

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 33 / 2021

Rheumatology
in general medical practiceMEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

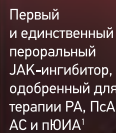
РЕВМАТОЛОГИЯ в общей врачебной практике (2)



- Современная диагностика и терапия воспалительных заболеваний позвоночника и суставов
 - спондилоартрита
 - ревматоидного артрита
 - псориатического артрита
 - остеоартрита
- Системные заболевания соединительной ткани
- Болезни внесуставных мягких тканей
- Лечебная физкультура и физиотерапия в комплексном лечении ревматологических заболеваний

www.medalfavit.ruwww.med-alphabet.com

ЯКВИНУС®



МАЛАЯ МОЛЕКУЛА БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

- Первый пероральный ингибитор янус-киназ, одобренный для терапии Ревматоидного и Псориатического артрита, Анкилозирующего спондилита и полиартикулярного Ювенильного Идиопатического Артрита¹
- Быстрое и эффективное облегчение симптомов заболевания у пациентов с РА, ПсА, АС и пЮИА²⁻⁸
- Изученный профиль безопасности и переносимости для пациентов с РА, ПсА, АС и пЮИА²⁻¹⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

[illegible][illegible]

18. Искусство, применяющее логическое построение для медицинских, научных и философских целей. PubMed ID: 002026. 2023. 2. Mease P et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 1537–1550. 3. Mease P et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 1537–1550 (double-blind, A). Gladman D et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 1525–1536. 4. Gladman D et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 1525–1536. 5. Gladman D et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 1525–1536. 6. Fleischmann P et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 495–507. 7. Rupert N, Synovskaya O, Ting T, et al. Tocilizumab for the treatment of polyarthritis course idiopathic arthritis: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(11): 1801. 8. Deodhar A et al. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(10): 1001–1013. 9. Wollenhaupt J et al. Постер представлен на ежегодном собрании Американского колледжа ревматологии Ассоциации ревматологов: 3-9 ноября 2017 г. Сан-Диего, США. 10. Nash P et al. Постер представлен на ежегодном собрании Американского колледжа ревматологии Ассоциации ревматологов: 3-9 ноября 2017 г. Сан-Диего, США. 11. Curtis JR et al. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 883–888 or Data on file (Pfizer). 11. Reese RJ, Krishnamoorthy S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019; 33(4): 513–526. 12. Zerbin CA, Lomonte C et al. *Ann Rheum Dis* 2017; 36: 883–888 or Data on file (Pfizer).



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



Служба медицинской информации
Medinfo.Russia@Pfizer.com
 Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
 на интернет-сайте **www.pfizermedinfo.ru**

PP-XEL-RUS-0279
Дата одобрения: 09.09.2021

Научный сайт журнала
www.med-alfavit.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синица

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта

«Ревматология в общей

врачебной практике»

Светлана Владиславовна Фомина,
medalfavit@inbox.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела

продвижения, распространения

и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович

medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.

Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимается статьи, подготовленные
в соответствии с правилами редакции.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.

В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовому каталогу, «Почта
России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 25.11.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 7 Периартикулярные поражения как актуальная проблема общей врачебной практики: современные возможности диагностики и повышения эффективности лечения
А. Р. Бабаева, А. А. Ансарова, Е. В. Калинина, И. В. Кострюкова
- 16 Место сывороточного кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты)
Г. В. Лукина, П. И. Кулакова, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Н. А. Савенкова, Е. В. Волнухин, А. Н. Ковшик, А. Г. Климец
- 20 Результаты применения полиакриламидного геля Нолтрексин у пациентов с различной стадией гонартроза в амбулаторной практике
В. И. Кузнецов
- 30 Осложнения и причины летальности у пациентов с первичными некротизирующими системными васкулитами
В. И. Мазуров, И. Б. Беляева, А. Л. Чудинов, О. В. Инамова
- 35 Изменение концентрации полиглутаматов метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом в ходе лечения и после отмены (анализ двух случаев)
Г. И. Гриднева, Е. С. Аронова, Е. Ю. Самаркина
- 38 Диагностическое значение моноспецифических антител к DFS70 при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях
Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Н. Г. Ключкина, В. И. Васильев, Г. В. Лукина
- 42 Показатели минеральной плотности кости у больных мужского пола пожилого и старческого возраста с остеоартритом коленного сустава в зависимости от состояния мышечного аппарата
М. В. Королева, М. В. Летаева, Т. А. Раскина, О. С. Малышенко, Ю. В. Аверкиева
- 48 Особенности эндопротезирования коленного сустава у пациентов с ревматоидным артритом
Д. В. Волченко, И. Ф. Ахтямов, С. А. Лапина, И. Ш. Гильмутдинов
- 53 Клинический случай сочетания анкилозирующего спондилита и болезни Крона
Д. Д. Тарасова, Л. Н. Шилова, М. В. Королева
- 58 Патологический ангиогенез при псориазе и псориазическом артрите: патогенетическое значение и терапевтические перспективы
О. А. Прутуло, А. А. Петрова
- 64 Остеопороз при ревматических заболеваниях
Л. П. Евстигнеева
- 76 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12. Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22. Ревматология (медицинские науки);

- 14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);
- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных *Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref* и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Батюкина С. В., Эбзеева Е. Ю., Шаталова Н. А. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной (медикаментозной) депрессии. *Медицинский алфавит*. 2020 (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13
Academician Korolev Str.,
Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov

Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habil.), Professor

'Rheumatology in General Medical Practice' Project Manager

Svetlana Fomina,
medalfavit@inbox.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The *Medical Alphabet* is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the *Medical Alphabet* after a written permission of the publisher. The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 4.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 25 November 2021.
© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 7 Periarticular lesions as actual problem of general practice: modern possibilities of diagnosis and boosting effectiveness of treatment**
A. R. Babaeva, A. A. Ansarova, E. V. Kalinina, I. V. Kostryukova
- 16 Role of serum calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis (preliminary results)**
G. V. Lukina, P. I. Kulakova, A. A. Novikov, E. N. Alexandrova, N. A. Savenkova, E. V. Volnukhin, A. N. Kovshik, A. G. Klimets
- 20 Results of use of polyacrylamide gel Noltrexin in patients with different grades of gonarthrosis in outpatient practice**
V. I. Kuznetsov
- 30 Complications and causes of mortality in patients with primary necrotizing systemic vasculitis**
V. I. Mazurov, Belyaeva, A. L. Chudinov, O. V. Inamova
- 35 Changes in methotrexate polyglutamate concentration in patients with rheumatoid arthritis during treatment and after discontinuation (review of two cases)**
G. I. Gridneva, E. S. Aronova, E. Yu. Samarkina
- 38 Diagnostic value of monospecific DFS70 antibodies in systemic autoimmune rheumatic diseases**
E. N. Aleksandrova, A. A. Novikov, N. G. Klyukvina, V. I. Vasiliev, G. V. Lukina
- 42 Indicators of mineral bone density in male patients with osteoarthritis of knee joint of elderly and old age depending on condition of muscular system**
M. V. Koroleva, M. V. Letaeva, T. A. Raskina, O. S. Malysheva, Yu. V. Averkieva
- 48 Peculiarities of knee replacement in patients with rheumatoid arthritis**
D. V. Volchenko, I. F. Akhtyamov, S. A. Lapshina, I. Sh. Gilmudinov
- 53 Ankylosing spondylitis in combination with Crohn's disease: clinical case**
D. D. Tarasova, L. N. Shilova, M. V. Koroleva
- 58 Psoriasis and pathological angiogenesis: pathogenetic significance and therapeutic perspectives**
O. A. Pritulo, A. A. Petrov
- 64 Osteoporosis in rheumatic diseases**
L. P. Evstigneeva
- 76 Subscription**

The *Medical Alphabet* is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (medical sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);

- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);
- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O. D., Batyukina C. V., Ebzeeva E. Yu., Shatalova N. A. Medications associated with development of drug-induced depression. *Medical alphabet*. 2020 (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФПОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф., отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Ревматология в общей врачебной практике»

Главный редактор серии

Бабаева Аида Руфатовна (Волгоград), д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, гл. внештатный специалист-ревматолог Южного федерального округа

Дубиков Александр Иванович (г. Владивосток), д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, гл. внештатный ревматолог Департамента здравоохранения Приморского края

Лукина Галина Викторовна (Москва), д.м.н., проф., ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», зав. научно-исследовательским отделом ревматологии, рук. Московского городского ревматологического центра, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Полунина Ольга Сергеевна (г. Астрахань), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Торопцова Наталья Владимировна (Москва), д.м.н., зав. лабораторией по остеопорозу ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Editor-in-Chief

Petrikov S.S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*),
DMSci (habil.), professor, RAS acad., Central Research
Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*),
DMSci (habil.), professor, National Medical Research
Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology in general medical
practice*), DMSci (habil.), professor, Volgograd State
Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, vice president of the Russian Menopause
Association, Moscow Regional Research Institute for
Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.),
professor, Research Institute for Complex Problems
of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*),
DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy
for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*),
DMSci (habil.), professor, First Moscow State Medical
University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.),
professor, Russian Medical Academy for Continuing
Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), professor,
Central State Medical Academy of the Administrative
Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, First Moscow State Medical University n.a.
I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), professor,
RASci corr. member, Central Research Institute of
Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci,
professor, Central State Medical Academy of the
Administrative Department of the President of Russia
(Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.),
professor, Russian National Research Medical University
n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DMSci (habil.), professor, Russian
Medical Academy for Continuing Professional
Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute
(Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre
for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.),
professor, Peoples' Friendship University of Russia
(Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Rheumatology in General Medical Practice' series

Editor-in-Chief

Babaeva A.R., DMSci (habil.), professor
Volgograd State Medical University, chief freelance rheumatologist of the Southern Federal District
(Volgograd, Russia)

Dubikov A.I., DMSci (habil.), professor
Pacific State Medical University, chief freelance
rheumatologist of the Primorsky Krai Health Department
(Vladivostok, Russia)

Lukina G.V., DMSci (habil.), professor
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, head
of Moscow City Rheumatology Centre, V.A. Nasonova
Rheumatology Research Institute (Moscow, Russia)

Polunina O.S., DMSci (habil.), professor
Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

Toroptsova N.V., DMSci (habil.)
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
(Moscow, Russia)

Периартикулярные поражения как актуальная проблема общей врачебной практики: современные возможности диагностики и повышения эффективности лечения



А.Р. Бабаева



А.А. Ансарова



Е.В. Калинина



И.В. Кострюкова

А. Р. Бабаева, А. А. Ансарова, Е. В. Калинина, И. В. Кострюкова

Кафедра факультетской терапии ФБГОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Введение. Поражения внесуставных мягких тканей занимают ведущее место в структуре заболеваний опорно-двигательной системы в первичном звене здравоохранения. Вместе с тем этой патологии уделяется недостаточно внимания, что приводит к снижению качества оказания помощи пациентам с внесуставной патологией.

Цель обзора. Повышение информированности специалистов общей практики о клинических формах заболеваний внесуставных мягких тканей (ЗВМТ), современных методах диагностики и лечения

Основные положения. В статье представлена характеристика основных форм периартикулярных поражений – периартритов, в том числе плече-лопаточного периартрита, тендинитов, теносиновитов, капсулитов, бурситов. Дан анализ ведущих механизмов развития этих заболеваний, описаны клиническая картина, диагностические признаки отдельных форм. Отмечена роль современных методов визуализации периартикулярных поражений с помощью УЗИ и МРТ. Представлены основные подходы к лекарственной терапии ЗВМТ, в том числе применение медленно действующих симптом-модифицирующих препаратов (SYSADOA). Приведены собственные данные, демонстрирующие нарушение метаболизма основного вещества соединительной ткани при ЗВМТ, а также эффективность препарата Алфлутоп в лечении околоустьевых поражений «механического» характера.

Заключение. Заболевания околоустьевых мягких тканей как первичная патология являются следствием микротравматизации и могут быть отнесены к «механическим» формам поражения. В объективной диагностике тяжести поражения и его характера важную роль играет УЗИ с доплерографией. При ЗОМТ в крови пациентов могут быть обнаружены биомаркеры повреждения соединительной ткани. Для повышения эффективности лечения целесообразно использовать препараты из группы SYSADOA.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: периартикулярные поражения, периартриты, энтезиты, SYSADOA, Алфлутоп.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Periarticular lesions as actual problem of general practice: modern possibilities of diagnosis and boosting effectiveness of treatment

A. R. Babaeva, A. A. Ansarova, E. V. Kalinina, I. V. Kostryukova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

Background. Lesions of extra-articular soft tissues occupy a leading place in the structure of diseases of the musculoskeletal system in primary health care. At the same time, insufficient attention is paid to this pathology, which leads to a decrease in the quality of care for patients with extra-articular pathology.

Objective. increasing the awareness of general practitioners about the clinical forms of extra-articular soft tissue diseases, current approaches to diagnosis and treatment.

Basic provisions. The article presents the characteristics of the main forms of periarticular lesions: periarthritis, incl. painful shoulder, tendonitis, tenosynovitis, capsulitis, bursitis. The leading mechanisms of periarticular disorders are presented, the clinical picture and diagnostic signs of particular forms are described. The role of modern methods of visualization of periarticular lesions using ultrasound and MRI is noted. The main approaches to the drug therapy of periarticular disorders are presented, including use of slow-acting symptom-modifying drugs (SYSADOA). The authors present their own data demonstrating the connective tissue metabolism disturbance in periarticular disorders as well as the effectiveness of the drug Alflutop in the treatment of periarticular lesions of a 'mechanical' nature.

Conclusions. Primary forms of periarticular disorders are a consequence of microtraumatization and can be attributed to 'mechanical' types of damage. The ultrasound is pivotal in the diagnosis and evaluation the severity of the lesion and its origin. Biomarkers of connective tissue damage can be detected in the blood of patients with periarticular disorders. The treatment results can be improved with drugs from the SYSADOA group.

KEY WORDS: periarticular disorders, periarthritis, enthesitis, SYSADOA, Alflutop.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Заболевания внесуставных мягких тканей (ЗВМТ) занимают ведущее место в структуре патологии опорно-двигательного аппарата среди амбулаторных больных. Они объединяют группу ревматических процессов дегенеративного или воспалительного характера,

развивающихся как непосредственно в околоустьевых тканях (сухожилия, связки, сухожильные влагалища, фасции, апоневрозы, суставные сумки), так и на некотором расстоянии от суставов (мышцы, подкожная клетчатка, нервно-сосудистые образования). За рube-

жом эти заболевания объединяются общим термином «внесуставной ревматизм» (non-articular rheumatism) или «ревматизм мягких тканей» (soft tissue rheumatism). По данным разных исследователей, заболевания внесуставных мягких тканей могут быть обнаружены у 15–25 % пациентов, обратившихся за первичной амбулаторной помощью [5, 11]. Эти поражения представлены в разделе 13 рабочей классификации и номенклатуры ревматических болезней, они включают следующие формы [5]:

1. болезни мышц (миозиты, оссифицирующий миозит);
2. болезни околосуставных мягких тканей (периартриты, тендиниты, тендовагиниты, бурситы, лигаментиты);
3. болезни фасций и апоневрозов (фасциты, апоневрозиты);
4. болезни подкожной жировой клетчатки (узловатая эритема, болезненный липоматоз, панникулит);
5. фибромиалгия.

Все поражения внесуставных мягких тканей могут быть разделены на *первичные* и *вторичные*.

Вторичные внесуставные синдромы обычно наблюдаются при:

1. других ревматических процессах – диффузных заболеваниях соединительной ткани, ревматоидном артрите, остеоартрозе, системных васкулитах, ревматической полимиалгии, реактивных артритов и т.д. [8, 9, 14, 17];
2. эндокринных заболеваний (заболеваниях щитовидной железы, сахарном диабете, заболеваниях надпочечников);
3. хронических инфекциях;
4. хронических интоксикациях;
5. злокачественных новообразованиях.

