно-резонансных томограммах как проявления обострения МНО у пациентки 26 лет. Дебют заболевания в возрасте 12 лет (собственное наблюдение авторов, публикуется с разрешения)

Гистологические проявления МНО не являются специфичными и претерпевают изменения в ходе течения заболевания. В начальной острой фазе в биопсийном материале преобладает нейтрофильный компонент воспаления с выраженным отеком и резорбцией костной ткани — реактивные изменения, неотличимые от бактериального остеомиелита [16]. В дальнейшем в биоптатах костной ткани выявляется воспалительный инфильтрат, содержащий преимущественно Т-лимфоциты и, в меньшей степени, В-лимфоциты и плазмциты [16, 17]. Завершается воспалительный процесс в костях формированием фиброза костного мозга.

Клиническое течение у взрослых и детей характеризуется чередованием повторяющихся эпизодов ремиссий и рецидивов, хотя может быть представлено единичными вспышками. Слабовыраженная лихорадка, как правило, выявляется у детей и подростков в периоды активной фазы заболевания. Следует отметить, что лабораторные показатели у пациентов с МНО не обладают высокой диагностической значимостью. Так, количество лейкоцитов, уровень С-реактивного белка и СОЭ могут быть в пределах нормы или незначительно повышенными [1–5]. Однако некоторые исследователи обнаружили корреляционные связи между повышением уровня острофазных белков и хроническим течением заболевания с вовлечением новых костей и суставов [18].

Диагноз МНО ставится на основании тщательного анализа жалоб пациента, анамнеза заболевания, данных объективного и инструментального обследования [19, 20].

«Золотым стандартом» диагностики МНО на сегодняшний день считается МРТ всего тела, позволяющая визуализировать очаги измененной костной ткани. В случае недоступности МРТ или недостаточной визуализации костных структур допустимо применение КТ. В прошлом использовалась сцинтиграфия костей с ^{99m}Tc [12], трехфазная сцинтиграфия, сцинтиграфия с ^{67}Ga -цитратом и ^{111}In -цитрином, позволявшие выявить очаги костных поражений [21], однако в настоящее время эти методы диагностики МНО не имеют широкого применения. Важная роль в дифференциальной диагностике МНО отводится гистологическому исследованию биоптата костной ткани, а также бактериологическим методам исследования, позволяющим исключить инфекционные заболевания костей.

Решающее значение приобретает дифференциальная диагностика ХНО в целом и МНО в частности с такими заболеваниями, как:

- ♦ монофокальные формы: инфекционный неспецифический остеомиелит; специфический (туберкулезный) остеомиелит (остит); костные неоплазии и опухолеподобные новообразования (кисты); посттравматический, гематогенный остеомиелиты; фиброзно-кортикальный дефект; остеохондропатии; ювенильный моноартрит;
- ♦ мультифокальные формы: генерализованные специфические инфекции с множественными очагами поражения костей (бруцеллез, сифилис, туберкулез); миелобластные лейкозы; метастазы опухоли в кость; гистиоцитоз; гипофосфатазия; остеопетроз; асептические некрозы; ювенильные олиго- и полиартриты; скелетные дисплазии [20].

Основы дифференциальной диагностики МНО представлены в таблице 1.

Наряду с этим необходимо дифференцировать МНО от некоторых наследственных заболеваний, одним из основных проявлений которых является МНО, таких как: синдром Majeed (Маджид), синдромы PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne conglobata — стерильный гнойный артрит, гангренозная пиодермия, акне), DIRA (deficiency of IL-1 receptor antagonist — дефицит антагониста рецептора ИЛ-1). Данные наследственные заболевания обусловлены различными генными перестройками, такими как: мутация *LPIN2* при синдроме Маджид, мутация *IL1RN* при DIRA-синдроме или мутация гена пролин-серин-треонин-фосфатазы (*PSTPIP1*) при PAPA-синдроме. Синдромы Маджид и PAPA — аутосомно-рецессивные мутантные гены, синдром DIRA наследуется по аутосомно-доминантному типу. Диагноз указанных заболеваний можно поставить на основании клинической картины и результатов генетического исследования [20, 21].

Следует отметить, что от точности постановки диагноза зависит эффективность терапии и прогноз. Так, назначение глюкокортикоидов в составе противовоспалительной терапии без уверенности в диагнозе МНО может привести к изменению клинической и патоморфологической картины заболевания, ошибочно идентифицированного как МНО [21]. Таким заболеванием может оказаться новообразование костной ткани или метастаз опухоли в кость, поздняя диагностика которых значительно ухудшает прогноз жизни пациента.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика МНО с другими заболеваниями костей и суставов

Заболевание	Отличительные особенности заболевания, с которым дифференцируют МНО	Отличительные особенности МНО
Бактериальный остеомиелит	<i>Данные анамнеза:</i> травмы, инфекционные заболевания (туберкулез, сифилис, бруцеллез) в анамнезе. <i>Иммунологические тесты:</i> положительные кожные тесты на туберкулез, положительные иммунологические тесты на сифилис, антитела к <i>Brucella spp.</i> <i>Рентгенография:</i> очаги деструкции в губчатом веществе костной ткани, содержащие секвестры; костные полости, окруженные зоной остеосклероза; натечки абсцессов и деформации пораженных костей. <i>Лечение:</i> эффективна антибактериальная терапия	<i>Данные анамнеза:</i> отсутствие травм и инфекционных заболеваний в анамнезе. <i>Иммунологические тесты:</i> отрицательные иммунологические, серологические пробы на инфекции, исследования крови на наличие возбудителя остеомиелита. <i>Лечение:</i> антибактериальная терапия не эффективна
Ювенильный артрит	<i>Лабораторное исследование:</i> положительный ревматоидный фактор. <i>Рентгенография:</i> отек мягких тканей, околоуставной остеопороз, суставной выпот. При ювенильном псориатическом артрите — периостальная реакция костной ткани. <i>Локализация процесса:</i> синовиальная часть суставов	<i>Рентгенография:</i> отек мягких тканей, околоуставной остеопороз, суставной выпот, периостальная реакция костной ткани. <i>Локализация процесса:</i> чаще эпифизы трубчатых костей
Асептический некроз	<i>Анамнестические факторы риска:</i> употребление глюкокортикоидов; перенесенная инфекция, включая COVID-19, тромбофилии и другие нарушения в системе гемостаза, курение, злоупотребление алкоголем. <i>Жалобы:</i> интенсивная боль в области суставов, усиливается при нагрузке, в дебюте не соответствует рентгенологической картине. Отек мягких тканей, покраснение и местное повышение температуры не характерны. <i>Рентгенография:</i> нарушение костного рисунка, очаги костной деструкции, деформация пораженного участка кости	<i>Факторов риска</i> нет, заболевание развивается спонтанно, чаще в детском и подростковом возрасте. <i>Жалобы:</i> отек, покраснение и повышение температуры мягких тканей. <i>Рентгенография:</i> околоуставной остеопороз, суставной выпот, периостальная реакция костной ткани
Гистиоцитоз X	<i>Анамнез:</i> потеря массы тела без видимой причины, астеновегетативный синдром. <i>Локализация:</i> поражение костей черепа, длинных трубчатых костей, позвонков, костей таза. Остеолиз, патологические переломы. <i>Рентгенография:</i> гранулемы костной ткани. <i>Гистологическое исследование:</i> эозинофильные гранулемы, гистиоцитарная инфильтрация костной ткани	<i>Анамнез:</i> необъяснимая потеря массы тела. <i>Рентгенография:</i> гранулемы костной ткани не определяются. <i>Гистологическое исследование:</i> гранулемы костной ткани не определяются, макрофагально-плазмодитарная инфильтрация кости
Костные неоплазии, метастазы опухоли в кость, опухолеподобные образования (кисты)	<i>Анамнез:</i> снижение массы тела без видимой причины, астеновегетативный синдром, симптомы интоксикации. Быстрое развитие заболевания. <i>Гистологическое исследование:</i> специфические морфологические изменения в биоптате костной ткани (атипизм)	<i>Анамнез:</i> нет данных за необъяснимое снижение массы тела. <i>Гистологическое исследование:</i> патоморфологические изменения в очаге неспецифичны
Наследственные заболевания: синдром Маджид, синдром PAPA, синдром DIRA	Раннее начало заболевания (в младенчестве); обострения чаще, ремиссии реже и менее продолжительные в сравнении с изолированными формами МНО, не обусловленными генными перестройками. Возможны: задержка роста, контрактуры, деформации костей и суставов	Позднее начало заболевания (преимущественно в подростковом возрасте), ремиссии продолжительные

Лечение МНО

Лечение пациентов с МНО может быть как консервативным, так и хирургическим, подбирается врачом индивидуально в зависимости от активности заболевания, количества очагов поражения костной ткани и степени деструкции кости. Консервативное лечение представляет собой базисную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), глюкокортикоидами (ГК), бисфосфонатами (наиболее часто применяют памидроновую кислоту) или их комбинацией. В случае низкой эффективности или ее отсутствия при терапии данными препаратами предпочтительно назначение цитостатиков (метотрексат), некоторых противомикробных средств (сульфасалазин, азитромицин), ингибиторов ФНО- α (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб). Перспективными в отношении терапии МНО препаратами также являются ингибиторы янус-киназ (JAK-inhibitors), такие как тофацитиниб [22–24]. Основные препараты, применяемые для лечения МНО, представлены в таблице 2. Ввиду отсутствия национальных клинических рекомендаций по лечению МНО указанная таблица сформиро-

вана на основании данных международных консенсусов; назначение отдельных препаратов в клинической практике следует согласовывать решением врачебной комиссии в соответствии с инструкцией по применению препарата, одобренной регуляторными органами РФ на момент назначения.

Оперативное лечение включает преимущественно остеонекрэктомии, артронекрэктомии в случаях вовлечения в процесс суставов, в последующем возможно проведение реконструктивных операций, например артропластики или эндопротезирования костей и суставов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Множественный небактериальный остеомиелит является редким аутовоспалительным заболеванием, требующим проведения дифференциальной диагностики с бактериальными формами хронического остеомиелита, некоторыми наследственными заболеваниями, компонентом которых является МНО (синдромы Маджид, PAPA, DIRA), а также с псориатическим артритом. Стратегия лечения МНО

Таблица 2. Основные препараты, применяемые для лечения МНО согласно международным рекомендациям [24–29]

Препарат	Режим дозирования
НПВП:	
напроксен	10–15 мг/кг/сут в течение 12–25 мес. (не более 1500 мг/сут)
диклофенак	2–3 мг/кг/сут (не более 150 мг/сут)
индометацин	2–3 мг/кг/сут (в 2–3 приема), не более 1500 мг/сут
нимесулид	4–5 мг/кг/сут в 2 приема (не более 200 мг/сут)
ГК*:	
преднизолон	2 мг/кг/сут в течение 2–3 нед.
Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты**:	
сульфасалазин	По 30–50 мг/кг/сут (до 2000 мг/сут)
метотрексат	15 мг/м ² 1 р/нед. (не более 25 мг/нед.)
Бисфосфонаты:	
памидроновая кислота	Внутривенная инфузия по схеме «3–3–3»****
Ингибиторы ФНО-α:	
инflixимаб	Внутривенная инфузия 5 мг/кг, по схеме 0, 2, 4, 6-я неделя, далее 1 раз в 8 нед.
адалимуаб	Подкожно инъекция по 40–80 мг 1 раз в 2 нед.

Примечание. * Следует использовать при максимальной уверенности в диагнозе МНО, так как при опухолевом процессе под влиянием терапии глюкокортикостероидами может измениться клиническая и морфологическая картина заболевания, ошибочно расцененного как МНО, что потенциально приведет к поздней постановке диагноза и ухудшению прогноза; ** метотрексат более эффективен при присоединении к проявлениям МНО артрита; *** при неverteбральных формах МНО; **** инфузии в течение 3 дней в дозе 1 мг/кг/сут (не более 60 мг на введение) 3 курсами с интервалом в 3 мес. (всего 9 инфузий).

должна разрабатываться с участием мультидисциплинарной команды, включающей врача общей практики, хирурга, онколога, ревматолога и специалистов в смежных областях медицины. Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении МНО, необходимо проведение дальнейших исследований по более глубокому изучению этиологии и патогенеза данного заболевания, что послужит основой для разработки наиболее эффективных и безопасных методов комбинированной терапии.

Литература

- Hofmann S.R., Kapplusch F., Girschick H.J. et al. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO): Presentation, Pathogenesis, and Treatment. *Curr Osteoporosis Rep.* 2017;15(6):542–554. DOI: 10.1007/s11914-017-0405-9.
- Girschick H.J., Raab P., Surbaum S. et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):279–285. DOI: 10.1136/ard.2004.023838.
- Roderick M.R., Shah R., Rogers V. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) — advancing the diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):47. DOI: 10.1186/s12969-016-0109-1.
- Giedion A., Holthusen W., Masel L.F., Vischer D. [Subacute and chronic "symmetrical" osteomyelitis]. *Ann Radiol (Paris).* 1972;15(3):329–42. PMID: 4403064.
- Björkstén B., Gustavson K.H., Eriksson B. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris. *J Pediatr.* 1978;93(2):227–231. DOI: 10.1016/s0022-3476(78)80501-0.
- Probst F.P., Björkstén B., Gustavson K.H. Radiological aspect of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris).* 1978;21(2–3):115–125. PMID: 677736.
- Zhao Y., Ferguson P.J. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis and Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):783–800. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.04.003.
- Schnabel A., Range U., Hahn G. et al. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatol Int.* 2016;36(12):1737–1745. DOI: 10.1007/s00296-016-3572-6.

- Skrabl-Baumgartner A., Singer P., Greimel T. et al. Chronic non-bacterial osteomyelitis: a comparative study between children and adults. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):49. DOI: 10.1186/s12969-019-0353-2.
- Colina M., Govoni M., Orzincolo C., Trotta F. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum.* 2009;61(6):813–821. DOI: 10.1002/art.24540.
- Ma L., Liu H., Tang H. et al. Clinical characteristics and outcomes of chronic nonbacterial osteomyelitis in children: a multicenter case series. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20(1):1. DOI: 10.1186/s12969-021-00657-4.
- Zimmermann P., Curtis N. The role of Cutibacterium acnes in auto-inflammatory bone disorders. *Eur J Pediatr.* 2019;178(1):89–95. DOI: 10.1007/s00431-018-3263-2.
- Hedrick C.M., Morbach H., Reiser C., Girschick H.J. New Insights into Adult and Paediatric Chronic Non-bacterial Osteomyelitis CNO. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(9):52. DOI: 10.1007/s11926-020-00928-1.
- Girschick H.J., Huppertz H.I., Harmsen D. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: diagnostic value of histopathology and microbial testing. *Hum Pathol.* 1999;30(1):59–65. DOI: 10.1016/s0046-8177(99)90301-5.
- Benhamou C.L., Chamot A.M., Kahn M.F. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol.* 1988;6(2):109–112. PMID: 2972430.
- Reith J.D., Bauer T.W., Schils J.P. Osseous manifestations of SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(11):1368–1377. DOI: 10.1097/0000478-199611000-00008.
- Girschick H.J., Krauspe R., Tschammler A., Huppertz H.I. Chronic recurrent osteomyelitis with clavicular involvement in children: diagnostic value of different imaging techniques and therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Pediatr.* 1998;157(1):28–33. DOI: 10.1007/s004310050761. PMID: 9461359.
- Colina M., Govoni M., Orzincolo C., Trotta F. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum.* 2009;61(6):813–821. DOI: 10.1002/art.24540.
- Шаяхметова Р.У., Сигидин Я.А., Кузьмина Н.Н., Смирнов А.В. Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит в практике ревматолога (семейные наблюдения). *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(5):568–572. [Shayakhmetova R.U., Sigidin Ya.A., Kuzmina N.N., Smirnov A.V. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in the practice of rheumatologist: Familial cases. *Nauchno-practicheskaya revmatologiya.* 2015;53(5):568–572 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-568-572.
- Копчак О.Л., Костик М.М., Мушкин А.Ю. Хронический небактериальный («стерильный») остеомиелит в практике детского ревматолога, современные подходы к диагностике и лечению: обзор литературы и анализ собственных данных. *Вопросы современной педиатрии.* 2016;15(1):33–44. [Kopchak O.L., Kostik M.M., Mushkin A.Yu. Chronic Non-Bacterial («Sterile») Osteomyelitis in the Practice of Pediatric Rheumatologist, the Contemporary Diagnostic and Treatment Approaches: Literature Review and Own Data Analysis. *Current Pediatrics.* 2016;15(1):33–44 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v15i1.1498.
- Костик М.М., Копчак О.Л., Чикова И.А. и др. Дифференцированный подход к лечению небактериального остеомиелита у детей: результаты ретроспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2016;15(5):505–512. [Kostik M.M., Kopchak O.L., Chikova I.A. et al. Differentiated Approach to Non-Bacterial Osteomyelitis Treatment in Children: the Retrospective Study Results. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2016;15(5):505–512 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1625.
- Завадовская В.Д., Килина О.Ю., Синилкин И.Г., Шульга О.С. Сцинтиграфическая диагностика остеомиелита. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2004;49(1):63–70. [Zavadovskaya V.D., Kilina O.Yu., Sinilkin I.G., Shul'ga O.S. Scintigraphy Diagnostics of Osteomyelitis. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2004;49(1):63–70 (in Russ.)].
- Li C., Li Z., Cao Y. et al. Tofacitinib for the Treatment of Nail Lesions and Palmoplantar Pustulosis in Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2021;157(1):74–78. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.3095.
- Li B., Li G.W., Xue L., Chen Y.Y. Rapid remission of refractory synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome in response to the Janus kinase inhibitor tofacitinib: A case report. *World J Clin Cases.* 2020;8(19):4527–4534. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i19.4527.
- Yang Q., Zhao Y., Li C. et al. Case report: successful treatment of refractory SAPHO syndrome with the JAK inhibitor tofacitinib. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(25):e11149. DOI: 10.1097/MD.00000000000011149.
- Zhao Y., Wu E.Y., Oliver M.S. et al. Chronic Nonbacterial Osteomyelitis / Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis Study Group and the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Scleroderma, Vasculitis, Autoinflammatory and Rare Diseases Subcommittee. Consensus Treatment Plans for Chronic Nonbacterial Osteomyelitis Refractory to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and/or With Active Spinal Lesions. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(8):1228–1237. DOI: 10.1002/acr.23462.
- Ramanan A.V., Hampson L.V., Lythgoe H. et al. Defining consensus opinion to develop randomised controlled trials in rare diseases using Bayesian design: An example of a proposed trial of adalimumab versus pamidronate for children with CNO/CRMO. *PLoS One.* 2019;14(6):e0215739. DOI: 10.1371/journal.pone.0215739.
- Andreasen C.M., Jurik A.G., Glerup M.B. et al. Response to Early-onset Pamidronate Treatment in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis: A Retrospective Single-center Study. *J Rheumatol.* 2019;46(11):1515–1523. DOI: 10.3899/jrheum.181254.
- Schnabel A., Nashawi M., Anderson C. et al. TNF-inhibitors or bisphosphonates in chronic nonbacterial osteomyelitis? — Results of an international retrospective multicenter study. *Clin Immunol.* 2022;238:109018. DOI: 10.1016/j.clim.2022.109018.

Опыт применения Фебуксостата-СЗ у коморбидного пациента с подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском

К.м.н. М.М. Топорков, к.м.н. А.В. Кольцов, к.м.н. И.С. Свинцицкая, профессор В.В. Тыренко

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость отечественного препарата Фебуксостат-СЗ у пациентов с подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы: проведено одноцентровое клиническое проспективное исследование, в которое было включено 50 пациентов с подагрой в сочетании с артериальной гипертензией. На момент включения в исследование пациенты не получали лечение по поводу подагры или получали аллопуринол в дозе 200–300 мг, но не достигли целевых значений мочевой кислоты в сыворотке крови. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла >30 мл/мин/1,73 м². Все пациенты получали Фебуксостат-СЗ 80 мг вне подагрического артрита (через 2 нед. после купирования острого артрита). На момент начала исследования и через 6 мес. лечения оценивали клинический статус, лабораторные показатели, СКФ, выполняли инструментальные исследования (электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ и АД по показаниям, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек). Все пациенты заполняли российский опросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25, опросник SF-36, выраженность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале. Анализировали эпизоды острого подагрического артрита, сердечно-сосудистые события (ССС).

Результаты исследования: возраст пациентов, включенных в исследование, составил 58 [49; 63] лет, стаж подагры — 2 [2; 10] года. Отмечена положительная динамика уровня мочевой кислоты в крови с 514,7 [496; 551] мкмоль/л до 270,6 [233; 306] мкмоль/л ($p<0,0001$). Уровень креатинина снизился с 100,2 [93,8; 112] мкмоль/л до 98,7 [91,2; 108] мкмоль/л ($p<0,03$). При этом уровень СКФ в динамике не показал достоверных изменений и составил 67,7 [62,1; 76,3] мл/мин/1,73 м² на момент включения в исследование и 70,4 [64,4; 79,9] мл/мин/1,73 м² через 6 мес. ($p>0,05$). За исследуемый период не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, в первую очередь СССР. Выявлена положительная динамика по всем аспектам опросника SF-36 ($p<0,01$), за исключением интенсивности боли, и показателям опросника КОП-25 ($p<0,0005$).

Заключение: применение отечественного препарата Фебуксостат-СЗ у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками не сопровождается дополнительными рисками СССР.

Ключевые слова: подагра, сердечно-сосудистый риск, нормоурикемия, фебуксостат, приверженность терапии, качество жизни.

Для цитирования: Топорков М.М., Кольцов А.В., Свинцицкая И.С., Тыренко В.В. Опыт применения Фебуксостата-СЗ у коморбидного пациента с подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском. РМЖ. 2022;6:62–65.

ABSTRACT

Experience of using Febuxostat-SZ in a comorbid patient with gout and high cardiovascular risk

M.M. Toporkov, A.V. Koltsov, I.S. Svintsitskaya, V.V. Tyrenko

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

Aim: to evaluate the efficacy and tolerability of the domestic drug, Febuxostat-SZ, in patients with gout and high cardiovascular risk.

Patients and Methods: a single-center clinical prospective study was conducted, which included 50 patients with gout in combination with hypertension. At the time of inclusion in the study, patients did not receive treatment for gout or received allopurinol at a dose of 200–300 mg, but did not reach the target values of serum urate level. The glomerular filtration rate (GFR) was >30 mL/min/1.73 m². All patients received Febuxostat-SZ 80 mg not in gouty arthritis (2 weeks after the relief of acute arthritis). At the beginning of the study and 6 months after the treatment, the following indicators and procedures were evaluated and performed: the clinical condition, laboratory parameters, GFR, instrumental studies (electrocardiography, echocardiography, daily ECG and BP as indicated, and ultrasound of the abdominal cavity and kidneys). All patients filled in the Russian Scale of Quantitative Assessment Adherence to Treatment (QAA-25), the SF-36 questionnaire, as well as the pain syndrome severity was assessed on a visual analog scale (VAS). Episodes of acute gouty arthritis and cardiovascular events were analyzed.

Results: the age of the patients included in the study was 58 [49; 63] years, the history of gout was 2 [2; 10] years. There was a positive trend of serum urate level from 514.7 [496; 551] to 270.6 [233; 306] μ mol/L ($p<0,0001$). The creatinine level decreased from 100.2 [93.8; 112] to 98.7 [91.2; 108] μ mol/L ($p<0,03$). At the same time, the tendency of GFR level did not show significant changes and amounted to 67.7 [62.1; 76.3] at the time of inclusion and 70.4 [64.4; 79.9] mL/min/1.73 m² after 6 months ($p>0,05$). During the study period, no adverse events, in particular cardiovascular, were registered. Positive trend was revealed in all aspects of the SF-36 questionnaire ($p<0,01$), with the exception of pain intensity, and the QAA-25 scale ($p<0,0005$).

Conclusion: the use of Febuxostat-SZ in patients with cardiovascular risks is not accompanied by additional cardiovascular risks.

Keywords: gout, cardiovascular risk, normouricemia, Febuxostat, adherence to treatment, quality of life.

For citation: Toporkov M.M., Koltsov A.V., Svintsitskaya I.S., Tyrenko V.V. Experience of using Febuxostat-SZ in a comorbid patient with gout and high cardiovascular risk. RMJ. 2022;6:62–65.

ВВЕДЕНИЕ

В современной клинической практике трудно встретить пациента с каким-либо изолированным заболеванием. Чаще всего имеет место совокупность патологических состояний, которые усугубляют течение друг друга. В последнее десятилетие широко распространение получило понятие коморбидности, что также нашло свое отражение в клинической ревматологии. Так, пациенты с воспалительными ревматическими заболеваниями имеют высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с населением в целом [1]. Накопленные данные свидетельствуют о повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при таких заболеваниях, как подагра, васкулит, системная склеродермия, миозит, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Шегрена, системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром [2–8]. При этом данный факт нельзя просто объяснить различиями распространенности традиционных факторов риска ССЗ. Известно, что хроническое воспаление является ключевым фактором в патогенезе ССЗ при ревматической патологии. Для лечения таких пациентов необходимо четкое понимание взаимосвязей между воспалением, иммунитетом и кардиометаболическими расстройствами.

Одним из наиболее распространенных заболеваний в ревматологии является подагра. По самым скромным подсчетам, ее распространенность на территории Российской Федерации достигает 0,3% взрослого населения [9]. При этом наиболее часто этим заболеванием страдают лица мужского пола трудоспособного возраста, а учитывая урбанизацию населения, сопровождающуюся резким увеличением распространенности алиментарного ожирения и метаболического синдрома, пик заболеваемости в настоящий момент приходится на лиц в возрасте 30–40 лет. Однако данный портрет характерен не только для пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями, но и для пациентов с ССЗ (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и т. д.), сахарным диабетом, гиперлипидемией, хронической болезнью почек. Согласно официальной статистике смертность в Российской Федерации от ССЗ в 2020 г. составила 167,9 на 100 000 населения (лица трудоспособного возраста обоих полов). Подтверждением данных результатов может быть исследование NHANES I (the National Health And Nutrition Examination Survey), в котором отмечалась взаимосвязь между гиперурикемией и сердечно-сосудистой смертностью. Так, на фоне повышения уровня мочевой кислоты (МК) в крови отмечалось увеличение риска смерти от ИБС на 77% у мужчин и на 300% у женщин [10].

Таким образом, можно говорить о значимости данной проблемы не только для ревматологов, но и для терапевтов (кардиологов, эндокринологов, нефрологов). Разработка клинических рекомендаций только по какой-либо узкой специальности в настоящее время не совсем актуальна. В свете вышеизложенного широко востребованы данные регистров с учетом коморбидной патологии, а также научные публикации на стыке специальностей, например ревматологии, кардиологии, эндокринологии.

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России (2018 г.) уратснижающая терапия инициируется пациентам с дебютом подагры в возрасте младше 40 лет при наличии почечной патологии, коморбидных заболеваний сразу после первого приступа артрита. Пациентам старше 40 лет без коморбидности предписано назначать

уратснижающую терапию со стойкой гиперурикемией и острыми атаками артрита (с частотой приступа ≥ 2 в год), хроническим артритом, наличием тофусов. Нам представляется, что такой подход является не совсем своевременным (запаздывающим), так как зачастую пациент имеет осложнения длительно существующей гиперурикемии в виде вовлечения в процесс почек, в частности подагрической нефропатии, уратного нефролитиаза. Проблема возможной терапии бессимптомной гиперурикемии активно обсуждается различными ревматологическими сообществами мира, однако в отечественных рекомендациях эти положения до сих пор не закреплены законодательно.

Согласно консенсусу по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском, разработанному под руководством академика И.Е. Чазовой, необходимо считать высоким уровень МК более 360 мкмоль/л, а также оценивать наличие сопутствующих заболеваний. Соответственно, в этой группе следует считать целевым уровнем МК в сыворотке крови ниже 300 мкмоль/л [11].

Согласно объединенным данным III фазы клинических исследований (исследования APEX, PACT и CONFIRMS) у пациентов с подагрой частота нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы составила 0,7 в группе больных, получавших аллопуринол, в сравнении с частотой 0,6 случая на 100 пациенто-лет в группе больных, получавших фебуксостат.

В пострегистрационном исследовании CARES [12] частота серьезных сердечно-сосудистых событий была сходной у пациентов, принимавших фебуксостат, и у пациентов, получавших аллопуринол, но наблюдалась более высокая частота случаев смерти по причинам, связанным с сердечно-сосудистой патологией (4,3% против 3,2%, $p=0,03$). Это стало основанием для внесения серьезных ограничений в инструкцию по применению фебуксостата у пациентов с ССЗ.

В 2022 г. свет увидели рекомендации EULAR по управлению сердечно-сосудистыми рисками при ревматических заболеваниях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата, включая системную красную волчанку и антифосфолипидный синдром [13], которые изменили отношение к гипоурикемической терапии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. В этом документе критически проанализированы и пересмотрены результаты исследования CARES, а также продемонстрировано, что исследование FAST [14] показало более достоверные данные. Исследователи пришли к выводу, что аллопуринол не имеет преимуществ в первичном назначении перед фебуксостатом с точки зрения увеличения кардиоваскулярного риска. Исследование FAST не показало различий в частоте сердечно-сосудистых событий в зависимости от используемой дозы и продолжительности лечения между пациентами, принимавшими аллопуринол или фебуксостат. Это подтверждают и опубликованные в 2019 г. результаты исследования FREED [15], в котором оценивалась частота возникновения церебральных, сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов старше 65 лет, получавших фебуксостат, аллопуринол, и у пациентов, корректировавших гиперурикемию модификацией образа жизни.

В окончательном же выводе изложено, что на данный момент для пациентов с подагрой в плане терапии нет предпочтения определенному уратснижающему препарату с точки зрения сердечно-сосудистой системы (уровень доказательности 1b) [12].

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость отечественного препарата Фебуксостат-С3 у пациентов с подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое клиническое проспективное исследование у пациентов мужского пола с подагрой в сочетании с АГ. Всего в исследование было включено 50 пациентов с установленным диагнозом подагры в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR (2015 г.) [16]. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие. Диагноз АГ выставлялся на основании российских клинических рекомендаций по артериальной гипертензии [17]. На момент включения в исследование пациенты не получали лечение по поводу подагры или получали аллопуринол в течение 3 мес. — 2 лет, но не достигли целевого сывороточного уровня МК (<360 мкмоль/л; для больных с тяжелой тофусной подагрой или значимым сердечно-сосудистым риском — <300 мкмоль/л). У всех пациентов доза аллопуринола титровалась согласно рекомендациям, максимально до 300 мг/сут. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ, составляла >30 мл/мин/1,73 м². Неэффективность уратснижающей терапии оценивалась анамнестически и заключалась в недостижении целевых показателей МК, в том числе на фоне нежелания далее принимать аллопуринол. Решение о назначении фебуксостата при отсутствии анамнеза по приему аллопуринола принималось при наличии тофусной подагры и/или снижения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м². С целью профилактики приступов острого артрита проводилась стандартная профилактическая противовоспалительная терапия препаратом напроксен 100 мг (утром после завтрака 1 мес.) [18–20]. Всем пациентам назначался Фебуксостат-С3 80 мг вне подагрического артрита (через 2 нед. после купирования острого артрита).

При визитах в первый день и через полгода оценивали клинический статус, лабораторный профиль (общий анализ крови, мочи, липидный спектр, уровень глюкозы крови, креатинина, МК, трансаминаз), СКФ, выполняли инструментальные исследования (электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ и АД по показаниям, УЗИ брюшной полости и почек).