Поражения внесуставных мягких тканей могут возникать и самостоятельно. В этих случаях речь идет о первичных формах этой патологии. Наиболее обширную группу представляют собой заболевания сухожильно-связочного аппарата, которые могут быть отнесены к локальным формам заболеваний внесуставных мягких тканей. Среди них превалирует плече-лопаточный периартрит («болезненное плечо»). Но существуют и диффузные формы внесуставных поражений, такие как фибромиалгия.

В последние годы растет число больных, страдающих хронической мышечной болью локального или распространенного характера: обычно это боль в нижней части спины или диффузная мышечная боль – фибромиалгический синдром [9, 11]. Нам представляется важным деление заболеваний внесуставных мягких тканей на локальные и диффузные формы поражения, так как механизм их развития неодинаков, что предполагает различную тактику лечения.

Значительная распространенность этой патологии обусловлена не только высокой заболеваемостью, но и недостаточно качественным лечением внесуставной патологии, в связи с чем нарастает частота затяжных и рецидивирующих форм заболеваний мягких тканей.

У трети больных с различными формами внесуставных поражений наблюдается хроническое течение процесса, причем большинство из них неоднократно обращались за медицинской помощью и получали лечение, эффект которого обычно оказывался кратковременным.

По-видимому, эта ситуация объясняется сформировавшимся в клинической практике стереотипом, согласно которому главная задача в лечении таких больных – это быстро купировать болевой синдром и функциональные нарушения. При этом не учитывается тот факт, что процесс регенерации околосуставных структур является длительным и требует комплекса реабилитационных мероприятий, в числе которых должно быть воздействие на метаболические процессы. Традиционно околосуставные соединительнотканые структуры рассматриваются как метаболически неактивные. Однако в последние годы получено много убедительных доказательств того, что фармакологическими средствами можно стимулировать функцию коллаген-продуцирующих клеток (фибробластов). К числу таких средств относятся препараты, полученные из тканей хряща, и синтезированные мукополисахариды (гликозаминогликаны).

Как уже отмечалось выше, по характеру патологического процесса заболевания мягких тканей делятся на воспалительные и дегенеративные. Однако при первичных формах поражения, как правило, воспалительный процесс не бывает самостоятельным. Первичное поражение сухожильно-связочного аппарата имеет в своей основе дегенеративно-дистрофический процесс с последующим развитием реактивного воспаления. В значительной мере патогенез локальных форм поражений околосуставных структур сходен с поражением хряща при остеоартрозе [1, 12].

Наиболее часто дегенеративные и воспалительные процессы в области мягких тканей опорно-двигательного аппарата возникают в результате физической перегрузки или повторной микротравматизации. Микротравмы могут возникать при профессиональной, бытовой, спортивной деятельности, что объясняется поверхностным расположением околосуставных структур и их большой функциональной нагрузкой. Установлено, что длительно повторяющиеся стереотипные движения ведут к развитию дегенеративного процесса [8, 22].

В зависимости от степени васкуляризации тканей исход патологического процесса бывает различным. В плохо васкуляризованных тканях в результате постоянного натяжения и микротравматизации наблюдаются разрывы отдельных фибрилл с образованием очагов некроза, гиалинизацией и обызвествлением коллагеновых волокон [13]. Анатомическая структура тканей в каждом отдельном случае видоизменяет патологоанатомическую и клиническую картину поражения. Преимущественная локализация поражений околосуставных тканей в области плеча вполне объяснима: короткие ротаторы плеча и сухожилия двуглавой мышцы постоянно подвержены большой функциональной нагрузке, причем часто в условиях сдавления, ведь сухожилия располагаются в узком пространстве. При тендините

Таблица 1

Клиническая характеристика тендинитов, теносиновитов, лигаментитов

Форма	Структурное поражение	Клинические признаки
Болезнь де Кервена	Тендовагинит короткого разгибателя и длинного абдуктора 1-го пальца или стенозирующий лигаментит 1-го канала тыльной связки запястья	1. Спонтанные боли в области шиловидного отростка лучевой кости 2. Усиление боли при разгибании и отведении первого пальца 3. Уменьшение способности удерживать предмет первым и вторым пальцами 4. Болезненная эластическая припухлость с четкими границами в области шиловидного отростка 5. Сжатие первого пальца четырьмя остальными и локтевое отведение кисти резко болезненно (симптом Финкельштейна) 6. Сведение первого и пятого пальцев резко болезненно (проба Элькина)
Синдром запястного канала	Тендовагинит сгибателей пальцев и кисти или стенозирующий лигаментит поперечной связки запястья	1. Жгучие боли и парестезии в первых трех пальцах руки, усиливающиеся по ночам 2. Уменьшение чувствительности кончиков пальцев 3. Нарушение трофики тканей – стирание кожного рисунка, цианоз, покраснение или побледнение пальцев, диффузный отек 1–3-го пальцев 4. Снижение мышечной силы при динамометрии, атрофия мышц тенара 5. Ограниченная припухлость на ладонной поверхности лучезапястного сустава, болезненность при постукивании в этой области (симптом Тинеля) 6. Усиление боли при максимальном сгибании или разгибании кисти
Синдром гуйонского канала	Тендовагинит сгибателей 4–5-го пальцев и кисти или стенозирующий лигаментит ульнарного отдела поперечной связки запястья	1. Боли, парестезии, преимущественно ночные, и признаки трофических расстройств в области 4–5-го пальцев 2. Болезненность и припухание в области гороховидной кости 3. Уменьшение мышечной силы мизинца и атрофия гипотенара
«Зашелкивающийся» или «пружинящий палец» (болезнь Нотта)	Тендовагинит поверхностных сгибателей пальцев, стенозирующий лигаментит кольцевидных связок пальцев	1. Боли у основания одного или нескольких пальцев 2. Боль усиливается при сгибании и разгибании пальца, при надавливании на основание пальца 3. Требуется разработка пальцев по утрам 4. Пальпируются плотные округлые образования – веретенообразная деформация сухожилий 5. Боль и шелканье только при быстрых и напряженных движениях – начальная стадия 6. Зашелкивание возникает постоянно, требуется разгибание пальцев здоровой рукой 7. Пальцы остаются фиксированными в разогнутом положении – поздняя стадия
Контрактура Дюпюитрена, или ладонный апоневрозит	Склерозирующее хроническое воспаление локтевой части ладонного апоневроза с вовлечением в фиброзно-рубцовый процесс сухожилий 4–5-го пальцев и образованием тендогенной контрактуры этих пальцев	Определяется уплотнение ладонного апоневроза у основания 4–5-го пальцев, уплотнение и укорочение сухожилий этих пальцев

вращающей манжетки имеет место так называемый синдром защемления – импинджмент-синдром (impingement syndrome), определяющий клинические особенности этой формы периартрита [22].

Диагностика патологии внесуставных мягких тканей строится главным образом на клинических признаках. Лабораторные показатели, как правило, не изменены. Рентгенологические признаки поражения околоустьевых структур в виде обызвествления сухожилий и связок возникают лишь при длительном хроническом течении процесса [21]. Ультрасонография и магниторезонансная томография являются весьма информативными методами диагностики поражений мягких тканей, но в силу организационных трудностей и финансовых затрат они недостаточно широко применяются в первичном звене здравоохранения. Вместе с тем в последние годы расширяются возможности визуализации структурных и функциональных нарушений со стороны сухожильно-связочного аппарата с помощью УЗИ, а именно высокоэнергетической доплерографии, которая позволяет количественно оценить тяжесть повреждения [15, 19, 23].

Основное преимущество УЗИ – это возможность контакта с пациентом в процессе исследования с детальным анализом наиболее болезненных участков. Кроме того, есть возможность исследования сухожи-

лия в процессе движения с оценкой его функционального состояния. Допплерография позволяет выявить нарушения внутренней архитектоники сухожилия, его неоваскуляризацию, а эластография – тугоподвижность. Более того, на основании результатов УЗИ возможно разграничение «воспалительных» и «механических» тендинитов [18, 20, 22].

Основные формы периапартулярных и мышечных поражений представлены в *таблицах 1–3*.

Бурситы представляют собой воспалительные поражения околоустьевых сумок. Клиническая картина бурсита зависит от локализации, глубины расположения суставной сумки. Поверхностные бурситы – болезненные, подвижные, четко ограниченные, округлые опухоли, в ряде случаев с гиперемией и гипертермией кожи над ними. При глубоких бурситах диагностика обычно затруднена. Следует отметить, что в клинике присутствуют симптомы сдавления («защемления») сухожилий или мышц, ограничение и болезненность определенных движений. Краткая характеристика отдельных форм бурситов представлена в *таблице 2*.

Периартрит – это форма околоустьевых патологий, при которой структурное поражение может быть локализовано в сухожилии, энтезисе, околоустьевых сумке, капсуле сустава. Нередко имеет место сочетание указанных поражений, что отражается на клинических

Таблица 2
Краткая характеристика отдельных форм бурситов

Форма бурсита	Клиническая характеристика
Плечевой бурсит (субакромиальный)	Является составной частью или вариантом плече-лопаточного периартрита
Локтевой бурсит	Развивается у лиц, профессиональная деятельность которых связана с постоянным давлением на локтевую область. Появляются боль и опухолевидное образование в области олекранона. Ограничено сгибание локтя
Вертельный бурсит	Локализуется в области большого вертела бедра. Одна из форм периартрита тазобедренного сустава. Характерна максимальная болезненность при отведении бедра
Седалищный бурсит	Располагается между седалищным бугром и большой ягодичной мышцей. Проявляется болями и в области седалищного бугра, которые усиливаются при сгибании бедра
Препателлярный бурсит	Воспаление синовиальной сумки, расположенной между кожей и надколенником. Видна четкая ограниченная опухоль над надколенником
Подколенный бурсит, или киста Бейкера	Может быть как самостоятельным заболеванием, так и следствием гонартрита, так как в 50% случаев подколенная сумка соединяется с полостью сустава. Характеризуется болями в подколенной области, полное разгибание в коленном суставе затруднено и болезненно, в подколенной области определяется опухолевидное образование, при пункции которого получают жидкость, напоминающую синовиальную

Таблица 3
Клинические особенности периартритов

Простой плече-лопаточный периартрит (тендинит вращающей манжетки, бицепсальный тендинит)	1. Боль в области плечевого сустава, возникающая только при определенных движениях (отведение и ротация плеча) 2. Болезненные точки при пальпации на передненаружной части плеча в области большого бугорка (при поражении сухожилий ротаторов – тендинит вращающей манжетки плеча) или в области межбугорковой борозды (при поражении длинной головки бицепса) 3. Ограничение определенных движений (отведения и наружной ротации) из-за болей, особенно при наличии противодействия 4. Признак Дауборна – при отведении руки более чем на 60 градусов появляются боли в плечевом суставе из-за сдавления сухожилий вращающей манжетки плеча 5. Признак Эргазона – при пассивном разгибании или супинации руки, согнутой в локтевом суставе, и одновременном сопротивлении больному этим движениям появляется боль. Симптом характерен для тендинита длинной головки бицепса 6. Рентгенологических изменений нет
Острый плече-лопаточный периартрит (острое болезненное плечо)	1. Острая прогрессирующая боль, распространяющаяся по всему плечу с иррадиацией в шею и руку 2. Резкое ограничение или полная невозможность движений в плече 3. Резко болезненные точки на передней и наружной поверхности плеча с небольшой припухлостью в этой области 4. Симптом Лекерка – прежде чем отвести руку, больной вначале поднимает плечо вверх (характерен для полного или частичного разрывов вращающей манжетки) 5. При рентгенологическом исследовании обнаруживаются кальцификаты в области коротких ротаторов плеча, в субакромиальной сумке
Хронический анкилозирующий плече-лопаточный периартрит (адгезивный капсулит плечевого сустава)	1. Постепенное исчезновение болей 2. Значительное ограничение всех движений в плече, особенно ротации и отведения 3. Симптомы механической блокады плеча: отсутствие сокращения большой грудной мышцы при попытке отведения руки и отсутствие всякого движения в плече при фиксации лопатки 4. Рентгенологически: остеопороз головки плеча, кальцинаты в субакромиальной сумке, при контрастной артрографии – признаки адгезивного капсулита
Периартрит локтевого сустава, или наружный эпикондилит плеча («локоть теннисиста»)	1. Боль в области наружного надмыщелка плеча с иррадиацией по наружной поверхности в предплечье 2. Усиление боли при сжатии кисти в кулак и одновременном сгибании в лучезапястном суставе (симптом Томпсона) 3. Усиление боли при сочетании разгибания и супинации предплечья (симптом Велша) 4. Боль при пальпации наружного надмыщелка плеча 5. Снижение силы кисти при динамометрии
Внутренний эпикондилит плеча, или эпитрохлеит («локоть гольфиста»)	1. Боль при сгибании и пронации предплечья 2. Иррадиация боли вдоль внутреннего края предплечья 3. Боль при надавливании на внутренний надмыщелок плеча 4. Из-за боли невозможно нести сумку
Периартрит тазобедренного сустава (трохантерит)	1. Приступообразная боль в области тазобедренного сустава 2. Локализация боли в области большого вертела, по наружной поверхности ягодицы 3. Усиление боли при ходьбе, при вставании со стула 4. Усиление боли при отведении бедра, особенно при сопротивлении этому движению 5. Пальпация в области большого вертела болезненна 6. «Пружинящее» или «щелкающее» бедро – при отведении или сгибании бедра слышен щелчок 7. Рентгенологически: кальцификаты вблизи трохантера, обызвествление связок
Периартриты стопы (талалгия, ахиллодиния, подпяточный бурсит, шпоры пяточных костей)	1. Боль в пяточной кости при наступании на пятку (талалгия) 2. Боль при сгибании подошвы, при вставании на носки, при надавливании на пятку, при пальпации сухожилия (ахиллодиния) 3. Округлая болезненная опухоль в области ахиллова сухожилия (ахиллобурсит) 4. на рентгенограммах – рыхлые пяточные шпоры
Миозиты, миофасциальный болевой синдром	1. Локальная боль, усиливающаяся при активном движении 2. Боль при пальпации в области пораженных мышц 3. При острых миозитах – гиперемия и гипертермия в зоне поражения 4. Уплотнение мышц, неравномерная «веревочная» консистенция мышц 5. Вынужденное положение тела или конечностей 6. Ограничение движений в конечностях, позвоночнике, дыхательных экскурсий из-за болей 7. Снижение мышечной силы при динамометрии 8. Образование плотных узелков и тяжей (миогелозов) 9. Повышение мышечного тонуса 10. При хроническом течении – атрофия мышц, снижение тонуса мышц 11. Вегетативные полинейропатии и синдром Рейно при сдавлении сосудисто-нервного пучка

проявлениях заболевания, его исходах. Наиболее распространенной формой периаартрита является плече-лопаточный периаартрит (ПЛП), или «болезненное плечо» (painful shoulder), который традиционно разделяют на три формы в зависимости от тяжести поражения: простой ПЛП, острый ПЛП (острое болезненное плечо), хронический анкилозирующий плече-лопаточный периаартрит (блокированное или «замороженное» плечо). Характеристика различных форм ПЛП и периаартритов других локализаций представлена в *таблице 3*.

Представленный анализ основных механизмов развития поражения мягких тканей представляется нам очень важным, так как без него невозможно определить программу патогенетического лечения заболеваний внесуставных мягких тканей.

Прежде всего следует остановиться на лечении заболеваний околосуставных тканей – периаартритов, тендинитов и тендовагинитов, бурситов, лигаментитов. Мы считаем необходимым подробнее осветить эту проблему в силу того, что, к сожалению, внесуставной патологии уделяется недостаточно внимания.