Все пациенты заполняли российский опросник количественной оценки приверженности лечению КОП-25 [21]. Полученные результаты отображаются в процентах, где значения ниже 50% характеризуют низкую приверженность, 50–75% — среднюю, а более 75% — высокую. Динамику состояния здоровья оценивали с помощью опросника SF-36, выраженность болевого синдрома — по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ).

Анализировали эпизоды острого подагрического артрита на фоне терапии препаратом Фебуксостат-С3, а также возможные сердечно-сосудистые события (госпитализация по причине сердечно-сосудистой патологии, сердечно-сосудистая смерть, декомпенсация АГ, ИБС, сердечная недостаточность, не требующая госпитализации), наличие аллергических реакций.

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics, Version 10.0 (IBM, США). Оценку нормальности распределения признаков проводили с помощью W-критерия Шапиро — Уилка. Категориальные показатели представлены абсолютными и от-

носительными (в %) частотами, количественные показатели описывали медианами и межквартильными интервалами (Me [LQ; HQ]). Значимость различий количественных показателей в связанных выборках оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Для проверки гипотез о равенстве использовали критерий Манна — Уитни. Пороговый уровень статистической значимости выводов составлял $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациентов, включенных в исследование, составил 58 [49; 63] лет, стаж подагры — 2 [2; 10] года. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Анализ полученных результатов за 6 мес. наблюдения показал положительную динамику в отношении подагры. Так, в группе наблюдения отмечалось стойкое снижение уровня МК до 270,6 [233; 306] мкмоль/л ($p < 0,0001$) (табл. 2). Уровень достижения целевых показателей составил 100% в группе высокого сердечно-сосудистого риска и 82% при наличии тофусов. Уратснижающий эффект варьировал от 190 мкмоль/л до 400 мкмоль/л, составив в среднем 260,9 мкмоль/л. У одного пациента был зарегистрирован острый подагрический артрит, что потребовало возобновления приема напроксена. Динамика уровня креатинина показала достоверное снижение, что является одним из преимуществ исследуемого препарата. При этом уровень СКФ в динамике не продемонстрировал статистически значимых изменений (см. табл. 2). Согласно же данным М.С. Елисеева и соавт. [22] прирост СКФ у пациентов с подагрой составил порядка 1 мл/мин/1,73 м² (с 63,98 мл/мин/1,73 м² до 64,74 мл/мин/1,73 м²).

За исследуемый период у пациентов не было зарегистрировано каких-либо нежелательных явлений, в первую очередь сердечно-сосудистых событий. В целом отмечалось стабильное течение всех сопутствующих заболеваний (ИБС, АГ, ХСН). Неотложных и плановых госпитализаций, а тем более летальных исходов зафиксировано не было.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

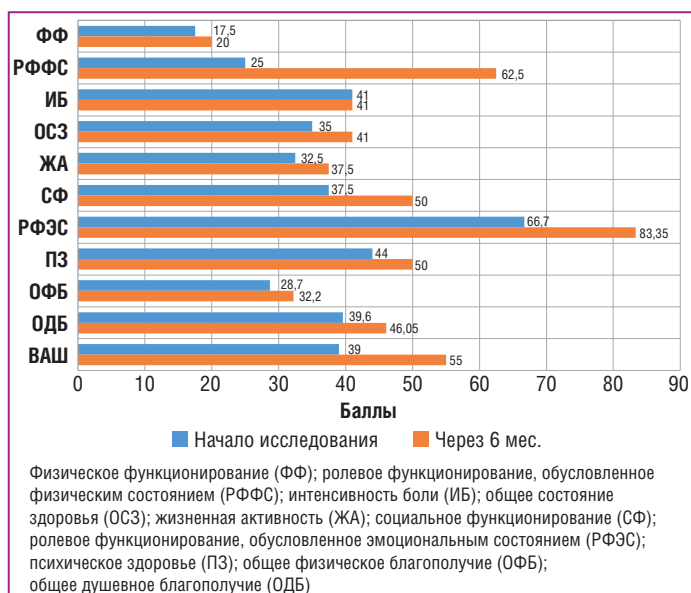
Характеристика	Количество пациентов
Прием аллопуринола 200–300 мг на момент начала исследования	34 (68%)
Тофусная подагра	34 (68%)
ИБС	39 (78%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	12 (24%)
Нарушение ритма и проводимости	9 (18%)
Хроническая сердечная недостаточность I–III функционального класса	39 (78%)
АГ II–III стадии	50 (100%)
Сахарный диабет 2 типа	8 (16%)
Анемия	6 (12%)
Хроническая болезнь почек:	
С1	6 (12%)
С2	34 (68%)
С3	10 (20%)
Высокий сердечно-сосудистый риск	41 (82%)

Таблица 2. Значения лабораторных показателей в динамике наблюдения (Ме [LQ; HQ])

Показатель	Начало исследования	Через 6 мес. лечения	p
МК, мкмоль/л	514,7 [496; 551]	270,6 [233; 306]	<0,0001
Креатинин, мкмоль/л	100,2 [93,8; 112]	98,7 [91,2; 108]	0,03
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,7 [62,1; 76,3]	70,4 [64,4; 79,9]	>0,05

Таблица 3. Динамика показателя приверженности пациентов (в %) по данным КОП-25 (Ме [LQ; HQ])

Показатель	Начало исследования	Через 6 мес. лечения	p
Приверженность лекарственной терапии	34,0 [28,4; 39,8]	41,0 [38,8; 45,6]	<0,0001
Приверженность медицинскому сопровождению	35,4 [33,0; 38,0]	43,3 [42,0; 46,7]	<0,0001
Приверженность модификации образа жизни	32,9 [28,2; 35,4]	40,0 [37,8; 44,2]	0,0002
Интегральная приверженность лечению	35,8 [30,3; 36,4]	41,0 [39,1; 44,3]	0,0004

**Рисунок.** Динамика качества жизни на основании опросника SF-36 и ВАШ.

Во всех случаях динамика показателей, кроме ИБ, была статистически значимой ($p < 0,01$)

Данный факт свидетельствует о безопасном применении препарата Фебуксостат-С3 у пациентов с ССЗ. Однако с учетом небольшого временного промежутка наблюдения данный вывод является предварительным и требует подтверждения по результатам более длительного наблюдения. Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования CONFIRMS [23].

Оценка динамики качества жизни на основании опросника SF-36 (один из немаловажных аспектов для пациентов) показала хорошие результаты. Выявлена положительная динамика ($p < 0,01$) практически по всем аспектам опросника SF-36, за исключением интенсивности боли (см. рисунок). Данный факт является закономерным, так как изучаемый препарат не обладает анальгезирующим эффектом. Полученный результат мы считаем наиболее важным, так как для пациента улучшение качества его жизни является приоритетным и говорит об эффективности терапии, в том числе позволяет улучшить его приверженность терапии и тем самым снизить нагрузку на систему здравоохранения.

Одним из ключевых вопросов в ведении пациентов с хроническими заболеваниями является приверженность терапии. Среди наиболее часто выделяемых факторов низкой приверженности выполнению врачебных рекомендаций выделяют низкий уровень достатка, забывчивость, молодой и старческий возраст, мужской пол, курение, недоверие к врачам, неверие в успешность лечения и др. [24]. Анализ приверженности терапии на основании данных опросника КОП-25 выявил положительную динамику. Так, отсутствие эпизодов острого подагрического артрита, стойкое снижение уровня МК, возможность приема препарата при наличии коморбидной патологии способствовали повышению доверия пациентов и непосредственно к медицинскому персоналу, и к проводимой терапии. Причем отмечалась положительная динамика ($p < 0,0005$) по всем аспектам опросника, начиная от приверженности лекарственной терапии и медицинскому сопровождению и заканчивая модификацией образа жизни (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение отечественного препарата Фебуксостат-С3 у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками, согласно обновленным критериям EULAR (2022 г.), при достижении значимого уратснижающего эффекта не сопровождается дополнительными рисками. Этот аспект подтверждается проведенным нами исследованием. Результаты показывают, что современная эффективная доступная уратснижающая терапия препаратом Фебуксостат-С3 позволяет достигать целей лечения в большом проценте случаев без увеличения кардиоваскулярных рисков. ▲

Исследование проведено при поддержке НАО «Северная звезда».

Литература

- Марусенко И.М., Польская И.И. Системное воспаление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы. CardioСоматика. 2018;9(1):40–46. [Marusenko I.M., Polskaya I.I. Systemic inflammation as a risk factor for cardiovascular disease: review of the literature. Cardiosomatics. 2018;9(1):40–46 (in Russ.).]
- Здравоохранение в России: статистический сборник (2021). М.; 2021. [Health care in Russia: statistical compendium (2021). М.; 2021 (in Russ.).]

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

Оценка динамики уровня D-димера и С-реактивного белка у пациентов с остеоартритом, перенесших COVID-19, на фоне терапии парентеральной формой хондроитина сульфата

Д.м.н. Л.В. Васильева¹, Д.м.н. Е.Ф. Евстратова¹, к.м.н. Е.П. Карпухина¹,
Д.м.н. О.А. Шавловская²

¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

²АНО ВО «МУВМ», Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: наиболее частым проявлением постковидного синдрома являются болевые синдромы различной локализации, в том числе со стороны опорно-двигательного аппарата. Постковидным синдромом страдают не менее 10% людей, переболевших COVID-19. При этом у 91% переболевших COVID-19 выявляют повышение уровня D-димера, а у 56,4–81,5% пациентов (в зависимости от тяжести течения заболевания) — повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), что требует своевременного выявления и проведения профилактических мероприятий.

Цель исследования: оценить динамику уровня D-димера и СРБ (в рамках углубленной диспансеризации) у пациентов с остеоартритом (ОА), перенесших COVID-19, на фоне терапии парентеральной формой хондроитина сульфата (ХС).

Материал и методы: в исследование включено 62 пациента с ОА коленного сустава I–II стадии по Kellgren — Lawrence с болевым синдромом (5–6 баллов по ВАШ), перенесших COVID-19 за 3 мес. до включения в исследование. Пациенты 1-й группы (n=32; средний возраст 64,9±3,3 года) получали внутримышечно препарат ХС, курс 25 инъекций, через день. Во 2-й группе (n=30; средний возраст 59,7±5,3 года) пациенты получали топические нестероидные противовоспалительные препараты. Продолжительность наблюдения составила 50 дней.

Результаты исследования: по окончании курса лечения выявлены статистически значимые ($p<0,05$) изменения выраженности болевого синдрома по ВАШ: в 1-й группе положительная динамика показателя «боль в покое» составила 60,4%, «боль при нагрузке» — 62,5%; во 2-й группе — 40% и 42,6% соответственно. Внутри каждой группы отмечено снижение уровня D-димера (в 1-й группе на 69,6%, во 2-й — на 26,6%) и СРБ (в 1-й группе на 52%, во 2-й — на 17,5%).

Заключение: ХС, обладающий симптом-модифицирующим, противовоспалительным действием, может быть рекомендован пациентам с ОА I–II стадии, перенесшим COVID-19 и имеющим повышенный уровень маркеров системного воспаления (D-димер и СРБ).

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, постковидный болевой синдром, остеоартрит, D-димер, С-реактивный белок, хондроитина сульфат.

Для цитирования: Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Карпухина Е.П., Шавловская О.А. Оценка динамики уровня D-димера и С-реактивного белка у пациентов с остеоартритом, перенесших COVID-19, на фоне терапии парентеральной формой хондроитина сульфата. РМЖ. 2022;6:66–70.

ABSTRACT

Assessment of the D-dimer and C-reactive protein levels in patients with osteoarthritis who experienced COVID-19 during therapy with a parenteral form of chondroitin sulfate

L.V. Vasilyeva¹, E.F. Evstratova¹, E.P. Karpukhina¹, O.A. Shavlovskaya²

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh

²International University of Rehabilitation Medicine, Moscow

Background: the most common manifestation of the postcovid syndrome is pain syndromes of various localization, including from the musculoskeletal system. Postcovid syndrome affects at least 10% of people who had COVID-19. At the same time, 91% of COVID-19 patients had an increase in the D-dimer level, and 56.4–81.5% of patients (depending on the disease severity) had an increase in the C-reactive protein (CRP) level. Thus, it requires timely detection and preventive measures.

Aim: to evaluate the dynamics of the D-dimer and CRP levels (as part of an in-depth medical examination) in patients with osteoarthritis (OA) who experienced COVID-19 during therapy with a parenteral form of chondroitin sulfate (CS).

Patients and Methods: the study included 62 patients with Kellgren–Lawrence grade 1–2 of the knee OA with pain syndrome (5–6 points according to VAS) who had suffered COVID-19 for 3 months before inclusion in the study. Group 1 (n=32; mean age 64.9±3.3 years) received CS intramuscularly, a course of 25 injections on alternate days. Group 2 (n=30; mean age 59.7±5.3 years) received topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The period of the follow-up was 50 days.

Results: at the end of the treatment course, statistically significant ($p<0.05$) changes in the pain syndrome severity according to VAS were revealed: in group 1, the positive trend of the indicator "pain at rest" was 60.4%, "pain on activity" — 62.5%; in group 2 — 40% and

42.6%, respectively. Within each group, there was a decrease in the D-dimer level (group 1 — by 69.6%, group 2 — by 26.6%) and CRP level (group 1 — by 52%, group 2 — by 17.5%).

Conclusion: CS, which has a disease-modifying anti-inflammatory effect, can be recommended for patients with grade I–II OA, post-COVID-19, and significantly elevated levels of inflammatory markers (D-dimer and CRP).

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, post-Covid pain syndrome, osteoarthritis, D-dimer, C-reactive protein, chondroitin sulfate.

For citation: Vasilyeva L.V., Evstratova E.F., Karpukhina E.P., Shavlovskaya O.A. Assessment of the D-dimer and C-reactive protein levels in patients with osteoarthritis who experienced COVID-19 during therapy with a parenteral form of chondroitin sulfate. *RMJ*. 2022;6:66–70.

ВВЕДЕНИЕ

Новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) также обозначают по названию возбудителя респираторной вирусной инфекции как SARS-CoV-2-инфекцию. COVID-19 нередко имеет тяжелое течение и сопровождается полиорганным поражением, системным иммунным воспалением, коагулопатией, нейроэндокринными и метаболическими нарушениями. Некробиоз клеток эндотелиальной выстилки сосудов, связанный с цитопатическим действием SARS-CoV-2, фиксацией иммунных комплексов и активацией комплемента, обуславливает развитие васкулита с поражением сосудов различного калибра, гиперпродукцию сосудистого эндотелиального фактора роста, активацию свертывающей системы и тромбоцитов. Подобные патологические состояния сопровождаются локальными тромбозами, тромбоземболиями, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания [1].

По данным разных наблюдений, отмечается, что в постковидном периоде наиболее часто встречаются болевые синдромы различной локализации, в том числе со стороны опорно-двигательного аппарата [2]. В когортном исследовании, включившем 300 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет, на момент госпитализации по поводу COVID-19 о проблемах со стороны опорно-двигательного аппарата сообщили 92,3% пациентов. По результатам опроса, проведенного через 2 нед. и 1 мес. после выписки, жалобы продолжали предъявлять 72,7% и 56,3% опрошенных соответственно [3].

В октябре 2020 г. Национальным институтом здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) в соглашении с Scottish Intercollegiate Guidelines Network и The Royal College of General Practitioners была предложена классификация, в соответствии с которой выделяют [4]: острый COVID-19 (до 4 нед. от начала заболевания); продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 нед.); постковидный синдром (свыше 12 нед., не объясним альтернативным диагнозом, меняется со временем, рецидивирует, затрагивает различные органы и системы).

В Международную классификацию болезней, травм и причин смерти МКБ-10 06.10.2021 были внесены дополнения: «Постковидный синдром возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2 либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом» [5]. Постковидный синдром называют иногда «ковидный хвост». Следует отметить, что проблемы со здоровьем могут возникать даже у тех, у кого болезнь протекала в легкой форме, причем проявляться не сразу, а спустя месяцы после выздоровления и сохраняться на протяжении 6 мес. и дольше [6].

Постковидным синдромом страдают не менее 10% людей, переболевших COVID-19, около 40% из них жалуются на ощущение нехватки воздуха, одышку [7]. Каждый десятый испытывает боли в суставах и мышцах [8], а 2% отмечают онемение в стопах и кистях рук [9]. У пациентов, перенесших COVID-19, нередко диагностируются тромботические осложнения в сосудах сердца и головного мозга, а также почек, печени, выявляются признаки тромбоза на микроциркуляторном уровне [10]. Высказывается предположение, что при COVID-19 в основе поражения многих органов и тканей, в том числе скелетно-мышечных структур, может лежать тромбоз микроциркуляторного русла, маркером которого принято считать D-димер [11]. Данный показатель системы гомеостаза не только является показателем тромбоземболических событий, но и рассматривается как неспецифический маркер воспалительных и инфекционных заболеваний [12, 13]. Для расширенной тромбопрофилактики у пациентов с факторами риска, устойчивым повышением уровня D-димера (более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы) назначают прямые пероральные антикоагулянты и низкомолекулярный гепарин [14].

Необходимость раннего выявления и предупреждения этих осложнений у больных, перенесших COVID-19, потребовала от медицинского сообщества создания комплекса профилактических мер. В результате был утвержден порядок направления граждан на углубленную диспансеризацию [15–17]. Перечень исследований и иных медицинских вмешательств, проводимых в рамках углубленной диспансеризации, включает в себя 2 этапа [16]. Первый этап углубленной диспансеризации проводится в целях выявления у лиц, перенесших COVID-19, признаков развития хронических неинфекционных заболеваний, факторов риска их развития, а также определения медицинских показаний к выполнению дополнительных обследований и осмотров врачами-специалистами для уточнения диагноза заболевания (состояния). Второй этап диспансеризации предусматривает: а) измерение насыщения крови кислородом (сатурация) в покое; б) тест с 6-минутной ходьбой (при исходной сатурации кислорода крови 95% и больше в сочетании с наличием у пациента жалоб на одышку, отеки, которые появились впервые или повысилась их интенсивность); в) проведение спирометрии или спирографии; г) общий (клинический) анализ крови развернутый; д) биохимический анализ крови (включая исследования уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности, С-реактивного белка (СРБ), определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, уровня креатинина); е) определение концентрации D-димера в крови у граждан, перенесших COVID-19 средней и выше степени тяжести; ж) проведение рентгенографии органов грудной клетки (если не вы-

полнялась ранее в течение года); з) прием (осмотр) врачом-терапевтом (участковым терапевтом, врачом общей практики).

Подчеркнем, что данный алгоритм, наряду с обширным перечнем лабораторных и инструментальных методов исследования, предусматривает обязательное количественное определение таких маркеров риска тромбовоспаления и тромбообразования, как D-димер, фибриноген и СРБ. Углубленная диспансеризация должна помочь поликлиническим врачам всех специальностей и, в первую очередь, врачам-ревматологам своевременно выявить так называемые «постковидный суставной синдром» [10] и предупредить тяжелые осложнения COVID-19.

Во временных методических рекомендациях Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 16 (18.08.2022), указано, что пациенты с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) составляют группу риска в отношении заболевания COVID-19 и неблагоприятного течения болезни [18]. Отмечается, что инфицирование SARS-CoV-2 может вызывать активацию воспаления при ИВРЗ и некоторые клинические проявления (в том числе артралгии) могут развиваться в дебюте или при обострении ИВРЗ.

В исследовании [10] повышение уровня D-димера выявлено у 91% переболевших COVID-19 [10]. Также показано, что повышение уровня СРБ >10 мг/л имело место у 56,4% пациентов при легком течении заболевания и у 81,5% — при тяжелом течении процесса [11]. Параллельное повышение содержания D-димера и СРБ подтверждает синергическую роль воспаления и тромбоза в патогенезе заболевания, связанного с инфекцией SARS-CoV-2, и определяет выбор тактики терапии [19].

Цель исследования: оценить динамику уровня D-димера и СРБ (в рамках углубленной диспансеризации) у пациентов с ОА, перенесших COVID-19, на фоне терапии парентеральной формой хондроитина сульфата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое исследование вошли 62 пациента (средний возраст $63,6 \pm 4,4$ года) с ОА коленного сустава I–II стадии Kellgren — Lawrence, установленным в соответствии с клиничко-рентгенологическими критериями, перенесших COVID-19 средней тяжести за 3 мес. до начала обследования. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от получаемой терапии обследуемые пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы ($n=32$; средний возраст $64,9 \pm 3,3$ года) парентерально получали препарат ХС (Хондрогард® раствор для внутримышечного (в/м) введения, 100 мг/мл): первые 3 инъекции — в/м через день в дозе 100 мг/сут; при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции, — в/м через день 200 мг/сут, на курс 25 инъекций. Во 2-ю группу ($n=30$; средний возраст $59,7 \pm 5,3$ года) вошли пациенты, которые получали местную терапию в виде мазей или гелей (НПВП, гепарин натрия + декспантенол + диметилсульфоксид). Назначение ХС в 1-й группе и НПВП во 2-й группе было сделано согласно рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов по лечению больных с последствиями COVID-19 с суставным синдромом

[10]. Длительность заболевания ОА в 1-й группе составила в среднем $7,4 \pm 1,2$ года. До заболевания пациенты 1-й группы эпизодически использовали при болях в суставах НПВП. Длительность заболевания ОА во 2-й группе составила в среднем $8,1 \pm 1,8$ года. В обеих группах обследованных значительное усиление боли в коленных суставах было отмечено через 3 мес. после перенесенного COVID-19.

Перед началом исследования отсутствие РНК SARS-CoV-2 было подтверждено результатами теста, выполненного с использованием тест-систем ФГБУ ГЦНКА «Вектор». Поскольку D-димер является продуктом деградации фибрина, его присутствие может предсказать легочную эмболию и тромбоз глубоких вен, и пациенты с COVID-19 с тромбозом глубоких вен также могут иметь высокие уровни D-димера в кровотоке [20]. С этой целью, для исключения варикозной болезни вен нижних конечностей, было проведено ультразвуковое исследование.

До включения в исследование и через 50 дней активной контролируемой терапии измеряли содержание D-димера, уровень СРБ, оценивали выраженность болевого синдрома в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при нагрузке.

Статистическая обработка показателей проведена в программе Statistica 10. Статистически значимыми межгрупповые различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно группы были сопоставимы ($p > 0,05$) по всем анализируемым показателям. Так, значение по ВАШ «боль в покое» в 1-й группе составило $5,3 \pm 2,6$ балла, во 2-й группе — $5,5 \pm 2,1$ балла, «боль при нагрузке» — $6,4 \pm 2,0$ и $6,1 \pm 1,8$ балла соответственно. Фоновый показатель СРБ в 1-й группе имел значение $25,8 \pm 3,2$ мг/л, во 2-й группе — $24,6 \pm 3,8$ мг/л, D-димер — $800 \pm 30,5$ и $790 \pm 28,5$ нг/мл соответственно. Кроме того, пациенты обеих групп характеризовались выраженным повышением СОЭ — до $35,8 \pm 1,2$ и $33,4 \pm 1,2$ мм/ч в 1-й и 2-й группе соответственно.

Нормальной концентрацией СРБ принято считать значение <5 мг/л. Повышенные уровни сыывороточного СРБ, маркера системного воспаления, связаны с тяжелым течением бактериальных или вирусных инфекций. Так, превышение концентрации СРБ до 40 раз относительно нормы до 108–164 мг/л регистрировали в острейший период COVID-19 [19]. Полученные в настоящем исследовании результаты у пациентов, перенесших COVID-19, можно рассматривать как признак системной воспалительной реакции на инфекцию SARS-CoV-2 в постковидном периоде. В норме показатель уровня D-димера не должен превышать 243 нг/мл. Согласно данным [19] острейший период COVID-19 сопровождался повышением концентрации D-димера до 384–963 нг/мл.

В нашей работе по окончании курса терапии (на 50-й день) ХС в 1-й группе зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) изменение всех анализируемых параметров. Так, оценка по ВАШ «боль в покое» снизилась до $2,1 \pm 0,8$ балла, что составило 60,4%, «боль при нагрузке» — до $2,4 \pm 1,1$ балла (-62,5%). Во 2-й группе динамика соответствующих показателей составила -40% и -42,6% — снижение до $3,3 \pm 1,6$ и $3,5 \pm 1,3$ балла.

Внутри каждой группы концентрация СРБ снизилась, однако во 2-й группе эти изменения не достигли статистической значимости: в 1-й группе к окончанию курса лечения

ХОНДРОГАРД®

АКТИВНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСТЕОХОНДРОЗА И ОСТЕОАРТРИТА



БРЕНД № 1
среди инъекционных
препаратов
Хондроитина сульфата²

СПОСОБСТВУЕТ:

УМЕНЬШЕНИЮ
БОЛИ¹

СОХРАНЕНИЮ
ХРЯЦА¹

УЛУЧШЕНИЮ
ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ¹

**ХС* включен
в клинические
рекомендации
МЗ РФ 2020^{4,5}, 2021^{6,7}**



ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ)

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

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

- ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА^{3,4,5,6,7}
- УДОБНАЯ УПАКОВКА № 25 НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Хондрогард®, РУ ЛП-Н (000042)-(РГ-РУ) от 19.03.2020.
2. Согласно данным баз ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», по итогам 2020 года бренд Хондрогард® является лидером по объему продаж в упаковках и в рублях в оптовых ценах среди лекарственных препаратов группы М01АХ25 «Хондроитина сульфат» (классификация АТХ) в лекарственных формах для парентерального введения. Источник: данные ООО «АЙКЬЮВИА Солюшнс», полученные из баз данных: «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ», «Бюджетный аудит (искл. ДЛО и РЛО) в РФ», «ДЛО (ОНЛС/ВЗН) в РФ» и «Региональная льгота в РФ», февраль 2021 года.
3. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 388–399. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farpharmakoekonomika.2020.066>.
4. Уровень убедительности рекомендации А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020. – 122 с. URL: rosminzdrav.ru/#/recomend/616.
5. Уровень убедительности рекомендации А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Падения у пациентов пожилого и старческого возраста», – 2020. – 80 с. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/600>.
6. Уровень убедительности рекомендаций В [уровень достоверности доказательств 2]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Гонартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1
7. Уровень убедительности рекомендаций А [уровень достоверности доказательств 1]. Клинические рекомендации МЗ РФ «Коксартроз», https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

*ХС-хондроитина сульфат



уровень СРБ составил $12,4 \pm 4,5$ мг/л (-52%), во 2-й группе — $20,3 \pm 3,1$ мг/л (-17,5%). Для показателя D-димера была характерна аналогичная динамика. В 1-й группе показатель снизился до $243 \pm 12,5$ нг/мл, динамика составила 69,6%, во 2-й группе — до $580 \pm 36,4$ нг/мл, динамика составила 26,6%.

На фоне проводимой терапии пациенты обеих групп (в большей степени 1-й группы) наряду с уменьшением выраженности боли и скованности в суставах отметили улучшение функциональной активности (ходьба по лестнице вверх/вниз, по неровной поверхности и др.).

ОБСУЖДЕНИЕ

Примером эффективности терапии ХС у пациентов с суставным синдромом после перенесенного COVID-19 могут послужить данные исследования с участием 82 пациентов в возрасте 57–63 лет с ранним ОА коленных суставов в условиях long-COVID [21, 22]. Результатом комбинированного лечения цеlexоксиком и парентеральной формой ХС через 50 дней от начала терапии стало клиническое улучшение (снижение выраженности боли, улучшение функционального состояния), сопровождавшееся статистически значимым снижением у 83% пациентов уровня СРБ, прокоагуляционных факторов (D-димера и фибриногена), а также экспрессии эотаксина 1, фактора стволовых клеток, хемокина Т-клеточного ответа, интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 6, 7, 8, 12, 15, монокина, индуцируемого интерфероном γ , фактора роста гепатоцитов, индуцируемого интерфероном γ белка 10 при существенном увеличении уровня в крови фактора роста нервных волокон β , антагониста рецептора ИЛ-1. В группе пациентов, не получавших ХС, уменьшение продукции этих белков в крови констатировали в 55% наблюдений.

Хондроитина сульфат обладает симптом-модифицирующим действием, антирезорбтивной активностью, противовоспалительным и антивозрастным (замедляет инволюционные процессы в хрящевой ткани) эффектами [23]. Помимо прямого влияния на выраженность болевого синдрома, ХС оказывает модулирующее влияние на системное воспаление. ХС фармацевтического качества, назначаемый по зарегистрированным в инструкции показаниям, представлен в России препаратом Хондрогард® [24], имеющим надежную доказательную базу [25]. Основной эффект ХС заключается в ремоделировании хрящевой ткани, участии в пролиферации, миграции и дифференциации клеток, подавлении апоптоза, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов за счет увеличения синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликанов, подавления синтеза простагландина E2 и ИЛ-1, -6, экспрессии цитокинов и транскрипционного фактора NF- κ B, циклооксигеназы 2. Отличительными особенностями парентерального фармацевтического ХС являются изученная фармакокинетика и быстрота начала действия на хрящ; согласно инструкции по медицинскому применению препарата Хондрогард® ХС уже через 15 мин после в/м введения обнаруживается в синовиальной жидкости [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в результате диспансерного обследования пациентов с ОА I–II стадии, перенесших COVID-19, данные демонстрируют значимое увеличение показателей D-димера, СРБ и выраженности боли по ВАШ после перенесенной

коронавирусной инфекции. Применение ХС в парентеральной форме у пациентов с ОА коленного сустава I–II стадии, клинические проявления которого усилились после перенесенного COVID-19, способствовало уменьшению выраженности болевого синдрома и скованности в коленном суставе, а также улучшению функциональной активности (ходьба по лестнице вверх/вниз, по неровной поверхности и др.). Назначение парентеральной формы ХС позволяет эффективно нивелировать проявления постковидного суставного синдрома, способствуя уменьшению боли в суставах и нормализации уровня D-димера и СРБ. ▲

Литература

1. Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):255–262. [Karateev A.E., Amirdzhanova V.N., Nasonov E.L. et al. "Post-COVID syndrome": The focus is on musculoskeletal pain. Rheumatology Science and Practice. 2021;59(3):255–262 (in Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-255-262.
2. Шавловская О.А., Бокова И.А., Шавловский Н.И. Постковидный болевой синдром: обзор международных наблюдений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):91–97. [Shavlovskaya O.A., Bokova I.A., Shavlovskiy N.I. Post-COVID pain syndrome: a review of international observations. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2022;14(2):91–97 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-91-97.
3. Karaarslan F., Guneri F.D., Kardes S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. Rheumatol Int. 2021;41:1263–1271. DOI: 10.1007/s00296-021-04882-8.
4. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188]. Published date: 18 December 2020; Last updated: 11 November 2021 (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (access date: 08.24.2022).
5. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. (access date: 08.24.2022).
6. Малкова А.А., Уракова А.А., Теркулова А.А. Ковидный хвост. StudNet. 2021;4(5):139. [Malkova A.A., Urakova A.V., Terkulova A.A. Covid tail. StudNet. 2021;4(5):139 (in Russ.)].
7. Каратеев А.Е., Лила А.М., Алексеева Л.И. Хроническая скелетно-мышечная боль, ассоциированная с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2. Доктор.Ру. 2021;20(7):7–11. [Karateev A.E., Lila A.M., Alekseeva L.I. Chronic Musculoskeletal Pain Associated with a Previous SARS-CoV-2 Infection. Doctor.Ru. 2021;20(7):7–11 (in Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-7-11.
8. Гуляев П.В., Реснянская С.В., Островская И.В. Выявление постковидного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2022;2:107–128. [Gulyaev P.V., Resnyanskaya S.V., Ostrovskaya I.V. Detection of post-coronavirus syndrome in patients who have had a new coronavirus infection. Current problems of health care and medical statistics. 2022;2:107–128 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128.
9. Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020;323(16):1612–1614. DOI: 10.1001/jama.2020.4326.
10. Методические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по лечению больных с последствиями COVID-19 «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утверждены на XVI Национальном конгрессе терапевтов 18.11.2021). М.; 2021. [Guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RSMST) for the treatment of patients with the consequences of COVID-19 "Peculiarities of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures" (approved at the XVI National Congress of Therapists on November 18, 2021). М.; 2021 (in Russ.)].
11. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Consilium Medicum. 2020;22(11):51–55. [Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Changes in markers of hematological, biochemical and coagulological blood tests with coronavirus COVID-19 infections. Consilium Medicum. 2020;22(11):51–55 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200369.
12. Соловьева И.В. D-димер: клиническое значение для пожилых пациентов. Лабораторная служба. 2017;6(1):14–22. [Solovieva I.V. D-dimer: clinical significance for elderly patients. Laboratory service. 2017;6(1):14–22 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/labs20176114-22.
13. Sharp A.L., Vinson D.R., Alamshaw F. et al. An age adjusted D-dimer threshold for emergency department patients with suspected pulmonary embolus: accuracy and clinical implications. Ann Emerg Med. 2016;67(2):249–257. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2015.07.026.
14. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27(4):601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.