Традиционно лечение этих заболеваний начинается с назначения НПВП. Этот выбор вполне оправдан, так как обычно у больных, самостоятельно обратившихся за помощью, уже имеет место реактивное воспаление в зоне поражения. Важным клиническим критерием развития выраженного воспалительного процесса является такой симптом, как боль в покое или ночная боль. Однако надо помнить, что, применяя НПВП, мы воздействуем лишь на верхушку айсберга – на реактивное воспаление, в то время как основным механизмом является дегенеративно-дистрофический процесс в соединительной ткани. Кроме того, длительная терапия НПВП отрицательно влияет на метаболизм соединительной ткани, усугубляя дегенеративные нарушения.

Механизм противовоспалительного действия нестероидных средств – единый для всех препаратов этой группы: он базируется на торможении синтеза медиаторов воспаления простагландинов за счет угнетения активности фермента циклооксигеназы. Однако снижение синтеза простагландинов приводит к нарушению протективных свойств слизистой оболочки желудка и развитию гастропатии.

Подбор НПВП осуществляется эмпирически с учетом выраженности анальгетического и противовоспалительного эффекта, длительности действия, индивидуальной переносимости препарата. При отсутствии эффекта в течение недели необходимо назначить препарат из другой химической группы нестероидных противовоспалительных средств.

Для уменьшения побочных эффектов, среди которых наиболее частым является поражение слизистой ЖКТ, используются локальная терапия НПВП. В настоящее время существует масса различных лекарственных форм для наружного применения. Противовоспалительные мази, гели, спреи, пластыри, действующим началом которых являются нестероидные средства, нашли широкое применение в клинической практике. Кроме того, нестероидные

противовоспалительные средства могут использоваться в виде ректальных свеч, применяемых однократно в течение суток, обычно на ночь. При проведении местного лечения НПВП частота побочных эффектов снижается в несколько раз.

Несмотря на широкий выбор этих препаратов и многообразие их лекарственных форм, при тяжелых периартикулярных поражениях они могут оказаться малоэффективными. В таких случаях возникает необходимость проведения локальной терапии глюкокортикоидами (ГК). Многочисленные клинические наблюдения доказывают высокую эффективность препаратов этой группы в лечении плече-лопаточного периаартрита, эпикондилита, тендинитов и бурситов различной локализации при остром течении этих процессов. Обычно локальные инъекции ГК проводятся в комбинации с местными анестетиками (новокаин, лидокаин). Периартикулярное введение анестетиков без ГК-средств может быть использовано для быстрого купирования болевого синдрома, однако применение анестетиков не оказывает существенного влияния на результаты лечения.

Учитывая тот факт, что ГК препараты вводятся в мягкие ткани, предпочтение следует отдавать растворимым формам, так как кристаллы препарата плохо рассасываются и могут вызывать механическое повреждение тканей с последующей кальцификацией. Обычно такие побочные эффекты наблюдаются после введения триамцинолона пролонгированного действия. Из растворимых форм ГК короткого действия для локальных инъекций могут быть использованы такие препараты, как растворимый гидрокортизон, бетаметазон, дексаметазон, реже – преднизолон. При упорном, длительном воспалительном процессе с выраженным болевым синдромом, требующим многократного введения ГК, показаны депо-формы этих препаратов, такие как депо-медрол и метипред (метилпреднизолон ацетат), дипроспан и флостерон (бетаметазон).

Следует предостеречь практических врачей от чрезмерной увлеченности методом локальной терапии ГК. Дело в том, что продолжительность острого плече-лопаточного периаартрита достигает 18 месяцев! При хронических формах этого заболевания рецидивирующий процесс длится много лет. Многократное введение ГК приводит к локальной атрофии мягких тканей, склерозированию околосуставных структур, развитию нейродистрофического синдрома в пораженной конечности.

В связи с этим следует ориентироваться на те методы, которые позволяют достичь более благоприятных отдаленных результатов. К их числу относится применение препаратов, относящихся к группе медленно действующих противовоспалительных препаратов структурно-модифицирующего действия, называемых ранее хондропротекторами. В настоящее время SYSADOA, используемые как базисные средства в лечении ОА, предлагаются для лечения периартикулярных поражений. Основанием к этому является доказанное модулирующее влияние этих препаратов на метаболизм хряща и других соединительно-тканых структур. К этой группе отно-

сятся различные препараты, содержащие хондроитин, гиалуроновую кислоту, другие мукополисахариды либо их компоненты. Наряду с доказанной противовоспалительной активностью, которая обусловлена стабилизацией клеточных мембран и уменьшением активности клеточных гидролаз, в частности гиалуронидазы и глюкуронидазы, эти препараты замедляют деградацию соединительнотканых структур и стимулируют активность хондроцитов и фибробластов, продуцирующих основные компоненты соединительной ткани.

В связи с тем, что патогенетические механизмы локальных форм периапартулярных поражений механического характера близки к таковым при первичном остеоартрите, более 20 лет назад совместно с сотрудниками НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН (Волгоград) нами были разработаны методы лечения заболеваний околосуставных мягких тканей (ЗОМТ) с включением препаратов структурно-модифицирующего действия.

Исследованиями сотрудников лаборатории заболеваний мягких тканей НИИ КиЭР РАМН, проведенными ранее, был доказан четкий терапевтический эффект препаратов, содержащих гликозаминогликаны, при наиболее распространенных формах околосуставных поражений: периапартритах и тендинитах. На когорте из 160 пациентов с различными формами околосуставных поражений (38 % – плече-лопаточный периапартрит, 29 % – локтевой периапартрит, 18 % – тендиниты, 15 % – бурситы различной локализации) была проведена сравнительная оценка эффективности локальных инъекций препарата на основе сульфатированных гликозаминогликанов (ГАГ-полисульфата) и мазевых аппликаций, содержащих этот препарат. Было установлено, что курсовая терапия с применением ГАГ полисульфата привела к более значимым положительным сдвигам не только со стороны клинических показателей (боль в покое, боль при движении, боль при пальпации, выраженность скованности, объем движений, локальное воспаление), но и к улучшению показателей, отражающих повреждение соединительной ткани. В качестве таких маркеров были использованы показатели уровня сульфатированных ГАГ в крови и уровня антител к ГАГ. При этом следует отметить, что эффективность курсовой терапии в режиме локальных инъекций и мазевых аппликаций была сопоставима [4].

Большой интерес представлял анализ клинической эффективности и безопасности биоактивного концентрата четырех видов мелких морских рыб (препарат Алфлутоп) в лечении ЗОМТ. Такое исследование было выполнено нами совместно с сотрудниками НИИ КиЭР РАМН и Волгоградского государственного медицинского университета [6, 24]. В него было включено 175 пациентов с остеоартритом крупных суставов (ОА) и 68 пациентов с периапартритом (плече-лопаточным [ПЛП] и локтевым), из которых 145 человек с ОА и 46 человек с периапартритом получали лечение Алфлутопом. В группе пациентов с периапартритом (29 – ПЛП, 17 – локтевым), получавших Алфлутоп, было 27 женщин и 19 мужчин

в возрасте от 25 до 52 лет, средний возраст составил $40,4 \pm 2,6$ года, длительность симптомов была от 3 недель до 24 месяцев, средняя продолжительность заболевания составила $16,7 \pm 5,6$ месяца. Группы сравнения были представлены 30 пациентами с ОА и 22 пациентами с периапартритом, демографический состав указанных групп был вполне сопоставим с таковым в основных группах. Кроме того, в группах сравнения тяжесть анализируемой патологии и ее продолжительность достоверно не отличались от показателей в основных группах ОА и периапартрита.

Пациенты основных групп получали наряду с фоновой терапией НПВП и ФТЛ курсовую терапию Алфлутопом. Пациенты групп сравнения – только указанную фоновую терапию. У лиц с ОА схема лечения Алфлутопом предусматривала внутрисуставные инъекции Алфлутопа, 5–6 инъекций на курс одновременно с внутримышечным введением этого препарата (1 мл внутримышечно раз в сутки в течение 20 дней). У лиц с периапартритом режим терапии предусматривал локальные инъекции Алфлутопа через день, 5–6 инъекций на курс с одновременным внутримышечным введением этого препарата по 1 мл раз в день в течение 20 дней.

Оценку результатов лечения проводили на основании динамики общепринятых клинических индексов. В группе пациентов с ОА учитывали показатели боли в покое, боли при движении, в том числе при ходьбе по ровной поверхности и по лестнице, индекс припухлости, объем движений в суставе, функциональный индекс Лекена. В группе пациентов с периапартритом эффективность лечения оценивали по следующим показателям: боль в покое, боль при движении, боль при пальпации (в баллах от 0 до 10 по ВАШ), ограничение движений, степень скованности, выраженность локального воспаления (в баллах от 0 до 3). Суммарный ответ на лечение оценивали по четырем градациям: «значительное улучшение», «улучшение», «без перемен», «ухудшение». Наряду с анализом клинических индексов мы проводили исследование уровня биомаркеров повреждения соединительной ткани, к которым относятся показатели уровня сульфатированных гликозаминогликанов (с-ГАГ) в крови и уровня антител к гиалуроновой кислоте (анти-ГК).

Следует отметить, что целый ряд проведенных нами исследований показали, что при поражениях суставов и околосуставных мягких тканей происходит увеличение сывороточных ГАГ, прежде всего с-ГАГ, а также определяются антитела к с-ГАГ и ГК. Эти результаты явились основанием для применения указанных биомаркеров в качестве объективных критериев тяжести поражения соединительнотканых структур, а также для мониторинга эффективности лечения пациентов с ОА и ЗОМТ.

При сравнении результатов лечения в основных группах пациентов с ОА и периапартритом и в группах контроля были получены следующие результаты. В когорте пациентов с ОА, получавших Алфлутоп, произошло статистически значимое снижение всех клинических индексов,

тогда как в группе контроля достоверно снизились только три показателя: боль в покое, боль при ходьбе по ровной поверхности и индекс Лекена. По другим индексам динамика была статистически недостоверной. Что касается использованных биомаркеров, то достоверное снижение уровня с-ГАГ и тенденция к уменьшению содержания анти-ГК отмечены в группе Алфлутопа. В группе сравнения достоверных сдвигов со стороны с-ГАГ и анти-ГК не наблюдалось.

В группе пациентов с периапатритом, получавших Алфлутоп, достоверная динамика имела место по всем использованным клиническим индексам, тогда как в группе сравнения достоверно уменьшились только два показателя: боль при пальпации и выраженность локального воспаления. При этом в группе Алфлутопа положительная динамика исследованных показателей была более выраженной по сравнению с группой контроля. Следует отметить, что после курсовой терапии Алфлутопом произошло достоверное снижение исходно повышенного содержания с-ГАГ в крови, а также недостоверное снижение уровня анти-ГК. В группе сравнения уровень с-ГАГ снизился недостоверно по сравнению с исходным, а уровень анти-ГК имел тенденцию к повышению. Положительная динамика клинических индексов коррелировала с динамикой лабораторных показателей: уровнем с-ГАГ и антител к ГК.

При суммарной оценке эффективности лечения Алфлутопом в группе ОА «значительное улучшение» отмечено у 26,1 % пациентов, «улучшение» – у 49,7 %, «без перемен» – у 16,6 % и «ухудшение» – у 7,6 %. В группе контроля соотношение пациентов согласно указанным градациям было 13,3, 33,3, 40,0 и 16,7 % соответственно. В группе пациентов с периапатритом, получавших Алфлутоп, «значительное улучшение» отмечено у 32,6 % пациентов, «улучшение» – у 54,3 %, «без перемен» – у 8,7 % и «ухудшение» – у 4,3 % против 9,1, 31,8, 36,4 и 13,6 % соответственно. Как следует из этих данных, в группах пациентов с ОА и периапатритом, получавших курсовую терапию Алфлутопом, получены значительно лучшие результаты, нежели в группах сравнения.

Что касается переносимости лечения, то у подавляющего большинства пациентов не отмечено каких-либо нежелательных явлений, за исключением двух пациентов, у которых отмечалась местная реакция на препарат в виде болезненной припухлости в ягодичной области. Указанные реакции прошли самостоятельно после отмены препарата.

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали хороший терапевтический эффект Алфлутопа не только при ОА, но и при периапатритах. При этом сочетание периапатрикулярных и внутримышечных инъекций у пациентов с периапатритом позволяет обеспечить более выраженное лечебное воздействие. Важным доказательством структурно-модифицирующего и противовоспалительного действия препарата следует считать быструю положительную динамику биомаркеров повреждения соединительной ткани.

Полученные нами результаты открывают перспективы к более широкому применению препаратов структурно-модифицирующего действия в локальной терапии поражений околосуставных мягких тканей. Они в полной мере согласуются с данными современных клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующих о возможности включения препарата Алфлутоп в терапию заболеваний внесуставных тканей. Так, в наблюдательном исследовании была оценена эффективность этого препарата в лечении вертеброгенной миофасциальной боли. Было показано, что использование локальных инъекций Алфлутопа в паравертебральные точки либо в триггерные точки с последующим переходом на стандартное внутримышечное введение позволило достигнуть значимого снижения болевого синдрома и улучшить функциональное состояние пациентов [3].

Целый ряд сообщений подтверждают терапевтический эффект Алфлутопа в лечении ОА крупных суставов [1, 2, 7], а также дегенеративных заболеваний плечевого сустава [2]. Безусловный интерес представляет и работа, демонстрирующая структурно-модифицирующее влияние данного препарата при экспериментальном моделировании травматического повреждения сухожилий [13]. Авторами было установлено, что под влиянием Алфлутопа в ранние сроки репарации воспалительный компонент оказался менее выраженным, чем в контроле. Кроме того, отмечено более активное образование клеточного пролиферата с синтезом коллагеновых волокон. Процесс репарации протекал более синхронно, а при морфометрическом исследовании установлено двукратное превышение новообразованных волокнистых структур под влиянием Алфлутопа. На основании этих данных авторами сделано заключение о возможности стимуляции репаративного процесса при посттравматических повреждениях сухожилий.

В контексте рассматриваемых работ весьма актуально использование Алфлутопа в лечении периапатрикулярных тканей [10]. Было показано, что перифокальные инъекции (пять инъекций на курс) у пациентов с энтезитами плечевого сустава, эпикондилитами, трохантеритами, анзеринитами коленных суставов, болями в спине позволяют повысить эффективность лечения до 90,8 %.

В заключение необходимо отметить, что заболевания околосуставных мягких тканей требуют к себе большего внимания со стороны специалистов разного профиля. Недостаточная информированность врачей первичного звена об этой распространенной группе заболеваний, недооценка тяжести структурного поражения, трудности с установлением ведущего механизма, а также несвоевременная диагностика и неадекватное лечение ведут к неизбежной хронизации ЗОМТ и резистентности к проводимой терапии. В связи с этим чрезвычайно важно повысить качество оказания медицинской помощи этой категории пациентов, особенно в дебюте заболевания с целью предотвращения неблагоприятных медицинских и социальных последствий. Более широкое применение

медленно действующих симптом-модифицирующих препаратов (SYSADOA) может рассматриваться как один из эффективных методов оптимизации ведения пациентов с ЗОМТ.