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

Остеонекроз головки бедренной кости, индуцированный новой коронавирусной инфекцией

К.м.н. И.Б. Башкова^{1,2}, профессор И.В. Мадянов^{1,3}, А.С. Михайлов²

¹ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

²ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России, Чебоксары

³ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, Чебоксары

РЕЗЮМЕ

Остеонекроз (ОН) — тяжелое инвалидизирующее заболевание, часто развивающееся у лиц молодого трудоспособного возраста и связанное с гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани, как правило, спровоцированной нарушением локального кровоснабжения. ОН чаще всего развивается в головке бедренной кости. К числу факторов, способных спровоцировать развитие ОН головки бедренной кости, принято относить травматическое повреждение тазобедренного сустава, оперативные вмешательства на нем, дисплазию тазобедренных суставов, иммуновоспалительные ревматические заболевания, различные коагулопатии, гиперлипидемии, генетические аномалии, хронические заболевания печени, лечение глюкокортикоидами (ГК), проведение лучевой и полихимиотерапии, злоупотребление алкоголем и ряд других. Согласно данным литературы среди патогенетических факторов, связанных с COVID-19 и обуславливающих костную деструкцию, указывается коагулопатия, эндотелиальная дисфункция и эндотелииты, гиперпродукция цитокинов, активация системы комплемента, тромботическая микроангиопатия, гипоксия и ряд других механизмов, включая непосредственное повреждающее действие вируса на трабекулярную и кортикальную костную ткань. В статье приводится собственное клиническое наблюдение, описывающее случай развития ОН после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Таким образом, все лица, перенесшие COVID-19, независимо от степени тяжести коронавирусной инфекции и применения или отсутствия использования ГК, должны рассматриваться как уязвимые по развитию ОН и должны быть включены в группу риска по этому осложнению.

Ключевые слова: асептический некроз кости, остеонекроз, коронавирусная инфекция, COVID-19, отдаленные последствия COVID-19.

Для цитирования: Башкова И.Б., Мадянов И.В., Михайлов А.С. Остеонекроз головки бедренной кости, индуцированный новой коронавирусной инфекцией. РМЖ. 2022;6:71–74.

ABSTRACT

Osteonecrosis of the femoral head induced by a new coronavirus infection

I.B. Bashkova^{1,2}, I.V. Madyanov^{1,3}, A.S. Mikhailov²

¹Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary

²Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Cheboksary

³Chuvash Republic Postgraduate Doctors' Training Institute, Cheboksary

Osteonecrosis (ON) is a severe disabling disease that commonly develops in persons of young working age and is associated with the death of bone cells in a certain area of bone tissue, usually provoked by a local circulation disorder. ON commonly develops in the femoral head. The following customary factors that can provoke the ON progression of the femoral head include: traumatic hip injury, surgical interventions on the hip, hip dysplasia, immune inflammatory rheumatic diseases, various coagulopathies, hyperlipidemia, genetic abnormalities, chronic liver diseases, treatment with glucocorticoids (GC), radiation and polychemotherapy, alcohol abuse and etc. According to the literature, there are the following pathogenetic factors associated with COVID-19 and causing bone destruction: coagulopathy, endothelial dysfunction and endotheliitis, cytokine hyperproduction, activation of the complement system, thrombotic microangiopathy, hypoxia and a number of other mechanisms, including the direct viral damaging effect on the trabecular and cortical bone tissue. The article presents the own clinical case describing the development of ON after a new coronavirus infection. Thus, all persons who have undergone COVID-19, regardless of the severity and the GC use / absence of use, should be considered as vulnerable to the ON progression and be included in the risk group for this complication.

Keywords: avascular necrosis, osteonecrosis, coronavirus infection, COVID-19, long-term effects of COVID-19.

For citation: Bashkova I.B., Madyanov I.V., Mikhailov A.S. Osteonecrosis of the femoral head induced by a new coronavirus infection. RMJ. 2022;6:71–74.

ВВЕДЕНИЕ

Остеонекроз (ОН) (син.: асептический некроз кости) — тяжелое инвалидизирующее заболевание, часто развивающееся у лиц молодого трудоспособного возраста (средний возраст составляет 33–45 лет) и связанное с гибелью костных клеток в определенном участке костной ткани,

как правило, спровоцированной нарушением локального кровоснабжения [1]. ОН чаще всего развивается в головке бедренной кости, на втором месте по частоте поражения указываются мыщелки бедренной и большеберцовой костей, на третьем — головка плечевой кости, таранная кость и др. Принято выделять идиопатический (первичный)

и вторичный ОН. Последний связан с конкретными причинными факторами и встречается чаще, чем первичный ОН. Факторами риска развития вторичного ОН головки бедренной кости принято, к примеру, считать: травматическое повреждение тазобедренного сустава, оперативные вмешательства на нем, дисплазию тазобедренных суставов, иммуновоспалительные ревматические заболевания, различные коагулопатии, гиперлипидемии, генетические аномалии, хронические заболевания печени, лечение глюкокортикоидами (ГК), проведение лучевой и полихимиотерапии, злоупотребление алкоголем и ряд других [2, 3].

Представляем вашему вниманию клиническое наблюдение, предполагающее в качестве возможного причинного фактора развития ОН новую коронавирусную инфекцию COVID-19, известную многообразием своих клинических проявлений и осложнений.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 41 год, офицер внутренних войск, обратился на консультацию к врачу-ревматологу ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России г. Чебоксары в начале ноября 2022 г. с жалобами на ноющие боли в области тазобедренных суставов (больше слева), возникающие при активных и пассивных движениях, осевой нагрузке, в ночное время при поворотах туловища в кровати, боли в мышцах бедер, затруднения при ходьбе, снижение качества жизни.

Пациент без отягощенного соматического и семейного анамнеза. В середине мая 2021 г. перенес COVID-19, заболевание манифестировало с повышения температуры тела до 38,8 °С, появления сухого кашля, тяжести в грудной клетке, нарастающей общей слабости. К участковому врачу-терапевту обратился спустя 3 дня, проведенное лабораторное обследование с использованием теста на определение РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки выявило наличие соответствующего антигена. Пациенту были назначены умифеновир, интраназальная форма интерферона α , парацетамол. В связи с отсутствием улучшения состояния через 10 дней после клинической манифестации вирусной инфекции выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной полости, по результатам которой выявлены КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии с минимальным поражением легких (8%). Проведено лабораторное исследование: уровень лейкоцитов в гемограмме составил $7,1 \times 10^9$ /л, лимфоциты $2,0 \times 10^9$ /л, сдвига лейкоформулы не выявлено, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 5 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 2 мг/л, зафиксирована незначительная гиперфибриногенемия (4,3 г/л) и повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов до верхней границы референсного интервала (4,0 мг%).

Ввиду легкой формы COVID-19 (сатурация кислорода 99%, частота дыхательных движений 18 в минуту, КТ-1) в госпитализации пациенту было отказано, рекомендовано продолжение лечения в амбулаторных условиях. Пациенту были назначены дополнительно дабигатрана этексилат, дексаметазон и ацетилцистеин, от применения которых он воздержался, ограничившись по совету знакомых врачей приемом клопидогрела и амброксола. Проведенная в динамике через 7 дней КТ органов грудной полости уже не выявила признаков вирусной пневмонии.

Через 6 мес. (ноябрь 2021 г.) после манифестации COVID-19 пациент впервые отметил появление неинтенсивных болей в ягодичной и паховой области слева, в связи

с чем обратился на консультацию к врачу-хирургу по месту жительства. Проведение ультразвуковой доплерографии артерий и вен нижних конечностей не выявило какой-либо сосудистой патологии. Рекомендованная врачом-хирургом магнитно-резонансная томография (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника показала лишь наличие небольших протрузий межпозвоночных дисков L3–L4 и L4–L5 поясничных позвонков. На фоне приема нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) в сочетании с витаминами группы В болевой синдром купирован. Однако в дальнейшем при ходьбе пациент стал отмечать дискомфорт в области левого тазобедренного сустава. В течение нескольких месяцев выраженность болей постепенно нарастала, боль иррадиировала в левую ягодичную область, временами — в область коленного сустава, пациент стал отмечать затруднения при ходьбе (март 2022 г.). В июне 2022 г. присоединились боли в правом тазобедренном суставе. С сентября 2022 г. ходит с опорой на трость.

Из-за выраженного болевого синдрома пациент обратился к врачу-терапевту, который, принимая во внимание молодой возраст пациента, длительные боли в области нижней части спины и тазобедренных суставов, ограничение трудоспособности, рекомендовал проведение дополнительного лабораторно-инструментального обследования на предмет исключения дебюта анкилозирующего спондилита с последующей консультацией врача-ревматолога.

По данным объективного осмотра: пациент повышенного питания, индекс массы тела 26,3 кг/м². Передвигается при помощи дополнительной опоры на трость, хромота на левую ногу. Визуально область тазобедренных суставов не изменена. Гипотрофии ягодичных мышц, мышц бедра не обнаружено. Пальпаторно определяется болезненность в паховой области в проекции головки левой бедренной кости. Выраженное болезненное ограничение ротационных движений левого бедра, его отведения, в меньшей степени — с правой стороны. Периферическая пульсация сохранена, чувствительность не нарушена. Болезненность при пальпации и ограничении движений в области периферических суставов не выявлены. Симптом поперечного бокового сжатия кистей и стоп отрицательный с обеих сторон. Позвоночные пробы, используемые для выявления ограничения объема движений в различных отделах позвоночника, отрицательные. Болезненность в местах прикрепления сухожилий и связок к костным выступам не обнаружена.

По результатам лабораторного обследования: СОЭ 5 мм/ч, СРБ 1,25 мг/л (0–5 мг/л; здесь и далее указаны референсные значения). Уровень глюкозы в венозной крови натощак — 6,6 ммоль/л, через 2 ч после стандартной (75 г) глюкозной нагрузки — 7,9 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин 5,8% (предиабет: нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе). Кальций общий 2,5 ммоль/л (2,15–2,57 ммоль/л), фосфор 1,2 ммоль/л (0,9–1,9 ммоль/л), щелочная фосфатаза 207 Ед/л (0–258 Ед/л), креатинин 96 мкмоль/л (96–115 мкмоль/л), расчетная скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) 98 мл/мин. Концентрация общего 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови составила 16,3 нг/мл (дефицит витамина D), уровень паратгормона 29,3 пг/мл (15–65 пг/мл). Липидограмма: общий холестерин 6,48 ммоль/л (<5,2 ммоль/л), триглицериды 1,74 ммоль/л (<2,24 ммоль/л), холесте-

рин липопротеинов низкой плотности 4,17 ммоль/л (<4,9 ммоль/л), холестерин липопротеинов очень низкой плотности 0,79 ммоль/л (<0,9 ммоль/л), холестерин липопротеинов высокой плотности 1,46 ммоль/л (0,77–1,68 ммоль/л), индекс атерогенности 3,4 (<3,5). Ревматоидный фактор 11,3 Ед/мл (0–14 Ед/мл), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду 0,5 Ед/мл (0–5 Ед/мл). Аллель 27 локуса В главного комплекса гистосовместимости (HLA-B27) не обнаружена.

Ультразвуковое исследование коленных суставов не выявило признаков синовита.

На рентгенограмме костей таза с захватом тазобедренных суставов отмечается неравномерное сужение суставной щели левого тазобедренного сустава, кистовидные просветления в головке левой бедренной кости, заострение крыши вертлужной впадины слева и краев головки левой бедренной кости, контуры головок обеих бедренных костей ровные, четкие (рис. 1). Рентгенологические признаки поражения крестцово-подвздошных сочленений не обнаружены.

При проведении МРТ крестцово-подвздошных сочленений и тазобедренных суставов (октябрь 2022 г.) выявлены признаки двустороннего некроза головок бедренных костей: слева — IIIa (ранняя) стадия по классификации ACRO (*Association Research Circulation Osseous*), справа — II стадия, синовит тазобедренных суставов (рис. 2). Суставные щели крестцово-подвздошных сочленений равномерные на всем протяжении, суставные поверхности ровные, четкие, признаков асептического воспаления (остеит) в зоне визуализации крестцово-подвздошных сочленений не обнаружено.

Таким образом, на основании клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных выставлен диагноз: «Асептический некроз (ОН) головок бедренных костей, дефицит витамина D, дислипидемия, предиабет (сочетание нарушения гликемии натощак с нарушенной толерантностью к глюкозе)».

В данном случае у пациента без отягощенного соматического и семейного анамнеза, в отсутствие приема ГК и других известных провоцирующих факторов, наиболее вероятной причиной для развития ОН нам представляется перенесенная новая коронавирусная инфекция.

Пациент был отправлен на консультацию к травматологу-ортопеду, который в свою очередь подтвердил диагноз



Рис. 1. Рентгенограмма костей таза с захватом тазобедренных суставов в прямой проекции, выполненная спустя 17 мес. после COVID-19

ОН головок бедренных костей. Больному рекомендована ходьба на костылях с разгрузкой левого тазобедренного сустава на срок не менее 3 мес. Для уменьшения интенсивности болевого синдрома назначены НПВП, в частности эторикоксиб 90 мг/сут. С учетом выявленного дефицита витамина D пациенту назначен колекальциферол в суммарной курсовой дозе 400 000 МЕ с продолжительностью приема препарата на протяжении 8 нед. (7000 МЕ/сут) под контролем содержания 25(OH)D в крови через 3 мес. — с целью последующей коррекции дозы для достижения его уровня не менее 40 нг/мл. Также к приему рекомендован оссеин-гидроксипатитный комплекс в дозе 2 таблетки в сутки. С целью ангиопротективного и антиагрегантного действия, для улучшения коллатерального кровоснабжения и микроциркуляции, профилактики артериальных тромбозов назначен дипиридамол в дозе 75 мг/сут в течение 3 нед. Для нормализации уровня холестерина пациенту рекомендован прием розувастатина в дозе 10 мг/сут. На начало декабря 2022 г. запланировано проведение хирургического лечения в условиях ФЦТОЭ г. Чебоксары — внутрикостное введение стромально-васкулярной фракции костного моз-

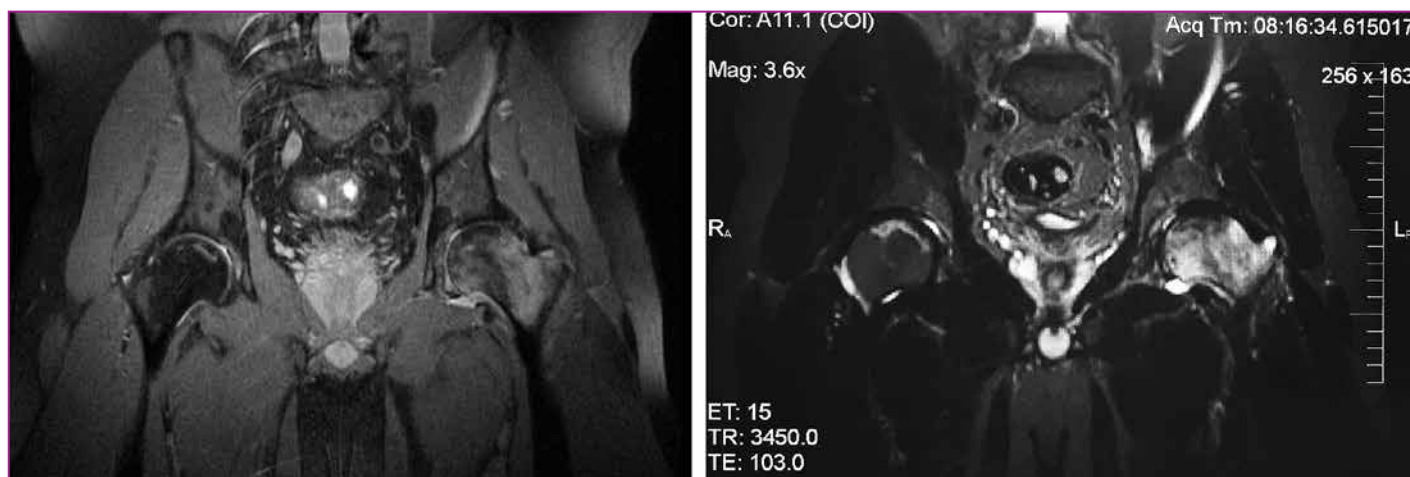


Рис. 2. МРТ-снимки (фронтальная проекция), демонстрирующие двусторонний ОН головок бедренных костей, более выраженный слева, синовит тазобедренных суставов

га, пластика костных дефектов головки левой бедренной кости ортобиологическим материалом. По мнению травматологов-ортопедов, проведение органосохраняющего оперативного вмешательства позволит быстро купировать болевой синдром, восстановить функцию сустава, вернуть пациенту трудоспособность и на неопределенный срок отложить эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе [4–8] имеются описания клинических случаев развития ОН костей после COVID-19, но в подавляющем числе из них нельзя исключить в качестве причинного фактора ОН использование ГК в больших дозах, включенных в схемы лечения основного заболевания и его осложнений.

Так, S. Agarwala et al. [4] наблюдали 3 мужчин в возрасте 36–39 лет с ОН головок бедренных костей, развившимся через 45–67 дней после COVID-19, в терапии которого были использованы ГК (суммарная доза преднизолона колебалась от 400 до 1250 мг, в среднем составив 758 мг на курс лечения). F. Alkindi et al. [5] приводят описание клинического наблюдения мужчины 29 лет с мультифокальным ОН костей, развитие которого наблюдалось спустя 6 мес. после COVID-19, леченного в острой фазе ГК (в дозе 50 мг/сут в пересчете на преднизолон), тоцилизумабом и гидроксихлорохином. В исследовании P. Dhanasekararaja et al. [6] представлена серия наблюдений за 22 пациентами (20 мужчин в возрасте от 27 до 59 лет (средний возраст 35,9 года) и 2 женщины 62 и 74 лет) с ОН головок бедренных костей (у 17 пациентов ОН носил двусторонний характер). Асептический некроз костей развился в среднем через 7,5 мес. после заражения коронавирусом (в диапазоне от 3 до 11 мес.). Средняя кумулятивная доза в преднизолоновом эквиваленте составила 811 мг (варьировала от 200 до 2100 мг), а средняя продолжительность приема ГК была 2,8 нед.

Развитие ОН при использовании ГК в терапии COVID-19 описано и отечественными авторами [7, 8]. Т.В. Бекетова и соавт. [7] приводят описание 3 женщин в возрасте 49–65 лет с мультифокальным ОН, развившимся через 4–9 мес. после COVID-19 при двустороннем поражении легких (в 2 случаях — 4-я степень тяжести по КТ), во всех случаях применялись ГК. Серию клинических наблюдений представили М.А. Панин и соавт. [8]. Они наблюдали 4 пациентов (2 мужчин и 2 женщин) в возрасте от 30 до 42 лет с ОН головок бедренных костей после COVID-19 с двусторонним поражением легких от 25% до 80%. В 3 случаях пациенты получали ГК, кумулятивная доза в преднизолоновом эквиваленте составила 533, 746 и 4000 мг. ОН развился через 120, 75 и 80 дней соответственно от начала COVID-19. И только в одном наблюдении (женщина 30 лет) в терапии COVID-19 (КТ-1) не использовались ГК, тем не менее двусторонний ОН головок бедренных костей развился спустя 180 дней от начала новой коронавирусной инфекции. Развитие ОН в отсутствие стероидной терапии авторы объяснили генетической предрасположенностью к сосудистым расстройствам.

Метаанализ, проведенный W. Li et al. [9], показал, что частота асептических некрозов костей у пациентов с COVID-19, получавших лечение ГК в высоких дозах, составила 40%.

Особенность клинического наблюдения, приведенного нами, заключается в том, что ОН развился после COVID-19, в лечении которого ГК не использовались. Нельзя при этом

не заметить, что ОН возник у относительно здорового мужчины 41 года без отягощенного соматического, семейного анамнеза и наличия «традиционных» для асептического некроза головок бедренных костей провоцирующих факторов. Имеющиеся у нашего пациента дефицит витамина D и дислипидемия вряд ли могли сыграть решающую роль в развитии ОН, они, скорее, являлись предрасполагающими факторами, а доминирующее значение в индукции асептического некроза головок бедренных костей, очевидно, принадлежало новой коронавирусной инфекции, известной своим многоплановым неблагоприятным влиянием на костные структуры [10–13]. Среди патогенетических факторов, связанных с COVID-19 и обуславливающих костную деструкцию, в частности, рассматривают коагулопатию, эндотелиальную дисфункцию и эндотелииты, гиперпродукцию цитокинов, активацию системы комплемента, тромботическую микроангиопатию, тканевую гипоксию и др. [14–16]. Существует также мнение, что ангиотензинпревращающий фермент 2, являющийся рецептором и точкой входа в клетку SARS-CoV-2, экспрессируется в кортикальных и трабекулярных костях, что может обуславливать непосредственное повреждение костной ткани за счет механизмов активации вируса [17].

Учитывая наше наблюдение, есть основания считать, что при COVID-19, при лечении которого не использовались ГК, развитие ОН может возникать через относительно длительный промежуток времени (в нашем случае через 6 мес.) после перенесенной инфекции, что согласуется с результатами наблюдения отдельных авторов [8, 18]. При этом важно обратить внимание на то, что течение COVID-19, спровоцировавшее развитие ОН, может характеризоваться, как у нашего больного, легким течением.

С учетом вышеизложенного можно заключить, что все лица, перенесшие COVID-19, независимо от его тяжести и с учетом приема или отсутствия применения ГК, должны рассматриваться как уязвимые по развитию ОН и должны быть включены в группу риска по этому осложнению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай развития ОН головок бедренных костей у относительно здорового мужчины в возрасте 41 года спустя 6 мес. после перенесенного в легкой форме COVID-19 предполагает его значимость в индукции асептического некроза костей, независимо от тяжести COVID-19 и применения ГК в ходе комплексного его лечения. В этой связи в клинической практике при курации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, надо исходить из того, что эти лица потенциально уязвимы по развитию асептического некроза костей в течение относительно длительного (возможно, 6–12–24 мес.) времени, что диктует проведение среди них соответствующих превентивных мероприятий. Показано наблюдение за пациентом при появлении необъяснимых артралгий, а в случае подозрения на ОН — выполнение МРТ пораженных суставов.

Литература

1. Торгашин А.Н., Родионова С.С., Шумский А.А. и др. Лечение асептического некроза головки бедренной кости. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):637–645. [Torgashin A.N., Rodionova S.S., Shumsky A.A. et al. Treatment of aseptic necrosis of the femoral head. Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice. 2020;58(6):637–645 (in Russ.)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-637-645.

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

Синдром Гудпасчера (клиническое наблюдение)

И.М. Патрикеева¹, к.м.н. Ю.А. Лушпаева², к.м.н. А.Ю. Евенко¹,
Т.Ю. Малышева¹, А.Г. Биченова³

¹ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», Тюмень

²ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень

³ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», Тюмень

РЕЗЮМЕ

Синдром Гудпасчера (СГ) — заболевание, ассоциированное с образованием антител к базальной мембране клубочков (БМК). Оно относится к редким иммунокомплексным органоспецифическим системным васкулитам. Представлено собственное клиническое наблюдение СГ у пациентки 23 лет. Болезнь манифестировала с картины фульминантного гломерулонефрита и быстронарастающей азотемии, с последующим вовлечением в патологический процесс легких в виде геморрагического альвеолита и легочного кровотечения. Лабораторным подтверждением болезни послужили высокие титры специфических антител к БМК (анти-БМК антитела). Особенностью описанного клинического наблюдения является молниеносное течение СГ, несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии в комбинации с плазмаферезом, развитие у пациентки геморрагического инсульта, комы и наступление летального исхода. Морфологический анализ секционного материала показал пролиферативный нефрит с очень высоким процентом клубочков с полулуниями и васкулит сосудов легких. Авторы акцентируют внимание на острой потребности в пересмотре и адаптации к рутинной клинической практике междисциплинарных алгоритмов ведения больных с СГ, с устранением терминологических разногласий и определением порога вмешательства врача первичного звена и врача-специалиста (нефролога, пульмонолога, ревматолога).

Ключевые слова: синдром Гудпасчера, заболевание, ассоциированное с антителами к базальной мембране клубочков, анти-БМК болезнь, анти-БМК антитела, гломерулонефрит с полулуниями, геморрагический альвеолит, плазмаферез.

Для цитирования: Патрикеева И.М., Лушпаева Ю.А., Евенко А.Ю. и др. Синдром Гудпасчера (клиническое наблюдение). РМЖ. 2022;6:75–79.

ABSTRACT

Goodpasture syndrome. Clinical case

I.M. Patrikeeva¹, Yu.A. Lushpaeva², A.Yu. Evenko¹, T.Yu. Malysheva¹, A.G. Bichenova³

¹Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen

²Tumen State Medical University, Tyumen

³Multiprofile Clinical Medical Center "Meditsinskii Gorod", Tyumen

Goodpasture syndrome is a disease associated with the formation of anti-glomerular basement membrane antibodies. It belongs to the rare immune complex organ-specific systemic vasculitis. The article presents the clinical case of Goodpasture syndrome in a 23-year-old female patient. The disease manifested with a clinical picture of fulminant course of glomerulonephritis and rapidly progressive azotemia, followed by the pathological process in the lungs in the form of hemorrhagic alveolitis and pulmonary hemorrhage. Laboratory confirmation of the disease was high titers of specific anti-glomerular basement membrane antibodies (anti-GBM antibodies). The point of the described clinical case is the fulminant course of Goodpasture syndrome, despite the conducted immunosuppressive therapy in combination with plasmapheresis, the development of hemorrhagic stroke, coma and the fatal outcome of the patient. Morphological analysis of the autopsy material showed proliferative nephritis with a very high percentage of crescentic glomeruli and pulmonary vasculitis. The authors focus on the urgent need for revision and adaptation to routine clinical practice of interdisciplinary algorithms for the patient management with Goodpasture syndrome, for the elimination of terminological differences and the determination of the intervention threshold of a primary care physician and a specialist (nephrologist, pulmonologist, rheumatologist).

Keywords: Goodpasture syndrome, anti-glomerular basement membrane antibodies disease, anti-GBM disease, anti-GBM antibodies, crescentic glomerulonephritis, hemorrhagic alveolitis, plasmapheresis.

For citation: Patrikeeva I.M., Lushpaeva Yu.A., Evenko A.Yu. et al. Goodpasture syndrome. Clinical case. RMJ. 2022;6:75–79.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Гудпасчера (СГ), или заболевание, ассоциированное с антителами к базальной мембране клубочков (анти-БМК антитела), согласно современной классификации, относится к редким иммунокомплексным органоспецифическим системным васкулитам [1]. Заболеваемость СГ максимальна в возрасте от 18 до 30 и от 50 до 65 лет. Мужчины заболевают приблизительно в 6–8 раз чаще [2].

Считается, что патогенез СГ связан с циркулирующими антителами преимущественно классов IgG1 и IgG3 к терми-

нальному фрагменту α_3 -цепи, реже к α_4 - и α_5 -цепям, молекулы коллагена IV типа ($\alpha 3(\text{IV})\text{NC1}$) базальной мембраны почечных клубочков (анти-БМК антитела) и альвеол [1, 3, 4]. Наличие этих антител вызывает быстро прогрессирующий гломерулонефрит и геморрагический альвеолит, при этом механизм выработки анти-БМК антител до конца не изучен.

У 80–90% пациентов проявлением СГ является развитие быстро прогрессирующей почечной недостаточности. К моменту установления диагноза до 50% пациентов

нуждаются в проведении заместительной почечной терапии, а уровень смертности составляет примерно 25% через 1 год после постановки диагноза [5, 6]. У 40–60% пациентов поражение почек сочетается с патологией легких в виде диффузного альвеолярного кровотечения, которое может развиваться внезапно и привести к смерти пациента в течение нескольких часов [7].

Синдром Гудпасчера в медицинской литературе описывают в виде отдельных клинических наблюдений [8, 9], а лечение данного заболевания, включающее плазмаферез и иммунодепрессанты, эффективно только на ранней стадии болезни, что определяет необходимость повышения осведомленности различных специалистов об этой редкой патологии.

Представлено собственное клиническое наблюдение СГ у молодой женщины — с развитием фульминантного гломерулонефрита и острой почечной недостаточности в дебюте болезни в сочетании с геморрагическим альвеолитом, быстро прогрессирующим течением и летальным исходом от наступивших осложнений.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 23 года, 20.08.2021 поступила в ревматологическое отделение ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» с жалобами на общую слабость, отеки лица и нижних конечностей, отсутствие мочи. Из анамнеза известно, что 04.08.2021 появились симптомы ОРВИ. Обратилась в поликлинику. При обследовании выявлен положительный результат ПЦР-теста на новую коронавирусную инфекцию COVID-19, однако клинические и инструментальные данные за пневмонию отсутствовали (рис. 1). До обращения в медучреждение хроническими заболеваниями не страдала.

Лечилась амбулаторно: проводилась противовирусная и антибактериальная терапия, назначенная участковым терапевтом. Состояние было удовлетворительным. 11.08.2021 возникли выраженные боли в животе, тошнота, многократная рвота, субфебрилитет. Бригадой скорой помощи с подозрением на «острый живот» пациентка доставлена в многопрофильный стационар г. Тюмени. При поступлении исключена острая хирургическая патология, но выявлена выраженная азотемия (креатинин 2258 мкмоль/л, мочевины 51,3 ммоль/л, калий 6,05 ммоль/л). С предварительным диагнозом «Острая почечная недостаточность неуточненная (N17.9)» госпитализирована в реанимационное отделение, назначена заместительная терапия в виде гемодиализации. При дополнительном обследовании выявлено: тромбоциты 720×10^9 /л, лейкоциты 29×10^9 /л, анемия тяжелой степени (эритроциты $2,8 \times 10^{12}$ /л, Hb 61 г/л), потребовавшая переливания эритроцитарной массы, С-реактивный белок (СРБ) 154 мг/л.

15.08.2021 на КТ органов грудной клетки выявлены двухсторонние инфильтративные изменения, сливные периваскулярные очаги, двухсторонний гидроторакс. Повторный ПЦР-тест отрицательный, в динамике антитела к SARS-CoV-2 отрицательные. Из областного ревматологического центра был приглашен врач-ревматолог, который по результатам обследования заподозрил системный васкулит и назначил дообследование на иммунологические маркеры, в результате которого обнаружены высокие титры специфических антител к БМК и отрицательные антитела к цитоплазме нейтрофилов.