Список литературы / References

- Алексеева Л. И., Шарапова Е. П., Таскина Е. А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптоматического и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2014. № 52 (2). С. 174–177.
Alekseeva L. I., Sharapova E. P., Taskina E. A., Chichasova N. V., Imametdinova G. R., Shostak N. A., Pravdyuk N. G., Denisov L. N. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: The assessment of the structure-modifying effect of the drug. Rheumatology Science and Practice. 2014; 52 (2): 174–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-174-177>
- Гафаров И. Р., Глазунов С. Ю. Оценка функциональных результатов лечения остеоартроза голеностопного сустава. Здоровье и образование в 21 веке. 2018. Т. 20. № 12. С. 60–64.
Gafarov I. R., Glazunov S. Yu. Evaluation of the functional results of the treatment of ankle osteoarthritis. Health and education in the 21st century. 2018. Vol. 20. No. 12. P. 60–64.
- Девликамова Ф. И. Вертеброгенная миофасциальная боль: от теории к практике. Эффективность локальной инъекционной терапии препаратами с медленным структурно модифицирующим действием. Opinion leader. Неврология. 2020. № 37, с. 87–91.
Devlikamova F. I. Vertebral myofascial pain: from theory to practice. The effectiveness of local injection therapy with drugs with a slow structurally modifying effect. Opinion leader. Neurology. 2020. no. 37, p. 87–91.
- Зборовский А. Б., Бабаева А. Р. Новые подходы к лечению заболеваний околосуставных мягких тканей. Терапевт. архив, 1997, т. 69. № 5, С. 82–84. УДК 616.72–018.28–08–07.
Zborovskiy A. B., Babaeva A. R. New approaches to the treatment of diseases of the periarticular soft tissues. Therapist. Archive, 1997, vol. 69. No. 5, pp. 82–84. UDC 616.72–018.28–08–07.
- Зборовский А. Б., Бабаева А. Р. Эволюция вопроса систематизации заболеваний внесуставных мягких тканей. Клин. ревматология, 1997. № 3. С. 59–68.
Zborovskiy A. B., Babaeva A. R. Evolution of the issue of systematization of diseases of extra-articular soft tissues. Wedge. rheumatology, 1997. No. 3. S. 59–68.
- Зборовский А. Б., Бабаева А. Р., Фофанова Н. А. и др.. Эффективность комбинированной терапии с включением альфлутопа при остеоартрозе и периартрите. Вестник ВМА, 1998, № 4, с. 111–113.
Zborovskiy A. B., Babaeva A. R., Fofanova N. A. and others. The effectiveness of combination therapy with the inclusion of alflutop in osteoarthritis and periarthritis. Bulletin of VMA, 1998, No. 4, p. 111–113.
- Полякова Ю. В., Ахвердян Ю. Р., Папичев Е. В. и др. Роль препарата на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы в комплексной терапии остеоартрита и дегенеративных заболеваний плечевого сустава. Медицинский алфавит 2019, том № 2, № 37. С. 40–43.
Polyakova Yu. V., Akhverdyan Yu. R., Papichev E. V., Sivordova L. E., Zavorodsky B. V., Zborovskaya I. A. Role of drug on basis of bioactive concentrate from small marine fish in complex therapy of osteoarthritis and degenerative diseases of shoulder joint. Medical alphabet. 2019; 2 (37): 40–43. (In Russ.). [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37\(42\)-40-43](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37(42)-40-43)
- Ревматология. Клинические лекции. Под ред. проф. В. В. Бадокина. М. Литература, 2012. 592 с.
Rheumatology. Clinical lectures. Ed. prof. V. V. Badokin. M. Literature, 2012. 592 p.
- Российские клинические рекомендации «Ревматология». Под ред. акад. РАН Е. А. Насонова. ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с.

- Russian clinical guidelines 'Rheumatology'. Ed. acad. RAS E. L. Nasonov. GEOTAR-Media, 2017. 464 p.
- Хитров Н. А. Лечение патологии параартикулярных тканей перифокальными инъекциями комбинированных препаратов. Медицинский совет. 2019 (18): 28–38.
Khitrov N. A. Treatment of pathology of para-articular tissues by perifocal injections of combined drugs. Medical advice. 2019 (18): 28–38. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-18-92-102>
 - Хабиров Ф. А., Хабирова Ю. Ф. Миофасциальная боль – современные проблемы диагностики и лечения в практике врача первичного звена. Практическая медицина. 2019. Т. 17, № 7, с. 8–16.
F. A. Khabirov, Yu. F. Khabirova Myofascial pain – modern problems of diagnosis and treatment in practice of a primary care physician. Practical medicine. 2019. V. 17, No. 7, pp. 8–16. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-5.
 - Чичасова Н. В. Современные подходы к терапии остеоартрита. Медицинский совет. 2020; 4: 126–135.
Chichasova N. V. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020; (4): 126–135. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2020-4-126-135.
 - Широков В. А., Валамина И. Е., Исайкин В. А. и др. Экспериментальное обоснование улучшения репарации посттравматического поражения сухожилий с использованием оригинального биоактивного концентрата мелких морских рыб. Российский журнал боли. 2020; 18 (4): 50–58.
Shirokov V. A., Valamina I. E., Isaykin V. A., Tsaregorodtseva A. E., Solodushkin S. I. Experimental evidence of improved posttraumatic tendon reparation under original bioactive small marine fish concentrate. Russian Journal of Pain. 2020; 18 (4): 50–58. <https://doi.org/10.17116/pain201804150>
 - P. V. Balint, L. Terslev, P. Aegerter, et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondylarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative Annals of the Rheumatic Diseases Dec 2018, 77 (12) 1730–1735; DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213609.
 - A. Batticciotto, S. Olivieri, R. Talotta. Achilles pain persistence in patients affected by spondylarthritis: ultrasonographic and biomechanical study. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.5891>
 - Combe B. et al. 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. Ann Rheum Dis. 2016; 0: 1–12.
 - Constantino F. et al Cluster-based spondylarthritis phenotypes defined at baseline are predictive of 5-year severity outcome in the DESIR cohort/doi/10.1136/annrheumdis-2019-eular.3307
 - Filippucci E., Smerilli G., Di A., et al. Ultrasound definition of enthesitis in spondylarthritis and psoriatic arthritis: arrival or starting point? Annals of the Rheumatic Diseases Nov 2021, 80 (11) 1373–1375; DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220478.
 - E. Maman, V. Masson-Behar, B. Coustet, et al. Enthesitis in Rheumatoid Arthritis and Spondylarthritis: An Ultrasound Study Annals of the Rheumatic Diseases Jun 2016, 75 (Suppl 2) 1226; DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.412.
 - M. Mani, K. Baccouche, S. Hmila, et al. Importance of ultrasonography for the detection of peripheral enthesitis in spondylarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases Jun 2017, 76 (Suppl 2) 926; DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.5230
 - J. A. Mendonça, L. B. Fernandes, W. N. Do Amaral. Ultrasound imaging in evaluation of enthesitis: status and perspectives Annals of the Rheumatic Diseases Jun 2019, 78 (Suppl 2) 2041; DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3836.
 - D. Simon, A. Kleyer, S. Bayat, et al. Biomechanical stress in the context of competitive sports training triggers enthesitis. Annals of the Rheumatic Diseases Jun 2021, 80 (Suppl 1) 1275; DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1793.
 - T. Suzuki, Y. Hidaka, Y. Seri Retrocalcaneal bursitis precedes or accompanies achilles tendon enthesitis in the early phase of rheumatoid arthritis <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.1815>
 - A. B. Zborovskiy, A. R. Babaeva Clinical and laboratory assessment of alflutop efficiency in the treatment of osteoarthritis and periarthritis. Revista de Reumatologie 1997, Suppl V. 5, p. 155–156.

Статья поступила / Received 16.11.21
Получена после рецензирования / Revised 18.11.21
Принята к публикации / Accepted 18.11.21

Сведения об авторах

Бабаева Аида Руфатовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой.
ORCID: 0000-0002-7588-8089
Ансарова Анна Амирановна, ассистент кафедры. ORCID: 0000-0001-8580-8305
Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры.
ORCID: 0000-0002-8837-3674
Кострюкова Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры.
ORCID: 0000-0002-2952-6079

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Волгоград

Автор для переписки: Бабаева Аида Руфатовна. E-mail: arbabaeva@list.ru

About authors

Babaeva Aida R., PhD Med, professor, head of Internal Diseases Dept.
E-mail: arbabaeva@list.ru, ORCID: 0000-0002-7588-8089
Ansarova Anna A., assistant at Internal Diseases Dept. ORCID: 0000-0001-8580-8305
Kalinina Elena V., PhD Med, associate professor at Internal Diseases Dept.
ORCID: 0000-0002-8837-3674
Kostryukova Irina V., PhD Med, associate professor at Internal Diseases Dept.
ORCID: 0000-0002-2952-6079

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Babaeva Aida R. E-mail: arbabaeva@list.ru

Для цитирования: Бабаева А. Р., Ансарова А. А., Калинина Е. В., Кострюкова И. В. Периастикулярные поражения как актуальная проблема общей врачебной практики: современные возможности диагностики и повышения эффективности лечения. Медицинский алфавит. 2021; (33): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-7-14>

For citation: Babaeva A. R., Ansarova A. A., Kalinina E. V., Kostryukova I. V. Periaarticular lesions as actual problem of general practice: modern possibilities of diagnosis and boosting effectiveness of treatment. Medical alphabet. 2021; (33): 7–14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-7-14>



КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10¹



УМЕНЬШАЕТ боль уже на второй неделе применения²

ЗАМЕДЛЯЕТ прогрессирование остеоартрита³

ВОССТАНАВЛИВАЕТ уровень защитных Рg в слизистой желудка, сниженный на фоне приема НПВП⁴

1. Инструкция по медицинскому применению препарата. 2. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004; №4. 3. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014; №52(2): 174–177. DOI: 14412/1995-4484-2014-174-177. 4. Дроздов В.Н. и др. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом // РМЖ. 2019; 12: 74–78.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕКЛАМА РУ П N012210/01



BIOTENHOS, 115432, Москва,
пр-т Андропова, д. 18, корп. 6,
тел. +7(495)150-24-71

alflutop.ru
ЗдоровьеСуставов.рф

Место сывороточного кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты)

Г. В. Лукина, П. И. Кулакова, А. А. Новиков, Е. Н. Александрова, Н. А. Савенкова,
Е. В. Волнухин, А. Н. Ковшик, А. Г. Климец

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

Введение. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) часто имеют поражения опорно-двигательного аппарата, которые являются внекишечным проявлением и в основном относятся к группе серонегативных спондилоартритов (СПА). Анкилозирующий спондилит (АС) является одной из основных форм заболеваний из группы спондилоартритов, взаимосвязанных с ВЗК. Частота встречаемости АС у пациентов с ВЗК представляет интерес для выяснения общей патофизиологии заболеваний. Для диагностики патологии кишечника обязательно проводится колоноскопия. Проведение колоноскопии у пациентов с АС для выявления ВЗК, особенно при отсутствии симптоматики со стороны кишечника, весьма затруднительно. В основном для диагностики ВЗК используется определение фекального кальпротектина. В последнее время отмечен интерес к сывороточному кальпротектину, повышение уровня которого ассоциируется с более высокой активностью болезни и является маркером интенсивности воспаления в кишечнике. Однако в настоящее время нет единого мнения относительно клинического значения для сывороточного кальпротектина.

Цель исследования. Оценить возможность использования сывороточного кальпротектина в ранней диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с АС в реальной клинической практике.

Материал и методы. Было обследовано 50 пациентов с АС, соответствующих модифицированным нью-йоркским критериям 1984 года. Среди них было 36 (72%) мужчин, 14 (28%) женщин, средний возраст составил $42,5 \pm 9,9$ года, средняя продолжительность заболевания – $13,4 \pm 8,7$ года. Всем больным проводились исследования: клинический анализ крови, СОЭ, СРБ, исследование уровня фекального кальпротектина (ФК), эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия и количественный анализ уровня сывороточного кальпротектина (СК) методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов MRP8/14 ELISA KIT (BÜHLMANN Laboratories AG, ФРГ). Диапазон исследования: 0,4–3,9 мкг/мл.

Результаты. У большинства пациентов отмечалась высокая активность АС, среднее значение BASDAI составило $5,3 \pm 1,8$, ASDAS CRP – $3,7 \pm 1,01$. У 78% пациентов уровень ФК составил более 100 мкг/г кала, повышение уровня СК отмечалось у 18%. ВЗК были диагностированы у 11 пациентов, из которых у 6 (12%) пациентов – болезнь Крона и у 5 (10%) – язвенный колит, в остальных (78%) случаях патологии кишечника не выявлено. Уровень СК коррелировал с уровнем СОЭ ($r = 0,5$) и СРБ ($r = 0,5$) ($p < 0,05$), меньшая корреляция отмечалась с уровнем ФК ($r = 0,4$) ($p < 0,05$).

Выводы. Показана достоверная взаимосвязь между СК, СРБ и СОЭ. Потенциально СК может быть использован для оценки воспалительной активности АС. В настоящее время недостаточно данных для оценки возможности использования СК в диагностике ВЗК у пациентов с АС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анкилозирующий спондилит, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, кальпротектин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of serum calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis (preliminary results)

G. V. Lukina, P. I. Kulakova, A. A. Novikov, E. N. Alexandrova, N. A. Savenkova,
E. V. Volnukhin, A. N. Kovshik, A. G. Klimets

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

SUMMARY

Background. Patients with inflammatory bowel diseases (IBD) often have lesions of the musculoskeletal system, which is an extra-intestinal manifestation and mainly belongs to the group of seronegative spondyloarthritis (SPA). Ankylosing spondylitis (AS) is one of the main forms of diseases from the group of spondyloarthritis, associated with IBD. The frequency of AS in patients with IBD is of interest for elucidating the general pathophysiology of diseases. Colonoscopy is required to diagnose intestinal pathology. Colonoscopy in patients with AS to detect IBD, especially in the absence of intestinal symptoms, is very difficult. Mainly for the diagnosis of IBD, the definition of fecal calprotectin is used. Recently, there has been an interest in serum calprotectin, an increase in which is associated with a higher activity of the disease and is a marker of the intensity of inflammation in the intestine. However, there is currently no consensus on the clinical significance for serum calprotectin.

The aim. To evaluate the role of serum calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel disease in patients with ankylosing spondylitis.

Materials and methods. In the analysis were included 50 patients with AS, fulfilling the modified New York criteria, among them were 36 (72%) men and 14 (28%) women, the mean age of patients was 42.5 ± 9.9 , mean disease duration was 13.4 ± 8.7 years. All patients were examined with ESR, CRP, FC (range: 100–1800 µg/g), esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy and quantitative analysis of the SC level using ELISA (Bühlmann MRP8/14 ELISA, range: 0.4–3.9 µg/ml).

Results. All patients had a high disease activity, mean BASDAI was 5.3 ± 1.8 , mean ASDAS CRP was 3.7 ± 1.01 , mean ASDAS ESR was 3.6 ± 1.01 . 78% patients had high FC level (more than 100 µg/g), while only 18% patients had an increase of SC level. IBD were diagnosed in 11 cases: 6 (12%) patients with CD and 5 (10%) patients with UC, in the remaining cases (78%) was no intestinal pathology. Only two patients with IBD had a high SC level. SC level was more correlated with ESR ($r = 0.5$) and CRP ($r = 0.5$) ($p < 0.05$), than with FC level ($r = 0.4$) ($p < 0.05$).

Conclusion. The results have shown that there was currently insufficient data to assess the possibility of using SC in the diagnosis of IBD in patients with AS. There was a significant association between the SC, CRP and ESR, but not fecal calprotectin. Potentially SC may be more representative for systemic inflammation than intestinal inflammation.

KEY WORDS: ankylosing spondylitis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, fecal calprotectin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) часто имеют поражения опорно-двигательного аппарата, включая периферический артрит, энтезит, дактилит и спондилит, которые в основном классифицируются как серонегативный спондилоартрит (СПА). Периферическое и аксиальное поражение суставов может предшествовать, быть сопутствующим или развиваться уже после диагностики ВЗК [1]. Одно из крупных наблюдательных 20-летних исследований IBSEN выявило распространенность скелетно-мышечного поражения, связанного с ВЗК, в 17,2 %, а доля развития СПА составила 27,9 % случаев [2]. Анкилозирующий спондилит (АС) является одной из основных форм заболевания из группы спондилоартритов, часто встречаемых у пациентов с ВЗК. Распространенность АС у пациентов с ВЗК составляет от 5 до 10 % случаев [3]. По данным нашего предыдущего исследования (на меньшей выборке пациентов), встречаемость ВЗК у пациентов с АС составляет до 22,5 % [4].