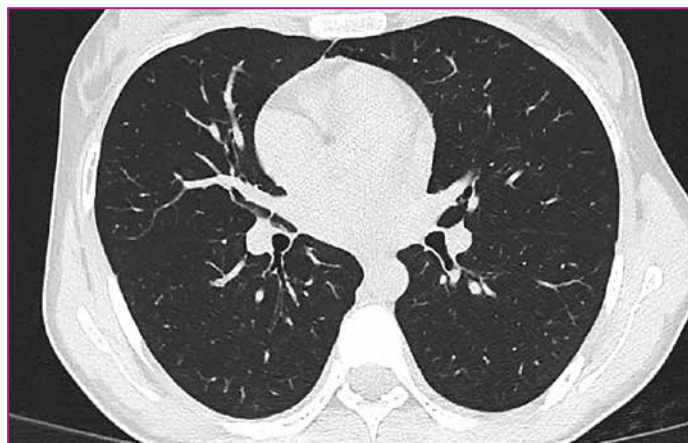


Рис. 1. Данные КТ органов грудной клетки (03.08.2021). Аксиальный срез.

Легочная паренхима без патологических изменений

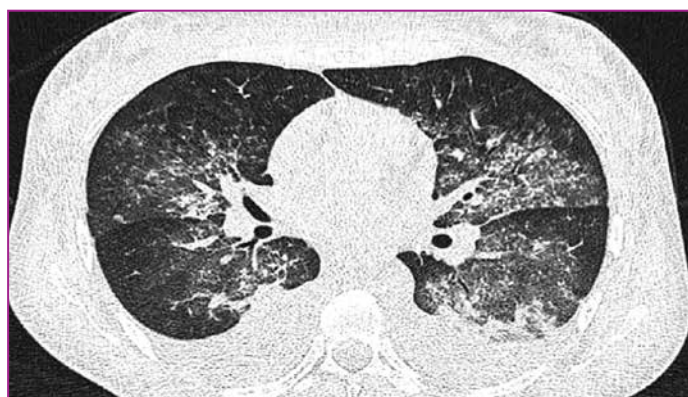


Рис. 2. Данные КТ органов грудной клетки (22.08.2021). Аксиальный срез.

С двух сторон, преимущественно центролобулярно, определяются множественные очагово-сливные участки уплотнения по типу «матового стекла» с признаками консолидации. Двусторонний гидроторакс

17.08.2021 (через 2 нед. от дебюта болезни) на основании клинических, лабораторных и инструментальных критериев установлен клинический диагноз: «Синдром Гудпасчера. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит с исходом в острую почечную недостаточность. Геморрагический альвеолит. Антитела к базальной мембране клубочков. Анемия тяжелой степени».

Пациентке была назначена интенсивная терапия с применением пульс-терапии метилпреднизолоном (1 г в/в 3 дня подряд). На фоне лечения отмечалось улучшение общего самочувствия и положительная динамика лабораторных показателей: эритроциты $3,26 \times 10^{12}$ /л, Hb 94 г/л, тромбоциты 170×10^9 /л, лейкоциты $29,8 \times 10^9$ /л, СРБ 24 г/л, мочевины 51,3 ммоль/л, креатинин 711 мкмоль/л, калий 4,4 ммоль/л.

Пациентку 20.08.2021 перевели в ревматологическое отделение ГБУЗ ТО «ОКБ № 1». 21.08.2021 был проведен очередной сеанс гемодиализации. В ночь с 21 на 22 августа 2021 г. регистрировалось появление и нарастание одышки, сухого кашля, слабости, появление крепитирующих хрипов в нижних отделах легких, SpO₂ до 89%, тахикардия 100 уд/мин, АД 90–85/60 мм рт. ст., повышение температуры до субфебрильных цифр и признаки легочного кровоизлияния по данным КТ легких (рис. 2).

Данная ситуация была расценена как прогрессирующие болезни, в связи с чем назначены повторные курсы

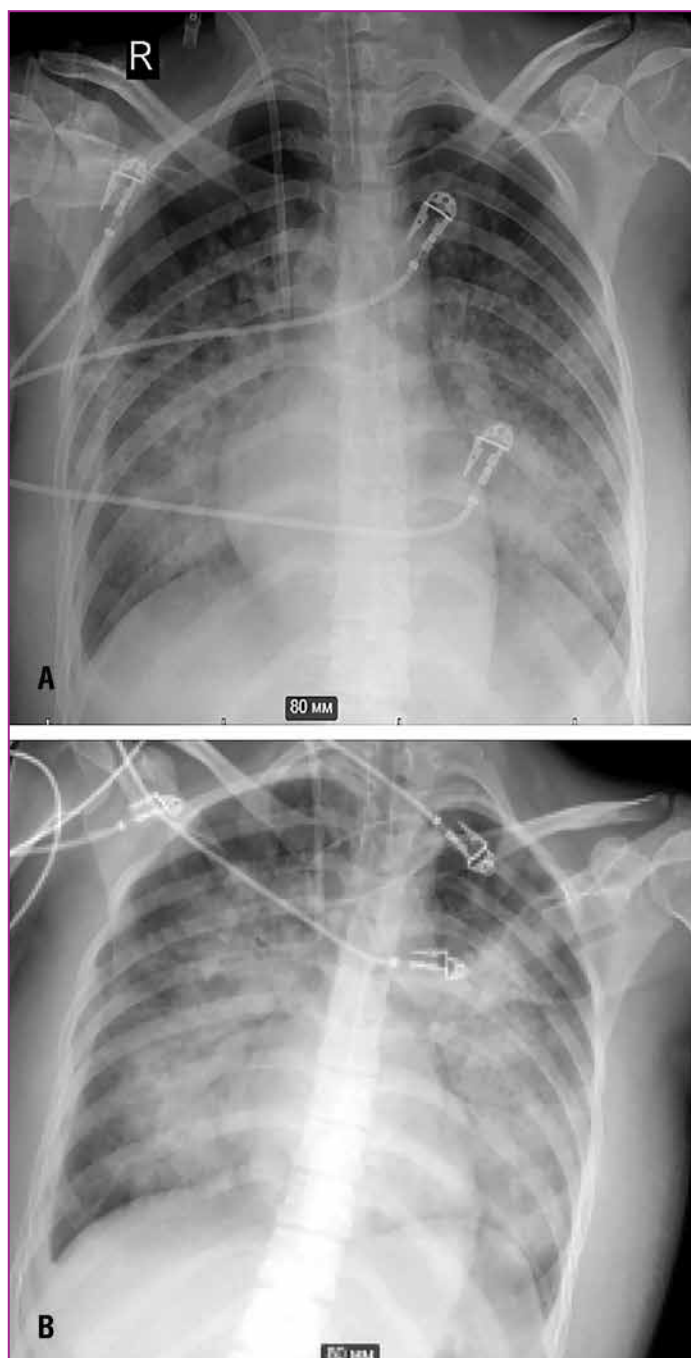


Рис. 3. Динамика рентгенологических изменений в легких.
 А — 22.08.2021: прозрачность легочных полей неравномерно снижена за счет инфильтрации; корни неструктурны; средостение не смещено, не расширено в поперечнике; купол диафрагмы ровный, четкий; справа тень центрального венозного катетера; В — 03.09.2021: отрицательная динамика

интенсивной терапии: плазмаферез аппаратом MultiFiltrate (3 сеанса с интервалом в 2 дня) с восполнением объема свежзамороженной плазмой. После каждого сеанса плазмафереза вводился 1 г метилпреднизолона, иммуноглобулин человеческого 0,5 г/кг массы тела, а также 800 мг циклофосамида после 2-й процедуры плазмафереза. На фоне лечения состояние стабилизировалось: SpO₂ 100%, АД 140/90 мм рт. ст., ЧСС 80 в минуту. Лечебная доза преднизолона — 60 мг/сут, запланировано повторное введение циклофосамида.

На фоне проводимой терапии 03.09.2021 отмечено резкое ухудшение состояния с острой, нарастающей

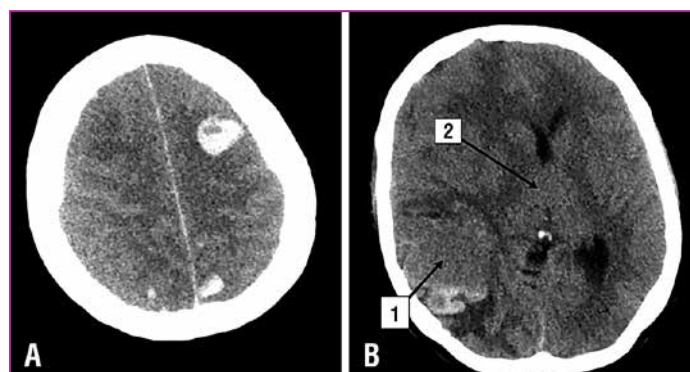


Рис. 4. Данные КТ головного мозга от 03.09.2021.

А — множественные кортикально-субкортикальные кровоизлияния в обоих полушариях головного мозга, В — крупная подострая гематома правой височной области (1) с перифокальным отеком, признаками «масс-эффекта» и дислокацией срединных структур (2)

по интенсивности головной болью, рвотой, повышением АД до 185/120 мм рт. ст., психомоторным возбуждением и последующим развитием комы. Отмечена отрицательная динамика рентгенологических изменений в легких (рис. 3). По экстренным показаниям проведена КТ головного мозга, выявлен обширный геморрагический инсульт, множественные паренхиматозные кровоизлияния в обоих полушариях, отек и аксиальная дислокация головного мозга (рис. 4). Пациентка переведена в отделение анестезиологии и реанимации, где до 07.09.2021 продолжалось динамическое наблюдение профильными специалистами (ревматологом и неврологом), в/в введение метилпреднизолона и симптоматическое лечение.

На 28-й день от первых проявлений болезни (07.09.2021) в 12:20 диагностированы клинические признаки смерти мозга, в 22:45 на фоне нарастающих явлений полиорганной недостаточности произошла остановка кровообращения, в 23:15 констатирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз: «Основное заболевание: синдром Гудпасчера — геморрагический пневморенальный синдром с некротическим васкулитом. Диффузные альвеолярные кровоизлияния, легочная капиллярит, геморрагический альвеолит; гломерулонефрит с формированием полулуний, субтотальный склероз почек.

Осложнения основного заболевания: состоявшееся легочное кровотечение. Почечная артериальная гипертензия. Внутримозговое кровоизлияние в правую височно-теменно-затылочную область (7×6×4 см), левую лобно-теменную область (3×1,5×1,5 см), ствол мозга (0,5×1×1 см) с перифокальным ишемическим размягчением вещества головного мозга. Мозговая кома (клинически). Двусторонний гидроторакс (по 1000 мл). Острое венозное полнокровие внутренних органов. Тяжелая белковая дистрофия эпителия проксимальных канальцев нефрона с переходом в нефронекроз».

Данные патогистологического исследования секционного материала представлены на рисунках 5, 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Синдром Гудпасчера является редким аутоиммунным заболеванием, и, несмотря на яркую симптоматику, верификация диагноза представляет значительные трудности. В ревматологическом отделении ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» настоящее наблюдение СГ является первым, подтвержден-

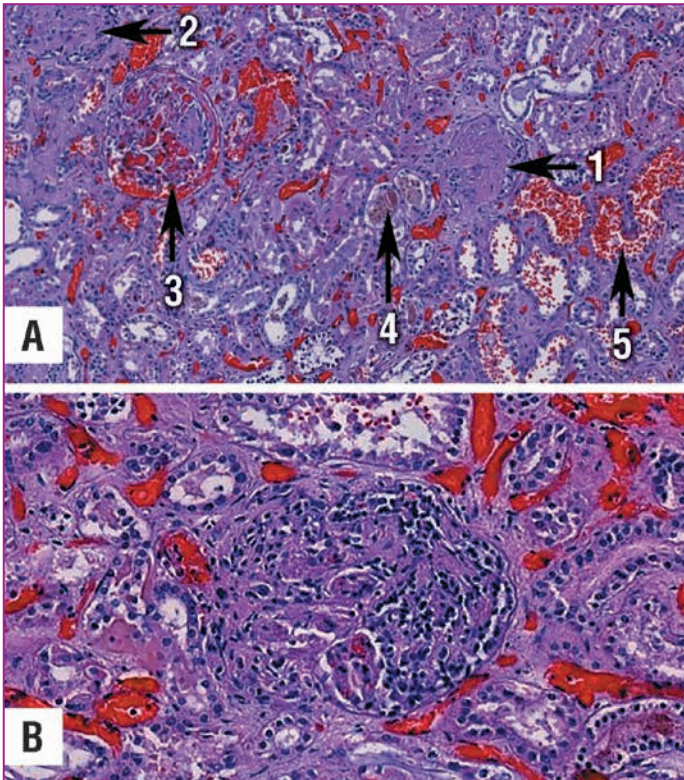


Рис. 5. Гистологический препарат почки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 300$.

А — склероз клубочков (1, 2), клубочек (3) нарушенной структуры с сегментарным фибриноидным некрозом, в просвете почечных канальцев пигментные цилиндры (4) и большое количество эритроцитов (5);
В — нарушение структуры клубочка с фокальным фибриноидным некрозом, застойным полнокровием и коллапсом капиллярных петель, формированием клеточных и фиброзно-клеточных полулуний

ным иммунологическими и морфологическими методами обследования.

В настоящее время вместо СГ предлагается употреблять термин «болезнь, обусловленная антителами к базальной мембране клубочка (анти-БМК болезнь)», который зарегистрирован в онлайн-версии регистра наследственных болезней человека (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) под номером 233450 [10] и в Международном регистре орфанных заболеваний под номером ОРНА375 [11]. Однако действующая Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), являющаяся в настоящее время основополагающим документом для постановки клинического диагноза, кодом М31.0 определяет «синдром Гудпасчера», а термин «анти-БМК болезнь» в МКБ-10 отсутствует [12].

Причины развития СГ не установлены. Большинство авторов отмечают связь заболевания с перенесенной респираторной вирусной или бактериальной инфекцией, а также с контактом с углеводородами, такими как трихлорэтан, тетрачлорметан, пары клея, газообразный хлор, перхлорэтилен, толуол [13].

В дебюте заболевания у описываемой пациентки регистрировались явления ОРВИ, но утверждать, что дебют СГ был ассоциирован с определенной вирусной инфекцией, не представляется возможным.

Хотя классическая клиническая картина СГ включает сочетание поражения легких с быстро прогрессирующим гломерулонефритом (у 60–80% больных), до 40% пациентов имеют только признаки анти-БМК гломерулонефрита,

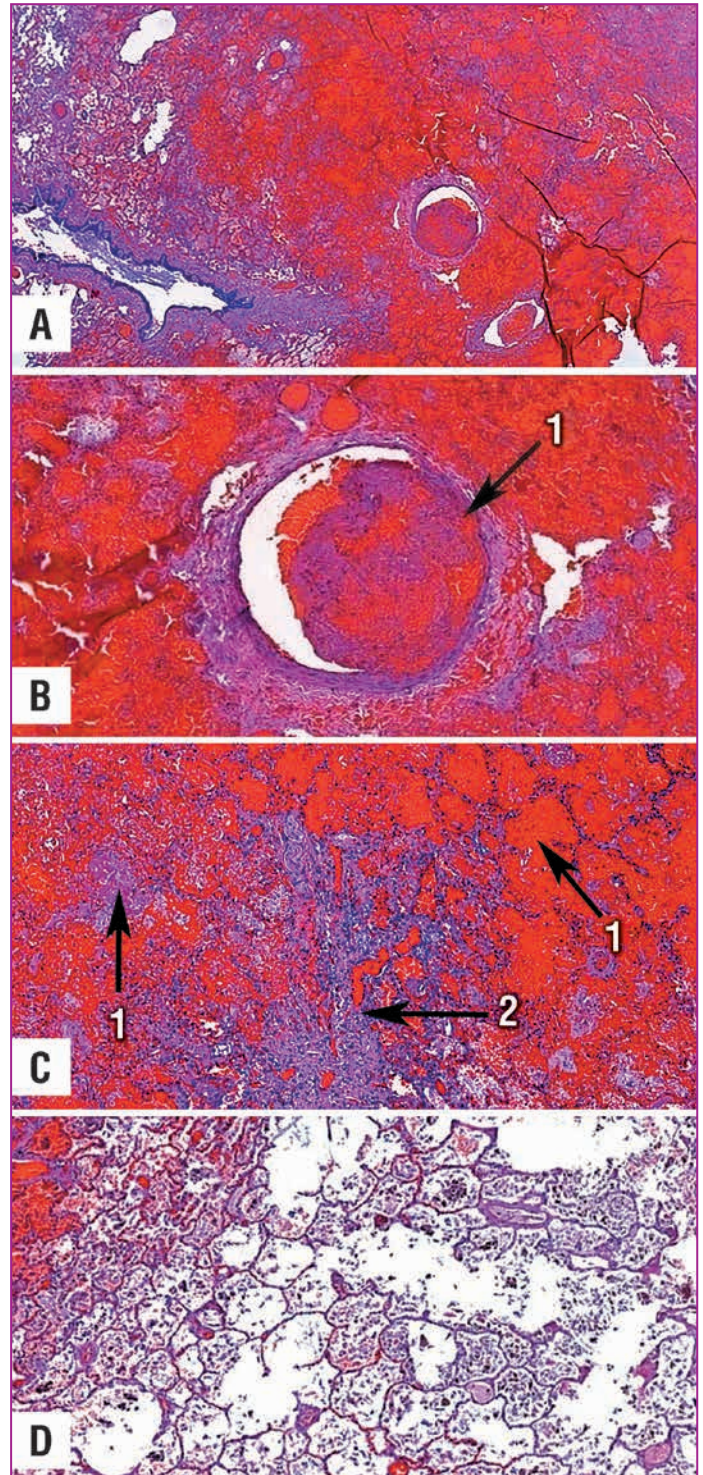


Рис. 6. Гистологические препараты легкого. Окраска гематоксилином и эозином.

А — острые кровоизлияния в паренхиме, в просвете сосудов смешанные фибрино-эритроцитарные тромбы. $\times 40$; *В* — в просвете сосуда смешанные фибрино-эритроцитарные тромбы (1), частично обтурирующие просвет. Окружающая паренхима геморрагически пропитана (инфаркт легкого). $\times 400$; *С* — очаги геморрагического и фибриноидного некроза (1) с перифокальной лейкоцитарной инфильтрацией. Явления нейтрофильного капиллярита и гиперплазия альвеолярных клеток 2-го типа (2). $\times 300$; *Д* — диффузно в паренхиме легких скопления свободных гранул гемосидерина и гемосидерофагов. $\times 100$

у части из них почечная дисфункция прогрессирует исключительно медленно [14]. У 10% пациентов поражение легких носит изолированный характер [15].

Особенностями течения СГ в представленном клиническом наблюдении явились:

- ♦ молниеносная (в течение суток) утрата функции почек, потребовавшая незамедлительного назначения заместительной терапии;
- ♦ стертые клинические проявления патологии легких и подтверждение геморрагического альвеолита только с помощью инструментального обследования (КТ).

Основные этапы терапии СГ включают использование плазмафереза и применение глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков. В литературе встречаются единичные работы по успешному применению для лечения СГ ритуксимаба [16], однако это лекарственное средство назначается при данном заболевании off-label, отсутствует четкое понимание, на каком этапе развития болезни следует его назначать.

Стоит отметить, что национальные рекомендации по диагностике и лечению гломерулонефрита при СГ разработаны и утверждены Ассоциацией нефрологов России в 2014 г. [17], а представленный проект клинических рекомендаций от 2021 г. по диагностике и лечению гломерулонефрита, обусловленного анти-БМК антителами [18], в настоящее время пока не одобрен научно-практическим советом Минздрава РФ, следовательно, не может быть принят к исполнению в учреждениях здравоохранения. Информация о СГ для ревматологов очень ограничена и приводится в клинических рекомендациях от 2017 г. только в разделе «Классификация системных васкулитов» [19]. Междисциплинарные клинические рекомендации при этом отсутствуют. Таким образом, существующие коллизии нормативных документов затрудняют определение того, какой специалист должен вести пациента с СГ.

В качестве стартовой терапии были назначены пульсовые дозы ГКС в комбинации с циклофосфамидом. Плазмаферез был проведен только после перевода пациентки в специализированное ревматологическое отделение, так как при госпитализации в многопрофильное лечебное учреждение данная процедура отсутствовала.

Несмотря на применение синхронной комбинированной пульс-терапии, у пациентки не удалось достичь стабилизации состояния, течение СГ осложнилось легочным кровотечением, а в последующем возникло внутримозговое кровоизлияние на фоне гипертонического криза, с развитием мозговой комы и летального исхода.

Особенностями ведения пациентки с СГ в представленном клиническом наблюдении явились:

- ♦ госпитализация в лечебное учреждение с отсутствием в штате врача-ревматолога, в связи с чем иммуносупрессивная терапия начата на 6-й день после поступления в стационар;
- ♦ отсутствие технической возможности проведения плазмафереза в лечебном учреждении, куда была госпитализирована пациентка, на начальном этапе курации;
- ♦ резистентность к синхронной интенсивной иммуносупрессивной терапии на этапе оказания специализированной медицинской помощи в ревматологическом отделении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Гудпасчера, или анти-БМК болезнь, относится к разряду редких нозологий, протекает с различными вариантами дебюта, развития и исходов, что может вызвать затруднение ее диагностики врачами различных специальностей, особенно при отсутствии достаточных знаний и опыта.

Демонстрация как типичных, классических вариантов СГ, так и атипичных форм способствует более четким представлениям о данной нозологии. Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о необходимости сохранения настороженности в отношении СГ во всех случаях быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Кроме того, анализ ведения представленной пациентки выявил острую потребность в пересмотре и адаптации к рутинной клинической практике междисциплинарных алгоритмов ведения больных СГ, с устранением терминологических разногласий, определением порога вмешательства врача первичного звена и врача-специалиста (нефролога, пульмонолога, ревматолога).

Литература

- Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised international Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. DOI: 10.1002/art.37715.
- Bergs L. Goodpasture syndrome. *Crit Care Nurse.* 2005;25(5):50-54, 56, 57-8. PMID: 16183752.
- Pedchenko V., Bondar O., Fogo A.B. et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med.* 2010;363(4):343-354. DOI: 10.1056/NEJMoa0910500.
- McAdoo S.P., Pusey C.D. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(7):1162-1172. DOI: 10.2215/CJN.01380217.
- Cui Z., Zhao J., Jia X.Y. et al. Anti-glomerular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(5):303-311. DOI: 10.1097/MD.0b013e31822f6f68.
- Segelmark M., Hellmark T. Anti-glomerular basement membrane disease: an update on subgroups, pathogenesis, and therapies. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(11):1826-1832. DOI: 10.1093/ndt/gfy327.
- Wilson C.B., Dixon F.J. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1973;3(2):74-89. DOI: 10.1038/ki.1973.14.
- Dammacco F., Battaglia S., Gesualdo L., Racanelli V. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013;12(11):1101-1108. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.014.
- Jurčić V., Vizjak A., Rigler A.A. et al. Goodpasture's syndrome with concomitant immune complex mixed membranous and proliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2014;81(3):216-223. DOI: 10.5414/CN107454.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®). Goodpasture syndrome. (Electronic resource.) URL: <https://omim.org/entry/233450?search=Goodpasture%20syndrome&highlight=goodpasture%20syndrome%20syndromic> (access date: 10.11.2022).
- The portal for rare diseases and orphan drugs. (Electronic resource.) URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-in/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=747&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Goodpasture-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Anti-glomerular-basement-membrane-disease&title=Anti-glomerular%20basement%20membrane%20disease&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-in/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=747&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Goodpasture-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Anti-glomerular-basement-membrane-disease&title=Anti-glomerular%20basement%20membrane%20disease&search=Disease_Search_Simple) (access date: 10.11.2022).
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра. (Электронный ресурс.) URL: <https://mkb-10.com> (дата обращения:). [The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision (ICD-10). (Electronic resource.) URL: <https://mkb-10.com/> (access date: 10.11.2022)].
- Мухин Н.А. Синдром Гудпасчера. В кн.: Нефрология: руководство для врачей. Под ред. Тареевой Е.И. М.: Медицина; 2000. [Mukhin N.A. Goodpasture syndrome. In: *Nephrology: a guide for physicians.* Tareeva E.I., ed. M.: Meditsina; 2000 (in Russ.)].
- Nasr S.H., Collins A.B., Alexander M.P. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis. *Kidney Int.* 2016;89(4):897-908. DOI: 10.1016/j.kint.2016.02.001.
- Буланова М.Л., Потапов Д.В., Буланов Н.М. и др. Атипичное течение болезни Гудпасчера: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Терапевтический архив.* 2018;90(6):130-136. [Bulanova M.L., Potapov D.V., Bulanov N.M. et al. Atypical Goodpasture's disease: a clinical case report and literature review. *Terapevticheskie arkhiv.* 2018;90(6):130-136 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh2018906130-136.
- Головач И.Ю., Яременко О.В., Стельмашук В.П. и др. Клинический случай успешного лечения синдрома Гудпасчера ритуксимабом. *Почки.* 2018;7(2):138-146. [Golovach I.Yu., Yaremenko O.V., Stelmashuk V.P. et al. Clinical case of successful treatment of Goodpasture's syndrome with rituximab. *Pochki.* 2018;7(2):138-146 (in Russ.)]. DOI: 10.22141/2307-1257.7.2.2018.127401.
- Национальные рекомендации «Диагностика и лечение гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране (при синдроме Гудпасчера)». М.; 2014. [National guidelines "Diagnosis and treatment of glomerulonephritis caused by antibodies to the glomerular basement membrane (in Goodpasture's syndrome)". M.; 2014 (in Russ.)].

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

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической 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 редколлекгией, 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 п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: 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 точном соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil.* 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

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.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis. (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

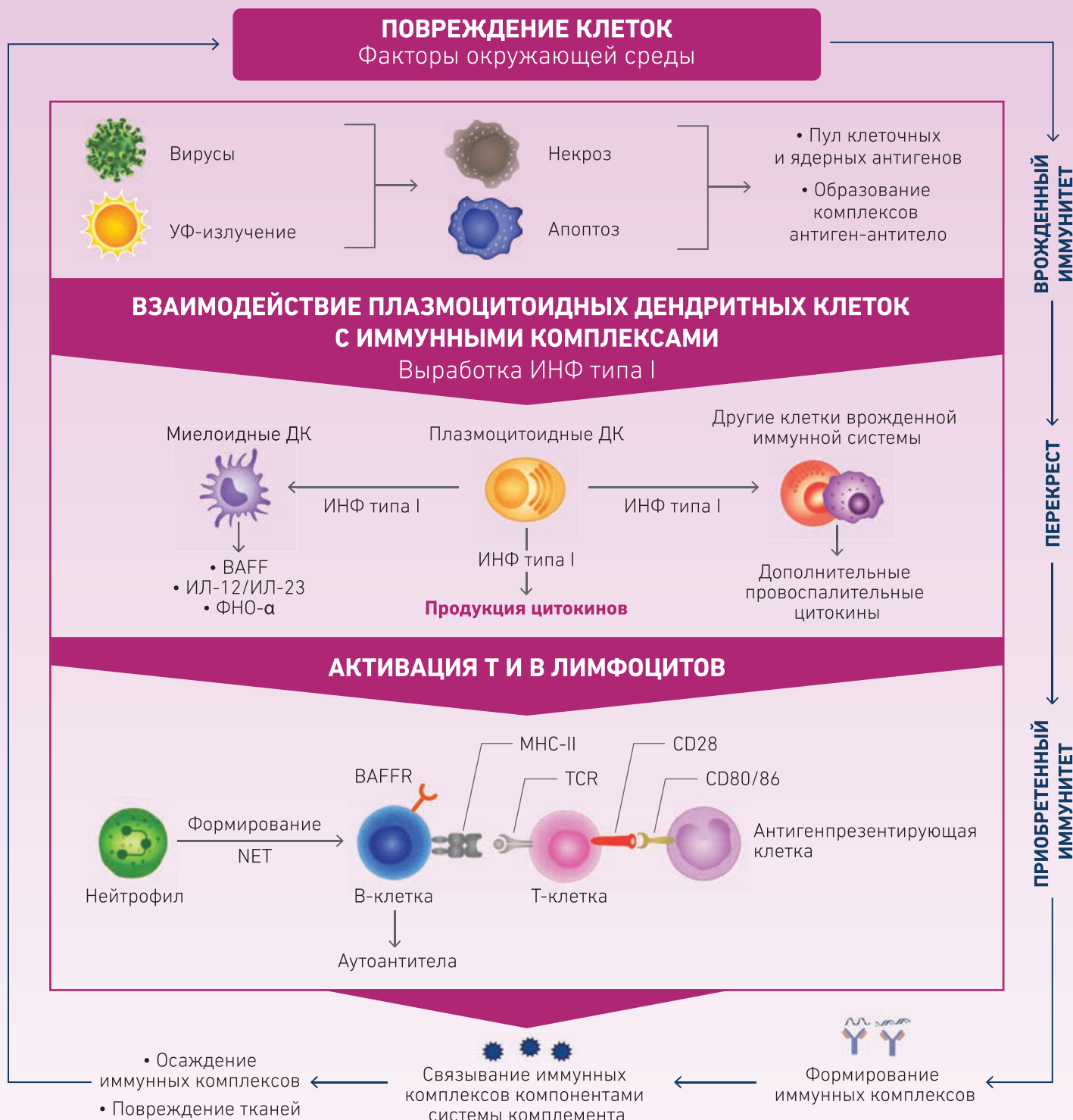
Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

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

Плазмоцитоподобные дендритные клетки и интерферон типа I играют ведущую роль в иммунопатогенезе системной красной волчанки



BAFF (B-cell activating factor) – фактор активации В-клеток; BAFFR (BAFF receptor) – BAFF-рецептор; CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки; ДК – дендритная клетка; ИНФ – интерферон; ИЛ – интерлейкин; МНС-II (major histocompatibility complex II) – главный комплекс гистосовместимости класса II; NET (neutrophil extracellular trap) – нейтрофильные внеклеточные ловушки; TCR (T cell receptor) – рецептор Т-клеток; ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа; УФ – ультрафиолет.
1. Kim J-M et al. Int J Mol Sci. 2015;16(6):14158-14170. 2. Rönnblom L, Elkon KB. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(6):339-347. 3. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Lancet. 2013;382(9894):819-831. 4. Dennis GJ. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(1):143-149. 5. Rönnblom L. Upsala J Med Sci. 2011;116(4):227-237.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Если Вам стало известно о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с лекарственным препаратом «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите об этом в медицинский отдел компании по контактам, указанным ниже. Safety.Russia@astrazeneca.com или информационный ресурс «Сообщение о нежелательном явлении» компании «АстраЗенека» <https://aereporting.astrazeneca.com>.

Адрес: 123112, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр.1, 30 этаж Бизнес-центр «ОКО».
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
RU-9942. Дата одобрения: 19.04.2021. Дата истечения: 18.04.2023

КАРТИЛОКС®

Dr.Reddy's 

ВЕРНИ СЕБЕ РАДОСТЬ ДВИЖЕНИЯ



5

АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ* СПОСОБСТВУЮТ:

- **УЛУЧШЕНИЮ** подвижности суставов
- **ВОССТАНОВЛЕНИЮ** хрящевой ткани
- **УМЕНЬШЕНИЮ** болезненности в суставах
- **ПОВЫШЕНИЮ** устойчивости суставов к нагрузкам
- **ЗАМЕДЛЕНИЮ** развития возрастных изменений суставов



*В состав Картилокса входят: пептиды коллагена, куркумин, экстракт босвеллии пильчатой, гиалуроновая кислота, экстракт черного перца.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Реклама