Выявление частоты случаев АС у пациентов с ВЗК представляет большой интерес с целью уточнения возможной общей патофизиологии заболеваний. Для решения данной задачи необходимо разработать определенный скрининг обследования, поскольку в условиях реальной клинической практики проведение колоноскопии у пациентов с АС при отсутствии кишечной симптоматики проводится крайне редко и лишь у небольшой части пациентов с субклиническим воспалением кишечника со временем развивается ВЗК [5]. Учитывая, что в лечении АС используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), у пациентов с субклиническим поражением кишечника существует риск активации ВЗК [6].

Известно, что при воспалении в кишечнике повышается уровень кальпротектина, и его измерение может стать удобным способом диагностики. Кальпротектин, гетеродимер S100A8 (MRP8) и S100A9 (MRP14), представляет собой кальций-цинк – связанный белок, продуцируемый нейтрофилами. Он высвобождается из активированных моноцитов и гранулоцитов в локальных очагах воспаления (например, слизистой оболочки кишечника при ВЗК или синовиальной оболочки при воспалительном артрите) во время ранней фазы иммунного ответа [7, 8]. В основном для диагностики ВЗК используется определение фекального кальпротектина (ФК). Что касается сывороточного кальпротектина (СК), то, несмотря на то что он подвергается действию протеолитических ферментов, отмечено его повышение при наличии воспаления в кишечнике, которое ассоциируется с более высокой активностью болезни [9]. Установлена значимая роль определения сывороточного кальпротектина как маркера интенсивности воспаления в кишечнике [10]. По некоторым исследованиям, уровень СК отображает активность АС, и его определение может иметь значение в оценке прогнозирования ответа на лечение [11, 12, 13]. Определение количества сывороточного кальпротектина является неинвазивным

методом исследования, которое может помочь диагностировать у пациента с АС наличие ВЗК [14].

Цель исследования: оценить возможность использования сывороточного кальпротектина в ранней диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с АС в реальной клинической практике.

Материал и методы

В ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ» было обследовано 50 пациентов с АС, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении в 2018–2020 годах. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 18 лет и достоверный диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 года [15]. Критериями исключения в исследования были возраст менее 18 лет и наличие другого ревматологического заболевания.

В исследуемой группе было 36 (72 %) мужчин, 14 (28 %) женщин, средний возраст пациентов на момент обследования составил $42,5 \pm 9,9$ года, средняя продолжительность заболевания – $13,4 \pm 8,7$ года. Общая характеристика пациентов представлена в *таблице*.

Всем пациентам выполнялось обследование, включающее оценку воспалительной активности и функциональной способности АС с использованием суммарных индексов. Лабораторное исследование включало клинический и биохимический анализы крови (оценка СОЭ, СРБ), исследование уровня ФК с использованием экспресс-анализатора BÜHLMANN Quantum Blue (ФРГ), (диапазон: 100–1800 мкг/г). Инструментальное обследование, помимо стандартной рентгенографии, включало обязательное проведение эзофагогастродуоденоскопии и колоноскопии. Всем больным проводился количественный анализ уровня СК методом ИФА с использованием коммерческих наборов реагентов MRP8/14 ELISA KIT (BÜHLMANN Laboratories AG, ФРГ). Диапазон исследования согласно инструкции производителя: 0,4–3,9 мкг/мл. Задачами исследования были: определить зависимость уровня СК от активности АС и оценить возможность использования кальпротектина в качестве биомаркера, характеризующего наличие у пациентов с АС воспалительного заболевания кишечника.

Статистический анализ результатов проводился методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США).

Таблица
Общая характеристика пациентов (n = 50)

Мужчины	36 (72%)
Женщины	14 (28%)
Возраст, лет	$42,50 \pm 9,90$
Длительность болезни, лет	$13,40 \pm 8,70$
BASDAI	$5,30 \pm 1,80$
ASDAS CRP	$3,70 \pm 1,01$
ASDAS ESR	$3,60 \pm 1,01$

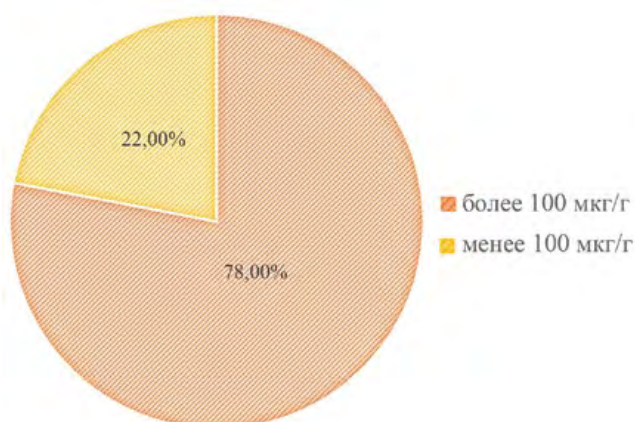


Рисунок 1. Уровень фекального кальпротектина.

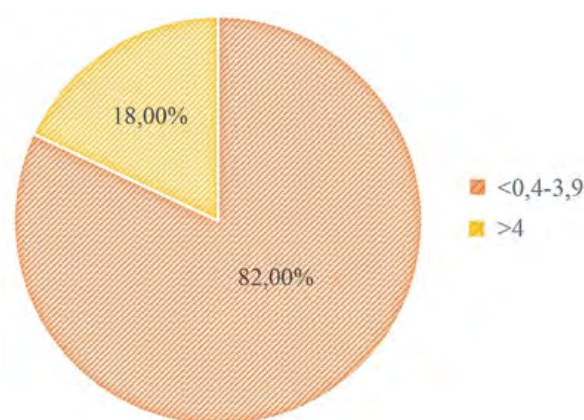


Рисунок 2. Уровень сывороточного кальпротектина.

Результаты

По результатам исследования, у большинства пациентов отмечалась высокая активность АС, среднее значение BASDAI составило $5,3 \pm 1,8$, ASDAS СРБ — $3,70 \pm 1,01$. У 78 % пациентов уровень ФК составил более 100 мкг/г кала, в то время как повышение уровня СК отмечалось только у 18 % (рис. 1, 2).

По данным колоноскопии, ВЗК были диагностированы у 11 пациентов, среди них у 6 (12 %) пациентов — болезнь Крона и у 5 (10 %) пациентов — язвенный колит, в остальных случаях (78 %) патологии кишечника не выявлено (рис. 3).

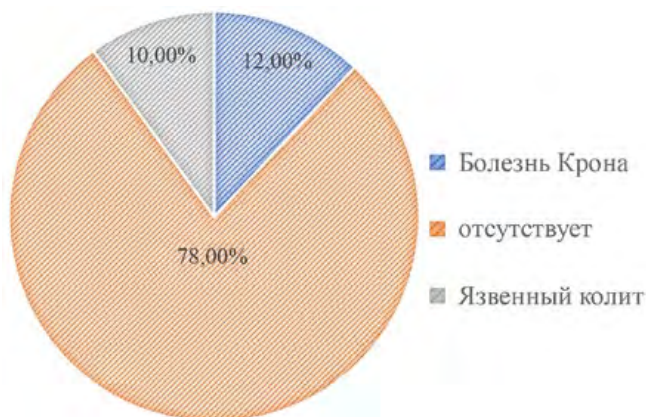


Рисунок 3. Частота развития ВЗК.

Только у двух пациентов, имевших ВЗК, отмечалось повышение уровня сывороточного кальпротектина. Уровень СК достоверно чаще коррелировал с уровнем СОЭ ($r = 0,5$) и СРБ ($r = 0,5$) ($p < 0,05$), которые определяли более высокую активность основного заболевания (АС). Наименьшая взаимосвязь отмечалась между уровнями СК и ФК ($r = 0,4$) ($p < 0,05$).

Обсуждение

По предварительным данным нашего исследования, уровень СК достоверно коррелировал с показателями уровня СРБ и СОЭ, что совпадало с данными других исследований [16, 17]. Впрочем, наименьшая корреляция была отмечена с уровнем ФК. Полученные результаты также свидетельствуют о том, что у пациентов с АС отсутствует связь с повышенным уровнем СК и наличием ВЗК.

Учитывая полученные данные, в настоящее время нельзя однозначно полагать, что определение уровня СК позволяет диагностировать ВЗК у пациентов с АС, в связи с этим рекомендуются дальнейшие клинические исследования.

Заключение

Показана достоверная взаимосвязь между СК, СРБ и СОЭ. Потенциально СК может быть использован для оценки воспалительной активности АС. В настоящее время недостаточно данных для оценки возможности использования СК в диагностике ВЗК у пациентов с АС.

Список литературы / References

- Klingberg E., Strid H., Stahl A. et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2017. 19 (1): 21.
- Alvilde Maria Ossum, Oyvind Palm, Milada Cvanarova, Inger Camilla Solberg, Morten Vatn, Björn Moum, Marte Lie Hoivik & the IBSEN study group (2018). Peripheral arthritis in patients with long-term inflammatory bowel disease. Results from 20 years of follow-up in the IBSEN study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 53: 10–11, 12501256. DOI: 10.1080/00365521.2018.1518482.
- Martin R, Dominique B. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2006; 20 (3): 451–71. DOI: 10.1016/j.berh.2006.03.010.
- Лукина Г.В., Кулакова П.И., Новиков А.А., Александрова Е.А., Савенкова Н.А., Волнухин Е.В., Ковшик А.Н. Частота развития воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты исследования). *Медицинский алфавит*. 2019; 2 (37): 12. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37\(412\)-12-15](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-12-15)
- Lukina G.V., Kulakova P.I., Novikov A.A., Aleksandrova E.A., Savenkova N.A., Volnukhin E.V., Kovshik A.N. The incidence of inflammatory bowel disease in patients with ankylosing spondylitis (preliminary study results). *Medical alphabet*. 2019; 2 (37): 12. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37\(412\)-12-15](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-12-15)
- Eva K, Hans S, Arne S, Anna D, Hans C, Lena O, Helena F. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Research and Therapy*. 2017; 19 (1): 21. DOI: 10.1186/s13075-017-1223-2.
- Cypers H, Varkas G, Beeckman S, et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75: 1357–1362.
- Vogt T, Tenbrock K, Ludwig S, et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med* 2007; 13: 1042–9.
- Bahri, Raihane & Elfarssani, Fadoua & Khayati, Siham & Eddyb, Saidia & Saffour, Hajar & Boukhira, Abderrahman & Salhi, Chellak. (2021). Analytical characteristics of faecal and serum calprotectin or calprotectin assay: What clinical interest? *GSC Advanced Research and Reviews*. 6. 156–163. DOI: 10.30574/gscarr.2021.6.3.0052.
- Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Сывороточный кальпротектин является маркером для определения активности воспалительного процесса и эффективности терапии при воспалительных заболеваниях кишечника. *ЭнГ*. 2014. № 7 (107).
- Sagyn Sagynbaeva V.E., Lazebnik L.B. Serum calprotectin is a marker for determining the activity of the inflammatory process and the effectiveness of therapy in inflammatory bowel diseases. *EiKG*. 2014. No. 7 (107).
- Jinxian H, Zhihua Y, Guoxiang S, Shengjin C, Jinzhao J and L. Discriminating Value of Calprotectin in Disease Activity and Progression of Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis Shenzhen. 2016. DOI: 10.1155/2017/7574147.
- Jinxian Huang, Zhihua Yin, Guoxiang Song, Shengjin Cui, Jinzhao Jiang, Lijun Zhang. Discriminating Value of Calprotectin in Disease Activity and Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis. *Disease Markers*, Vol. 2017, Article ID 7574147 pages, 2017. DOI: 10.1155/2017/7574147.

13. Hu H, Du F, Zhang S, Zhang W. Serum calprotectin correlates with risk and disease severity of ankylosing spondylitis and its change during first month might predict favorable response to treatment. *Mod Rheumatol*. 2019 Sep; 29 (5): 836–842.
14. Авдеева А. С. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2018. № 4. Avdeeva A. S. Clinical significance of calprotectin in rheumatic diseases. *Scientific and practical rheumatology*. 2018. No. 4.
15. van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheumatology*. 1984; 27 (4): 361–8. DOI: 10.1002/art.1780270401
16. Mao JY, Li L, Pang Z. Significance of serum calprotectin in assessing inflammatory bowel disease activity. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017 Oct 17; 97 (38): 3001–3004. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.38.011. PMID: 29061007.

17. Azamezani K, Shahrokh S, Mirzaei S, Asadzadeh Aghdaei H, Amini Kadjani A. The role of serum calprotectin as a novel biomarker in inflammatory bowel diseases: a review study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019 Summer; 12 (3): 183–189. PMID: 31528300; PMCID: PMC6668766.
18. Fukunaga S, Kuwaki K, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H, Yamauchi R, Mori A, Kakuma T, Tsuruta O, Torimura T. Defection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization. *Int J Mol Med*. 2018 Jan; 41 (1): 107–118. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3244.

Статья поступила / Received 22.10.21

Получена после рецензирования / Revised 10.11.21

Принята к публикации / Accepted 10.11.21

Сведения об авторах

Лукина Галина Викторовна, д.м.н., проф., рук. научно-исследовательского отдела ревматологии, рук. Московского городского ревматологического центра. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Новиков Александр Александрович, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Александрова Елена Николаевна, д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Кулакова Полина Игоревна, врач-ревматолог отделения ревматологии. E-mail: p.eremenko@mknc.ru. ORCID: 0000-0003-3747-9644

Савенкова Надежда Алексеевна, к.м.н., врач-ревматолог отделения ревматологии

Волнухин Евгений Владимирович, к.м.н., врач-ревматолог отделения ревматологии. ORCID: 0000-0001-6360-4264

Ковшик Антон Николаевич, врач-ревматолог отделения ревматологии. ORCID: 0000-0002-6608-5460

Климет Анна Геннадьевна, врач-ревматолог отделения ревматологии. ORCID: 0000-0002-9683-4354

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинава Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Кулакова Полина Игоревна. E-mail: p.eremenko@mknc.ru

Для цитирования: Лукина Г. В., Кулакова П. И., Новиков А. А., Александрова Е. Н., Савенкова Н. А., Волнухин Е. В., Ковшик А. Н., Климет А. Г. Место сывороточного кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты). *Медицинский алфавит*. 2021; (33): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-16-19>

About authors

Lukina Galina V., DMSci (habil.), professor, head of Dept of Rheumatology, head of Moscow Rheumatology Centre. ORCID: 0000-0001-7958-5926

Novikov Aleksandr A., PhD Bio Sci, leading researcher, Department of clinical Immunology. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Aleksandrova Elena N., PhD Med, head of Laboratory of Clinical Immunology. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Kulakova Polina I., rheumatologist of Dept of Rheumatology. E-mail: p.eremenko@mknc.ru. ORCID: 0000-0003-3747-9644

Savenkova Nadezhda A., PhD Med, rheumatologist of Dept of Rheumatology

Volnukhin Evgeniy V., PhD Med, rheumatologist of Dept of Rheumatology. ORCID: 0000-0001-6360-4264

Kovshik Anton N., rheumatologist of Dept of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-6608-5460

Klimetz Anna G., rheumatologist of Dept of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-9683-4354

Moscow Clinical Scientific and Practical Centre n.a. A. S. Loginov, Moscow, Russia

Corresponding author: Kulakova Polina I. E-mail: p.eremenko@mknc.ru

For citation: Lukina G. V., Kulakova P. I., Novikov A. A., Alexandrova E. N., Savenkova N. A., Volnukhin E. V., Kovshik A. N., Klimetz A. G. Role of serum calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis (preliminary results). *Medical alphabet*. 2021; (33): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-16-19>



Анифролумаб продемонстрировал эффективность по различным показателям активности кожной и суставной форм заболевания у пациентов с системной красной волчанкой

Представленный на ежегодном Европейском конгрессе ревматологов (EULAR 2021) апостериорный (post-hoc) анализ обобщенных данных клинических исследований III фазы TULIP показал, что, по сравнению с плацебо, применение анифролумаба ассоциировалось со снижением кожных проявлений и артрита по трем различным критериям оценки заболевания у пациентов со среднетяжелой и тяжелой системной красной волчанкой (СКВ). В ходе анализа изучали наиболее частые проявления заболевания. Анифролумаб – на настоящий момент незарегистрированный первый в своем классе ингибитор интерферона I типа.

С точки зрения кожных проявлений СКВ, разница в частоте ответа на анифролумаб, по сравнению с плацебо, на 52-й неделе составила 13,5% по индексу активности заболевания СКВ (SLEDAI), 15,5% – по индексу Британской группы по изучению системной красной волчанки (BILAG) и 15,6% – по модифицированному индексу площади распространения и степени тяжести кожной красной волчанки (mCLASI). С точки зрения артрита, различия в частоте ответа составили 8,2% по индексу SLEDAI, 11,8% – по индексу BILAG и 12,6% – по ответу суставов на терапию.

Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне применения анифролумаба в исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 были инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, инфузионные реакции и опоясывающий лишай.

Регистрационное досье препарата анифролумаб по показанию СКВ подано компанией «АстраЗенека» на рассмотрение регуляторных органов США, ЕС, Японии и Российской Федерации, решение ожидается во второй половине 2021 года. В настоящее время анифролумаб не зарегистрирован ни в одной стране.

Основная программа клинических исследований III фазы TULIP (Treatment of Uncontrolled Lupus via the Interferon Pathway – лечение неконтролируемой волчанки через влияние на сигнальный путь интер-

ферона) включает два исследования: TULIP-1 и TULIP-2, в которых оценивали эффективность и безопасность анифролумаба в сравнении с плацебо. Оба исследования были рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми, с участием пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ, серопозитивных по наличию антинуклеарных антител, получавших стандартную терапию. Стандартная терапия включала пероральные глюкокортикостероиды, противомаларийные препараты и иммунодепрессанты (метотрексат, азатиоприн или микофенолата мофетил). В исследовании TULIP-2 превосходство анифролумаба, по сравнению с плацебо, доказано по нескольким конечным точкам эффективности в обеих группах пациентов, получавших стандартную терапию. В ходе исследования 362 пациента, соответствующие критериям включения, были рандомизированы (1:1) в группу анифролумаба в дозе 300 мг или плацебо в виде внутривенной инфузии каждые 4 недели. В исследовании TULIP-2 оценивали влияние анифролумаба на снижение активности заболевания по шкале комплексной оценки волчанки на основе BILAG (BILAG). В исследовании TULIP-1 457 пациентов, соответствующих критериям включения, были рандомизированы (1:2:2) в группы анифролумаба 150 мг, анифролумаба 300 мг или плацебо в виде внутривенной инфузии каждые 4 недели в дополнение к стандартной терапии. Исследование не достигло своей первичной конечной точки, основанной на комбинированном показателе индекса ответа SR14.

Наряду с основной программой III фазы TULIP продолжается изучение применения анифролумаба для лечения СКВ в рамках долгосрочной расширенной III фазы исследования. Завершены исследования II фазы в отношении подкожного введения анифролумаба у пациентов с СКВ. Кроме того, компания «АстраЗенека» изучает потенциал анифролумаба при различных заболеваниях, в которых ключевую роль играет интерферон I типа, в частности при волчаночном нефрите, кожной красной волчанке и миозите.



Результаты применения полиакриламидного геля Нолтрексин у пациентов с различной стадией гонартроза в амбулаторной практике



В. И. Кузнецов

В. И. Кузнецов

ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15», Волгоград

РЕЗЮМЕ

Введение. Остеоартрит коленных суставов является наиболее распространенным заболеванием суставов, поражающим более 80% людей старше 55 лет. Приоритетным методом лечения гонартроза считается локальная инъекционная терапия с введением эндопротезов синовиальной жидкости на основе гиалуроновой кислоты, включенная во второй этап алгоритма ESCO 2019. Вязкоэластичные полиакриламидные гели для внутрисуставного введения с 2003 года также показали высокую эффективность при симптоматическом лечении ОА. С 2018 года активно применяется новый эндопротез синовиальной жидкости ПААГ третьего поколения Нолтрексин.

Цель исследования. Сравнение эффективности и безопасности применения вископротеза Нолтрексин с пероральным применением НПВП у пациентов с гонартрозом I–III стадии.

Материалы и методы. 40 пациентов с гонартрозом участвовали в сравнительном исследовании эффективности и безопасности инъекционной терапии Нолтрексином 4,0 мл № 2 (группа исследования, А) и перорального применения НПВП 200 мг в сутки (группа сравнения, В). НПВП принимали в группах А и В, срок терапии в обеих группах составлял 1 месяц. Результаты оценивали стандартными методами осмотра, включая измерение объема движений в суставе, и балльной оценкой физических признаков, тестами с ходьбой по лестнице и на расстояние, ВАШ, WOMAC, индекс Лекена.

Результаты. В группе А выявлено более значимое снижение боли по ВАШ до 15–20 мм при гонартрозе I–II стадии и до 25–30 мм при III стадии, снижение индекса Лекена до 1–2 и 3–4 баллов соответственно. В группе В с терапией по схеме, а далее – «по требованию» в течение 6 месяцев выявлено снижение ВАШ на 8–9-е сутки, через 6 месяцев наблюдения уровень боли при I–II стадии – не выше 20–25 мм, при III – не ниже 40–45 мм. Индекс Лекена снижался до 2 баллов при I–II стадии и до 6–7 баллов – при III. Данные WOMAC коррелировали с ВАШ.

Выводы. 1) Нолтрексин может использоваться как безопасный эндопротез синовиальной жидкости в виде локальной инъекционной терапии у пациентов с недостаточным эффектом от хондропротекторов и НПВП. 2) Нолтрексин рекомендуется использовать на всех стадиях остеоартроза, а также у коморбидных пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, гонартроз, эндопротез синовиальной жидкости, Нолтрексин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Results of use of polyacrylamide gel Noltrexsin in patients with different grades of gonarthrosis in outpatient practice

V. I. Kuznetsov

Clinical Emergency Hospital No. 15, Volgograd, Russia

SUMMARY

Introduction. Osteoarthritis of the knee joints is the most common joint disease affecting more than 80% of people over 55 years of age. The priority method for the treatment of gonarthrosis is the use of local injection therapy with the introduction of synovial fluid endoprosthesis based on hyaluronic acid, included in the Second Step of the ESCO 2019 algorithm. Viscoelastic polyacrylamide gels for intra-articular administration since 2003 have also shown their high efficiency in the symptomatic OA treatment. Since 2018, the new 3rd generation PAAG endoprosthesis of synovial fluid, Noltrexsin, has been actively used.

Objective. To compare the efficacy and safety of Noltrexsin viscoprostheses use with oral NSAIDs in patients with grade I–III of gonarthrosis.

Materials and methods. 40 patients with gonarthrosis participated in a comparative study of the efficacy and safety of injection therapy Noltrexsin 4.0 ml No. 2 (study group, A) and oral administration of NSAIDs 200 mg per day (comparison group, B). NSAIDs were taken in groups A and B, the duration of therapy in both groups was 1 month. The results were evaluated by standard examination methods, including measuring the range of motion in the joint and scoring of physical signs, tests with walking up the stairs and at a distance, VAS, WOMAC, Lequesne Index.

Results. In group A, a more significant reduction in pain according to VAS was revealed to 15–20 mm at the grade I–II of gonarthrosis and up to 25–30 mm in the grade III, a decrease in the Lequesne index to 1–2 and 3–4 points, respectively. In group B with a standard therapy, and then on-demand within 6 months, a decrease in VAS was revealed on the 8–9th day, and after 6 months the level of pain at the grade I–II did not exceed 20–25 mm, at the grade 3 it did not decrease below 40–45 mm. The Lequesne Index decreased to 2 points at the grade I–II and to 6–7 points at the grade III. Changes of WOMAC index correlated with VAS.

Conclusions. 1. Noltrexsin can be used as a safe endoprosthesis of synovial fluid in the form of local injection therapy in patients with insufficient effect of chondroprotectors and NSAIDs. 2. Noltrexsin is recommended for use at all stages of arthrosis, as well as in comorbid patients.

KEY WORDS: osteoarthritis, gonarthrosis, synovial fluid endoprosthesis, Noltrexsin.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Общие сведения

Остеоартроз (ОА) относится к гетерогенной группе заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща и субхондральной кости [7–10, 18, 20].

ОА с поражением коленных суставов (гонартроз) различной этиологии является наиболее распространенным заболеванием суставов, поражающим более 80% людей старше 55 лет [8]. В нашей стране ОА страдает около 15 миллионов человек. По данным статистики, в России распространенность ОА за последние годы возросла на 48%, а ежегодная первичная заболеваемость – более чем на 20%, что связано с глобальным

старением населения. Это заболевание встречается у каждого третьего пациента в возрасте от 45 до 64 лет и у 60–70% – старше 65 лет [5–9]. Остеоартроз является второй по частоте причиной инвалидизации после сердечно-сосудистых заболеваний и одной из основных причин хронического болевого синдрома и временной нетрудоспособности, значительно снижающих качество жизни пациентов [18]. В ближайшее время распространенность ОА будет неуклонно расти, что связано с увеличением продолжительности жизни населения и процентного соотношения лиц с ожирением в возрасте 60 лет и старше [18, 20].

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с остеоартритом (ОА) предусматривают различные методы лечения, среди которых есть как фармакологические, так и нефармакологические, направленные преимущественно на уменьшение клинических проявлений болезни, коррекцию функциональной недостаточности суставов, ограничение прогрессирования заболевания и в конечном счете на улучшение качества жизни больных [20]. Лечение больных с ОА чаще проводится в амбулаторных условиях, за исключением случаев купирования выраженной боли, при неэффективности амбулаторной терапии или необходимости хирургического вмешательства [20, 22, 23]. Для консервативного лечения ОА чаще всего применяют как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС) внутрисуставно, так и препараты глюкозамина, хондроитина и средства для внутрисуставного введения, содержащие гиалуроновую кислоту (ГК), или препараты полиакриламидного геля (ПААГ). Разработка и внедрение в клиническую практику хондропротекторов существенно поменяли представления о технологиях лечения [7–9]. Среди этих средств центральное место занимает ГК для внутрисуставного введения, представляющая собой полисахаридный полимер.

Применение ГК при ОА

Приоритетным методом лечения гонартроза (ГА) считается использование локальной инъекционной терапии (ЛИТ) с введением эндопротезов синовиальной жидкости [6]. В мировой практике наиболее часто используют протезы суставной жидкости, содержащие ГК в концентрации 10 мг/мл [4, 6, 7]. Эффективность инъекций препаратов ГК, применяемых при ОА, прежде всего для купирования суставных болевых синдромов, – тема для дискуссий в медицинском мире [4]. По результатам экспертного консенсуса 2019 года на основании метааналитического обзора данных были обновлены международные рекомендации по лечению пациентов с ГА, коксартрозом и «полиартикулярным» ОА [5, 6]. Сформулированы базовый принцип и ключевые положения в пошаговом алгоритме терапии ГА, согласно которому на шаге 2 при неэффективности НПВП в купировании боли предложена внутрисуставная ЛИТ: ГКС при острой боли и воспалении либо инъекции ГК в случае менее выраженной боли, но при необходимости достижения более длительного эффекта [7–9]. Таким образом, эксперты утвердили обоснованность вискоsupplementation на ранних этапах в алгоритме лечения ОА.

Средства, содержащие ГК, оказывают, по данным некоторых авторов [10–12], структурно-модифицирующее действие. Последнее позволяет более эффективно воздействовать на прогрессирование ОА и потенциально снизить

необходимость в эндопротезировании сустава [7–11]. Впервые применение препаратов ГК для лечения пациентов с ОА было предложено в 1942 году Т.А. Balazs, но только в 1970-х годах появились препараты ГК, пригодные для использования у человека. В 1998 году применение имплантатов ГК для внутрисуставного введения при ОА было одобрено Управлением по санитарному контролю за продуктами и медикаментами министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) [7, 11].

Кроме обеспечения вязкоупругих свойств синовиальной жидкости, ГК играет важную роль в поддержании структурных и функциональных характеристик суставного хряща. Систематические обзоры показали, что клинический эффект после внутрисуставного (в/с) введения гиалуронатов длится 5–13 недель [1–4]. В организме гиалуронаты расщепляются ферментами класса гиалуронидазы, при этом период их полураспада в суставе колеблется от нескольких дней до 3 недель [5, 6]. Некоторые клинические исследования продемонстрировали, что вискоsupplementation гиалуронатами увеличивает риск побочных эффектов [4, 7–13]. На фоне этого перспективным направлением становится вископротезирование, особенно при наличии противопоказаний к фармакотерапии и (или) хирургическому лечению ОА. Вископротезирование представляет собой замену синовиальной жидкости синтетическим лубрикантом, который по своим физическим характеристикам близок к нормальной синовиальной жидкости.

Применение ПААГ при ОА

С 2003 года российский производитель предложил оригинальный вариант решения проблемы вискоsupplementation и восстановления утраченных механических свойств синовиальной жидкости при ОА – синтетический препарат Нолтрекс™ [9]. Полиакриламидный эндопротез второго поколения Нолтрекс является хорошо известным медицинским изделием и уже 18 лет применяется в клинической практике в России, европейских странах, США и Канаде. За этот период проведено более миллиона внутрисуставных инъекций. Безопасность и эффективность Нолтрекса были доказаны в 11 клинических исследованиях [7–10, 14]. Известны другие вязкоэластичные полиакриламидные гели (ПААГ), которые также показали высокую эффективность при симптоматическом лечении ОА и исследованы в том числе в детском возрасте [8, 9].

Первые исследования Нолтрекса провели в МОНИКИ имени Н. Ф. Владимирского в 2000–2004 годах [8, 9, 14–17]. Исследователи проанализировали результаты лечения 50 пациентов с I–IV стадией ГА и длительностью заболевания менее 10 лет. Оценка результатов лечения проводилась через 7 дней, 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев после последней инъекции. Отмечено достоверное уменьшение боли как в покое, так и при активных движениях и ходьбе. Спустя 18 месяцев интенсивность болевого синдрома в покое и при движении, объем движений в суставе оставались достоверно менее выраженными, чем до введения эндопротеза. Было показано, что эффективность Нолтрекса мало зависела от индивидуальных характеристик пациентов (пол, возраст) и течения заболевания [30].

Долгосрочные эффективность и безопасность Нолтрекса были подтверждены в крупном многоцентровом проспек-

тивном контролируемом исследовании [8–10, 14, 15]. Из 527 включенных взрослых пациентов с ГА исследование завершили 408. Длительность исследования составила 104 недели. Препарат назначался курсом из трех еженедельных инъекций по 2,5 мл. Продолжительность эффекта составила более 52 недель, при невысоких стадиях – до 104 недель, что существенно дольше, чем продолжительность лечебного эффекта ГК. На конечном этапе показатели снизились, однако, несмотря на это, около 92 % пациентов отметили некоторый уровень удовлетворенности лечением, в том числе 80 % были удовлетворены или очень довольны. Исследование подтвердило хорошую переносимость и безопасность Нолтрекса: не было отмечено серьезных нежелательных явлений, а наиболее частым осложнением являлась артралгия (9,3 % пациентов) [9, 12, 15]. Эффективность, простота применения и высокая безопасность Нолтрекса отмечены и украинскими авторами: ни у одного из 67 пациентов с ГА не было зафиксировано побочных эффектов (воспаление, аллергические реакции) [11].

Казахский ревматолог Ж. Б. Агибаева на примере 20 человек показала, что введение Нолтрекса при ГА обеспечивало значительное улучшение клинических показателей. Так, суставной индекс снижался уже через 24 часа более чем в 1,5 раза, дальнейшая его динамика обеспечивала наилучший уровень среди всех групп обследованных. В качестве контроля было обследовано 13 больных ОА, которые получали соответствующее комплексное лечение без внутрисуставного введения лекарств. Автор пришла к выводу, что Нолтрекс обладает хорошим эффектом искусственной суставной смазки, уменьшает боль и хруст в суставах и не обладает побочным действием. У больных ОА II стадии достоверный эффект наступает после второй инъекции, при III стадии – после третьей инъекции [27–30].

Сравнительное контролируемое исследование было проведено в РУДН. 60 пациентов с гонартрозом были разделены на две равные группы. В обеих группах пациентам назначалась одинаковая терапия НПВС в течение 10 дней, в одной из групп проводили ЛИТ с курсовым введением Нолтрекса. Результаты оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли и индекса WOMAC. Длительность исследования составила 9 месяцев. В группе НПВС к концу исследования уровень боли повышался. В группе Нолтрекса отмечалось значительное купирование симптомов, через 3 месяца после лечения были зафиксированы достоверно более низкий уровень боли и улучшение функции [15].

Новая схема введения была изучена в ходе открытого многоцентрового клинического исследования на базе МОНИКИ имени М. Ф. Владимирского, МОГВВ и муниципальных больниц Московской области. 236 пациентам со II–IV стадией ГА однократно вводили Нолтрекс. Оценку проводили с использованием опросника Лекена. В результате исследования в большинстве случаев был получен стойкий клинический эффект, выразившийся в быстром (1–6 недель) улучшении двигательной активности пациентов, снижении или купировании болевого синдрома, существенном улучшении качества жизни пациентов. Через 24 недели после инъекции эффект не только не ослабевает, но в большинстве случаев закрепляется или становится чуть более выраженным. За счет большой продолжительности защитного действия достигается столь длительная разгрузка сустава и компенсирующих его функ-

цию мышц, что происходит восстановление изометрических и динамических возможностей нижних конечностей [15].

Имеющиеся отечественные и зарубежные данные клинических тестов на животных и клинических исследований показывают высокую эффективность и безопасность применения ПААГ в качестве эндопротеза синовиальной жидкости при ОА. ПААГ является стабильным биоинертным и биосовместимым соединением, не распадается на мономеры, не вызывает каких-либо токсических или воспалительных реакций и не обладает сенсibilизирующим или мутагенным действием. ПААГ – синтетический материал, который не содержит компонентов биологического происхождения и, в отличие от ГК, практически не вызывает аллергических реакций. Тканевая реакция выражается транзиторной гиперплазией синови и выселением в полость сустава макрофагов и синовиоцитов. Введение ПААГ не приводит к дистрофии суставных поверхностей. Использование эндопротеза на основе ПААГ дает быстрое снижение боли и улучшение функции сустава. Механизм действия связан со смазывающими свойствами эндопротезов, длительная разгрузка сустава способствует восстановлению возможностей конечностей, увеличение количества фагоцитов и синовиоцитов может стимулировать анаболический цитокиновый ответ [27, 29, 30]. В организме человека отсутствуют специфические ферменты, расщепляющие ПААГ. Благодаря этому срок действия эндопротеза на основе ПААГ в разы превышает срок действия ГК, что является неоспоримым преимуществом таких протезов синовиальной жидкости.

Информация об эндопротезе Нолтрексин

С 2018 года в клинической практике активно применяется новый эндопротез синовиальной жидкости ПААГ Нолтрексин (Noltrexsin, производитель – Bionoltra SA, Швейцария). Швейцарская компания Bionoltra участвует в научно-исследовательской деятельности и разработках медицинских изделий с 2008 года и инициирует создание новых формул, исследования и тестирование продукции. Bionoltra приобрела у компании «Научный центр „Биоформ“» (Россия) запатентованную формулу «материал – биополимер водосодержащий с ионами серебра стерильный „Аргиформ“», на основе которой производится медицинское изделие Нолтрекс. Совместно с европейскими специалистами компания разработала усовершенствованную инновационную технологию производства формулы на основе трехмерного полиакриламида. Нолтрексин является оригинальным биополимерным эндопротезом синовиальной жидкости третьего поколения.

По данным производителя, Нолтрексин является новым препаратом с доказанной высокой эффективностью, выраженной вискоапплементацией и высокой степенью биосовместимости. Нолтрексин на основе трехмерного полиакриламида со стабилизирующим pH-буфером и ионизированным серебром максимально эффективен при любой стадии остеоартрита, обеспечивает длительную механическую и биохимическую стабилизацию сустава и безопасен при введении в сустав и выведении из организма. Нолтрексин состоит из единой макромолекулы с более плотной сшивкой, что делает его более совершенным продуктом, для которого требуется меньшее число инъекций на курс лечения. Эндопротез имеет один из самых высоких показателей молекулярной массы – показатель M_r выше 14 МДа, и за счет высокой вязкости восстанавливает

нормальную биохимическую среду сустава. Повторный курс при его применении необходим спустя 9–24 месяца за счет высокой устойчивости ПААГ к ферментативному, оксидативному и гидролитическому расщеплению.

Особенности терапии ОА

Эффективность SYSADOA (симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА) широко обсуждалась в медицинском сообществе многие годы, и до последнего времени отношение к ним существенно различалось в разных странах. В последнее время опубликованы многочисленные рекомендации по ведению больных ОА: EULAR [7, 8, 10], ACR [7, 8], OARSI [18]. ESCEO провело анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [7, 8, 18]. В результате был создан алгоритм ведения ОА, в котором четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленно действующих препаратов (хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и гидрохлорида, диацереина, неомыляемых соединений масла авокадо и масла сои, а также внутрисуставного введения ГК).

Лечение ОА затрудняет наличие коморбидных состояний [15, 16, 30] у подавляющего большинства пациентов, 60 % которых имеют два и более сопутствующих заболевания [16, 30]. Ведущим симптомом при ОА является боль, поэтому необходима анальгетическая терапия. По заключению OARSI, именно наличие коморбидной патологии зачастую делает классическую терапию ОА неадекватной [15, 16]. По мнению экспертов OARSI, имеется умеренный риск неудачи терапии при наличии у пациента сахарного диабета, артериальной гипертензии, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, депрессии и ожирения, а также высокий риск при наличии в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений, инфаркта миокарда и почечной недостаточности [15–17]. В первую очередь эти заболевания являются факторами риска развития осложнений при использовании НПВП [15, 16].

В 2014 году ESCEO был предложен алгоритм ведения больных с ГА, отражающий последовательное применение основных методов терапии заболевания [18]. При продолжающемся болевом синдроме после применения ацетаминофена, симптоматических препаратов замедленного действия, локальных форм препаратов (шаг 1) и при противопоказаниях для приема НПВП эксперты предлагают рассматривать вопрос о применении внутрисуставного введения ГК и ГКС [18, 30]. Существует определенная обратная зависимость эффективности ЛИТ от рентгенологической стадии ОА, хотя можно наблюдать хорошие результаты и при IV стадии ГА [7, 10, 11].

Показания к внутрисуставному введению заменителей синовиальной жидкости:

- достоверный диагноз первичного или вторичного ГА (посттравматического, после удаления мениска, на фоне ортопедических аномалий);
- механический ритм боли (боль возникает в суставе преимущественно во время нагрузки и вечером после нагрузки);
- отсутствие признаков синовита (нет местной гипертермии, выпота в суставе);
- I–III рентгенологическая стадия ГА.

Наличие признаков синовита является относительным противопоказанием для введения эндопротезов на ос-

нове ГК или ПААГ [7, 11, 12, 14]. В этой ситуации показано обязательное купирование воспаления (например, внутрисуставное введение ГКС), а затем, при сохранении механического ритма боли при отсутствии признаков синовита, проведение курса инъекций эндопротеза. Введение эндопротеза на основе ПААГ рекомендуется начинать не ранее чем через 7–10 дней после купирования воспаления. При двустороннем ОА возможно проведение инъекций одновременно в оба сустава [11, 12].

В нашем исследовании мы впервые изучили свойства усовершенствованного медицинского изделия Нолтрексин при проведении вископротезирования в коленных суставах у пациентов с гонартрозом. В группу лечения входили пациенты в том числе с коморбидными состояниями, что должно продемонстрировать не только эффективность и безопасность самой локальной инъекционной терапии Нолтрексином при ОА, но также применимость такого лечения в будущем у пациентов, которые либо не имеют возможности получить стандартную терапию первого шага или первой части второго шага по алгоритму, либо имеют противопоказания к проведению эндопротезирования сустава.

Материалы и методы

Постмаркетинговое моноцентровое сравнительное обсервационное исследование проводилось с 2019 по 2021 год в поликлиническом отделении клинической больницы скорой медицинской помощи № 15 Волгограда. Авторы заявляют об отсутствии вовлеченности производителя Bionoltra в инициацию, разработку дизайна, формат проведения и обработку результатов данного исследования.

Целевой группой в исследовании были пациенты с идиопатическим одно- или двусторонним гонартрозом I–III стадии с рентгенологически верифицированным диагнозом соответствующей стадии (по классификации J. Kellgren, J. Lawrence; 1975). Общая длительность наблюдения – 12 месяцев, кратность визитов – на 30-й, 60-й, 180-й и 360-й день.

В исследование включались пациенты, ранее не получавшие лечение с применением полиакриламидного геля Нолтрексин или его аналогового предшественника Нолтрекс, а также НПВП в краткосрочном периоде непосредственно перед участием в исследовании. В группе исследования А у пациентов с ГА I–III стадии проводился курс локальной инъекционной терапии полиакриламидным гелем Нолтрексин 4,0 мл № 2 на фоне противовоспалительной терапии НПВП. Контрольная группа В получала только НПВП. Среди НПВП был выбран таблетированный препарат с активным веществом нимесулид в дозировке 100 мг, который применялся по стандартной схеме.

Основные критерии включения:

- желание и способность больного принять участие в исследовании;
- подписанное добровольное информированное согласие;
- рентгенологически верифицированный диагноз гонартроза I–III стадии с определением степени сужения суставной щели;
- боль при движении более 40 мм по ВАШ;
- отсутствие в анамнезе ЛИТ по поводу гонартроза с применением ПААГ Нолтрексин или Нолтрекс;

- прием стабильной дозы НПВП не менее чем за 2 недели до исследования;
- нормальные показатели клинического анализа крови (лейкоциты $\geq 4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин $\geq 120\text{--}150 \text{ г/л}$);
- нормальные биохимические показатели крови (креатинин $70\text{--}110 \text{ мкмоль/л}$ или клиренс креатинина $> 60 \text{ мл/мин}$; общий билирубин $\leq 1,5$ раза от верхней границы нормы (ВГН); АЛАТ, АСАТ, ЩФ $< 2,5$ раза ВГН);
- отсутствие кристаллов моноурата натрия в удаленной синовиальной жидкости при артроцентезе у пациентов с синовитом (поляризационная микроскопия);
- возраст от 50 до 82 лет;
- ожидаемая продолжительность жизни – 6 и более месяцев.

Для наблюдения допускались пациенты, имеющие артериальную гипертензию I–II стадии, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) не более 35 (А. Quetelet, 1869), без признаков хронической почечной недостаточности и с показателями креатинина крови не более 110 мкмоль/л , показателями мочевой кислоты не более 360 мкмоль/л , имеющие в анамнезе язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, бронхиальную астму вне обострения.

Критерии не включения

Из сравнительного клинического наблюдения были исключены пациенты с индексом коморбидности 5 и более баллов (М.Е. Charlson, P. Pompei; 1987), перенесшие инсульт или инфаркт миокарда, принимающие варфарин, со злокачественными новообразованиями, состоящие на учете.

Так как, согласно инструкции производителя Bionotra, диабет является относительным противопоказанием, учитывая легкую уязвимость тканей при данном заболевании, пациентов, имеющих сахарный диабет, отбирали с особой осторожностью. Исключали больных с диабетическими осложнениями: декомпенсация метаболического обмена, нейротрофические поражения кожных покровов, острая периферическая нейропатия и декомпенсированная диабетическая ангиопатия.

Режимы лечения пациентов

Режим лекарственного лечения вне зависимости от группы. Подбор препаратов для лечения пациентов с ГА I–III стадии во всех группах наблюдения был составлен в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ОА с учетом возраста и коморбидности пациентов [6–12]. Все пациенты получали НПВП с действующим веществом нимесулид 100 мг/таб. в стандартной дозировке 200 мг в сутки в течение периода до 30 дней с последующим приемом «по требованию». Из препаратов для внутрисуставного введения группы ГКС при необходимости применялся стероид с действующим веществом бетаметазон $5 \text{ мг} / 2 \text{ мг/мл}$, который использовали для купирования асептического воспаления только при наличии синовита и при условии отсутствия язвенного анамнеза.

Режим лечения в контрольной группе В. Пациенты получали в качестве препарата сравнения только таблетированные НПВП (нимесулид) по схеме: 200 мг в сут-

ки в течение 14 дней с последующим снижением дозы до 100 мг в сутки в период от 14 дней до 1 месяца.

Режим лечения в группе исследования А. Пациенты получали НПВП по аналогичной схеме. Также они получали инъекционный курс внутрисуставного лечения с введением ПААГ Нолтрексин $2,0 \text{ мл}$ на шприц по схеме $4,0 \text{ мл}$ на инъекцию, всего две инъекции с интервалом 7 дней; анестезия 2%-ным лидокаином $2,0 \text{ мл}$. Особенности анестезии описаны ниже.

Обоснование особенностей ЛИТ Нолтрексин в исследовании

Стандартная схема от производителя согласно инструкции по применению подразумевает до пяти инъекций объемом $2,0 \text{ мл}$, при этом общее количество инъекций на курс (суммарный объем эндопротеза) зависит от стадии ОА, типа сустава, его анатомических особенностей и наполнения ПААГ в процессе курсового введения. Однако в случае с коленным суставом допустимо единовременное введение двойного объема, то есть два шприца за процедуру.

В нашей практике мы придерживаемся принципа «чем меньше внутрисуставных инъекций в курсе лечения, тем выше безопасность процедур». Мы понимаем, что любой производитель максимально исключает риски по своей продукции и эндопротезы имеют идеальную стерилизацию, которая проверяется по внутренним стандартам качества. Тем более что в ПААГ Нолтрексин содержится ионизированное серебро, которое поддерживает стерильность эндопротеза при введении его в невоспаленный сустав. Несмотря на вышеперечисленное, нельзя быть уверенным в абсолютной стерильности любой инъекции, и вот почему. Дело в том, что любая инъекция несет потенциальный риск заноса кожного микророскута (который не всегда может быть стерильным) через просвет иглы. В этой связи, безусловно, соблюдая все правила асептических манипуляций, мы вдвое сокращаем общее количество вмешательств и применяем кратные внутрисуставные инъекции с двойным объемом эндопротеза.

Также мы применяем метод дробного введения анестетика. При проколе суставной капсулы в сухой сустав вводится стартовая порция анестетика в количестве $1/2$ общей дозы для манипуляции. Далее шприц с анестетиком отсоединяется от иглы, к ней подсоединяется шприц с эндопротезом, который вводится в полном объеме, после этого через ту же иглу вводится остальная половина дозы анестетика. Таким образом мы обеспечиваем не только равномерное распределение анестезирующего препарата в полости сустава с очень вязким эндопротезом, но также промываем иглу от остатков ПААГ, тем самым избегая потерь эндопротеза в «мертвом» пространстве просвета иглы.

Оценка результатов

Для оценки эффективности лечения применяли различные взаимодополняющие методы обследования пациентов. Проводили традиционное физикальное обследование, которое дополняли цифровой и балльной оценкой параметров:

- объем коленных суставов определяли в средней трети с помощью сантиметровой ленты;
- объем движений в суставах измеряли с помощью гониометра;

- припухлость сустава оценивали в баллах (от 0 до 2, где 2 – максимальная припухлость);
- болезненность при пальпации по ходу суставной щели определяли в баллах (от 0 до 2).

Проводили тесты с ходьбой по лестнице и на расстоянии – определяли время ходьбы (в секундах), необходимое для преодоления 10 ступеней по лестнице, а также для прохождения дистанции 30 м по прямой. Уровень боли оценивали с помощью 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), применяли альгофункциональные индексы WOMAC и Лекена. Опросник качества жизни EQ-5D заполняли до начала лечения.

Сравнение полученных результатов проводили по следующим показателям: 1) выраженность боли в коленном суставе в покое и при движении по ВАШ через 1, 2, 6, 12 месяцев наблюдения; 2) функциональную активность по индексу WOMAC, суммарный индекс Лекена (тяжести гонартроза) – через 6–12 месяцев.

Результаты

В исследование были включены 40 пациентов с гонартрозом I–III стадии. Большую часть (80%) испытуемых составили женщины от 50 до 82 лет, в остальных случаях были мужчины в возрасте от 60 до 80 лет. Пациенты были равномерно распределены по двум группам с учетом степени ОА, клинических проявлений, пола и возраста, а также ИМТ (табл. 1).

Группа исследования А ($n = 20$) состояла из 12 пациентов с ГА I и II стадии и 8 пациентов – III стадии, практически аналогичное распределение пациентов по степени ГА было в контрольной группе В ($n = 20$). Все пациенты получали НПВП по схеме, пациенты группы А – Нолтрексин согласно протоколу. ГКС был назначен однократно всего 3 пациентам с реактивным синовитом из 16 больных с ГА III стадии, что составило менее 10% от общего числа пациентов в группах (табл. 2).

Исходный уровень боли по ВАШ 100 мм и индекс по опроснику EQ-5D в группах наблюдения были примерно одинаковы. Опросник EQ-5D также заполнялся с использованием шкалы 100 мм, однако согласно правилам оценки (в отличие от боли по ВАШ) 100 баллов – это наилучшее состояние здоровья, а 0 – наихудшее (табл. 3).

В группе А у всех 20 пациентов ЛИТ с введением Нолтрексина продемонстрировало достоверное и более значимое снижение боли по ВАШ до 15–20 мм при ГА I–II стадии и до 25–30 мм при III стадии, увеличение толерантности к нагрузке. Снижение индекса Лекена до 1–2 и 3–4 баллов соответственно (рис. 1, 2). Пациентам с ГА I–II стадии нимесулид был отменен на 8-е сутки, уровень боли по ВАШ через 6 месяцев не превышал 15–20 мм. Нимесулид пациенты при III стадии ГА продолжали принимать в дозе 200 мг в сутки в течение 14–17 дней с последующим переходом на прием «по требованию» в дозе от 100 до 200 мг в сутки в течение всего периода наблюдения (перед нагрузкой, после нагрузки). Уровень боли по ВАШ при III стадии ГА снижался на 14–17-й день и медленно подвергался регрессу с исходных значений 80–85 мм до 30–35 мм, уменьшилась частота рецидивов выраженного болевого синдрома и реактивного синовита.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа А ($n = 20$)	Группа В ($n = 20$)	P
Возраст, годы, $M \pm s$	51–83 ($67 \pm 7,3$)	50–82 ($66 \pm 6,2$)	0,05
ИМТ, $кг/м^2$, $M \pm s$	30,0 $\pm$ 5,02	27,3 $\pm$ 6,03	0,09

Примечание: M – среднее значение; s – стандартное отклонение; p – t -критерий Стьюдента.

Таблица 2
Режимы лекарственной и ЛИТ Нолтрексин у пациентов с ГА I–III стадии

Лечение	Нимесулид р.о.	Потребность в НПВП через 1 месяц от начала исследования	Бетамета-зон внутрисуставно	Нолтрексин внутрисуставно
Группы				
Группа А (20)	+	6 пациентов	1	+
Группа В (20)	+	8 пациентов	2	–

Таблица 3
Исходный уровень боли по ВАШ и значение индекса EQ-5D ($p = 0,05$)

Стадия ОА Группа лечения, оценка		I	II	III
Группа А	Боль по ВАШ	42,0 $\pm$ 6,13	65,0 $\pm$ 4,70	81,0 $\pm$ 7,02
	EQ-5D	79,0 $\pm$ 6,54	60,0 $\pm$ 3,68	38,0 $\pm$ 5,37
Группа В	Боль по ВАШ	44,0 $\pm$ 7,25	68,0 $\pm$ 3,57	85,0 $\pm$ 4,78
	EQ-5D	80,0 $\pm$ 7,11	59,0 $\pm$ 4,52	35,0 $\pm$ 3,17

Повторные курсы Нолтрексин (через 6 месяцев) потребовались четырем пациентам с двусторонним ГА III стадии.

В группе В (20 пациентов) терапия с применением нимесулида «по требованию» в течение 6 месяцев у 12 пациентов с ГА I–II стадии привела к снижению боли по ВАШ на 8–9-е сутки с последующим снижением дозы НПВП до 100 мг в день и отменой на 7–14-й день. Через 6 месяцев наблюдения уровень боли по визуально-аналоговой шкале у пациентов с I–II стадией гонартроза не превышал 20–25 мм, у пациентов с III стадией гонартроза уровень боли по визуально-аналоговой шкале не снижался менее 40–45 мм. Индекс Лекена, соответственно, снижался до 2 баллов при гонартрозе I–II стадии и до 6–7 баллов при гонартрозе III стадии (рис. 1, 2).

При оценке применяли опросник WOMAC LK с применением шкалы Ликерта (R. Likert, 1932) при ответе на каждый вопрос. При использовании такой модификации опросника интервалы значений по субшкалам составляют: для субшкалы боли WOMAC-A от 0 до 20, для субшкалы скованности WOMAC-B от 0 до 8, для субшкалы функциональности сустава WOMAC-C от 0 до 68. По всем 17 пунктам шкалы WOMAC за весь период наблюдения в течение 12 месяцев пациенты группы А отмечали более значимое и достоверное ($p < 0,05$) улучшение подвижности пораженных суставов (рис. 3). Выявлено достоверное снижение боли у пациентов с ГА I–II стадии ($p < 0,05$).

Повышение толерантности к нагрузке на конечности на фоне лечения наиболее значимым было у пациентов с I–II стадией гонартроза, а также в группе А при всех стадиях ГА. Так, в группе А, получавшей Нолтрексин и НПВП, при I–II стадии повышение толерантности было очень выраженным (+++), при III – выраженным (++). В группе В, получавшей только НПВП, повышение толерантности при I–II стадии было выраженным (++), при III – умеренным (+).

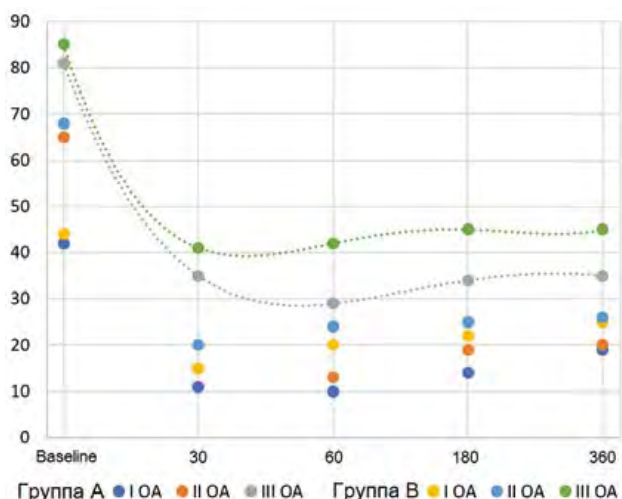


Рисунок 1. Динамика оценки боли по ВАШ в группах в течение 12 месяцев

Рецидивы реактивных синовитов, ассоциированных с увеличением нагрузки на суставы на фоне улучшения общего состояния здоровья, наблюдались только в трех случаях и только при III стадии ГА: в группе А зафиксирован один случай рецидива синовита, в группе В – два. Таким пациентам было назначено однократное внутрисуставное введение бетаметазона с последующим клиническим улучшением и достижением ремиссии. За весь период наблюдения не выявлено ни одного случая НПВП-индуцированной гастропатии, что подтверждает безопасность и целесообразность применения в качестве НПВП нимесулида в амбулаторной практике.

Обсуждение

Существующие многочисленные рекомендации по ведению больных ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей, разработанные ACR (American College of Rheumatology), EULAR (European League Against Rheumatism), OARSI (Osteoarthritis Research Society International), ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), содержат данные об эффективности тех или иных методов лечения, безопасности и нежелательных реакциях, имеющие различные уровни доказательности. В 2019 году прежние

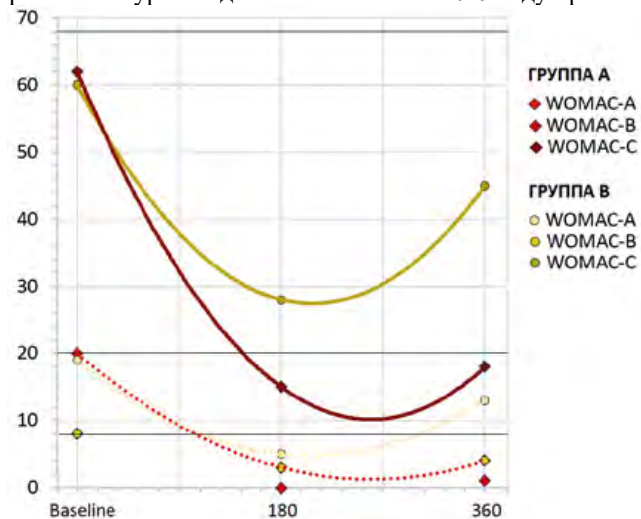


Рисунок 3. Динамика альгофункциональной оценки по опроснику WOMAC в группах в течение 12 месяцев

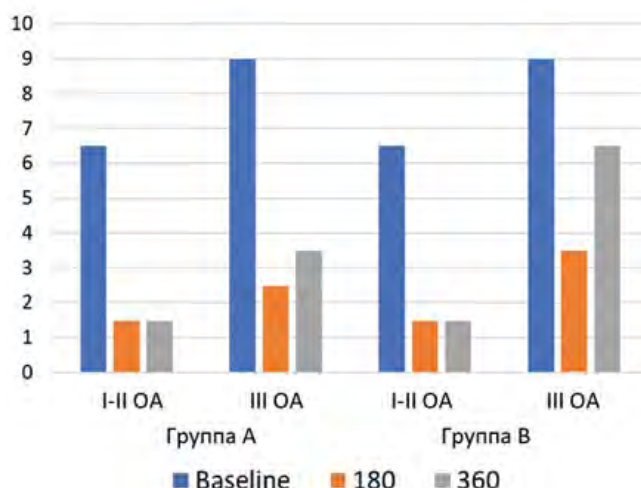


Рисунок 2. Динамика оценки индекса Лекена в группах в течение 12 месяцев

рекомендации были обновлены с использованием доказательной системы GRADE, новых систематических обзоров и метаанализов (ESCEO, OARSI) [7, 8, 18]. Метаанализы плацебо-контролируемых исследований SYSADOA доказали, что глюкозамин, хондроитина сульфат, диацереин, неомыляемые соединения масла авокадо и сои оказывают при ОА положительное действие (от незначительного до умеренного) [22, 23]. ESCEO рекомендует использование этих препаратов для базисного лечения ОА [7, 8, 21–23]. В частности, применение при ОА кристаллического глюкозамина сульфата в нескольких исследованиях продолжительностью от 6 месяцев до 3 лет доказало его преимущество перед плацебо по влиянию на боль [21]. По эффективности это лечение соответствовало действию коротких курсов НПВП. Хондроитина сульфат обладает способностью замедлять прогрессирование ОА, оказывает выраженное обезболивающее действие, хотя мнения исследователей по данному вопросу не всегда совпадают. Недавно опубликованное исследование показало его клинически значимое симптоматическое действие и способность эффективно замедлять прогрессирование структурных изменений хряща [23, 24].

Известно, что изменение свойств синовиальной жидкости (СЖ) играет большую роль (как механическую, так и патогенетическую) в развитии и прогрессировании ОА. При ОА снижаются эластичность и вязкость СЖ и, как следствие, ухудшается ее лубрикативная и протективная функция. ГК входит в состав СЖ и экстрацеллюлярного матрикса, она выполняет важную задачу в поддержании пластичности и эластичности суставного хряща, а также вязкости, эластичности и лубрикативных свойств СЖ, играет роль фильтра для продуктов деградации хряща, защищает болевые рецепторы на синовиальной мембране [20, 21, 23, 25–27]. У больных ГА уменьшаются концентрация и протяженность цепей ГК [27]. Это легло в основу гипотезы, согласно которой уменьшение вязкости СЖ может быть причиной боли при ОА, и послужило предпосылкой для использования инъекций ГК и ПААГ в замещение СЖ [11, 18, 19]. Дальнейшие многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали, что эндопротезы СЖ не только улучшают ее смазывающие свойства, но и оказывают антикатаболическое и анаболическое действие, влияя на патогенетически значимые факторы при ОА.

Введение вископротезов СЖ обеспечивает следующие эффекты:

1. влияние на матриксные протеогликаны, коллагены и гиаладгерины в синовиоцитах, хондроцитах и других клетках;
2. воздействие на регуляцию синтеза эндогенной ГК, протеогликанов и коллагенов; ингибирование экспрессии и функции энзимов, участвующих в деградации хряща; регуляция апоптоза; ингибирование воспалительного ответа;
3. подавление экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ-1 β и матриксной металлопротеиназы-3 (ММП) (стромелизин), которая участвует в деградации матриксных компонентов протеогликанов, ингибирует вызванную ИЛ-1 β стимуляцию продукции ММП-1, ММП-2 и ММП-13, возможно, через взаимодействие ГК с CD44 на хондроцитах;
4. подавление апоптоза хондроцитов и деградации хряща, по данным морфометрического анализа, предупреждение изменений содержания протеогликанов;
5. противовоспалительное действие: ингибирование миграции лейкоцитов, фагоцитоза лейкоцитами, пролиферации лимфоцитов, продукции простагландинов, предупреждение оксидативного повреждения и ингибирования противовоспалительных цитокинов; уменьшение числа активированных макрофагов и лимфоцитов в СЖ, уменьшение синовиальной эффузии у больных ОА [21–24, 26–29].

В нашей практике локальную инъекционную терапию с введением Нолтрексина мы проводили как при одностороннем поражении коленного сустава, так и при двустороннем поражении, при дегенеративном повреждении менисков, передней крестообразной связки, хондромалии мышц. Встречались случаи комбинации одно- и двустороннего поражения коленных суставов, унilaterальный гонартроз с коксартрозом. Часть пациентов со II и III стадией коксартроза получали Нолтрексин по схеме 2,0 мл в неделю, всего две инъекции с хорошим результатом. Причем сразу после введения при условии УЗ-навигации и деликатного проведения процедуры мы осуществляем разработку объема движений в суставе максимально до нормы. С одной стороны, это позволяет выполнять анестезия 2 %-ным лидокаином 6 мл, с другой – Нолтрексин, который, попадая в щель сустава, сразу значительно снижает его ригидность. В этом случае выполняется не менее 15 движений в суставе в горизонтальной плоскости, пока пациент находится в положении лежа на боку.

Кроме того, часть пациентов, которые ранее в течение 10–20 лет наблюдения у ревматолога получали различные нестабилизированные и стабилизированные препараты ГК, но позже стали демонстрировать завершение периода благополучия на фоне терапии гиалуронатами (появились рецидивы синовитов, ассоциированных с нагрузкой), в настоящее время получают Нолтрексин. Наконец, немаловажную роль играет приверженность пациентов к ЛИТ у конкретного врача и доверие, которое они испытывают к специалисту.

На приеме у ревматологов часто встречаются диспластические коксартрозы на фоне дисплазии соединительной ткани – марфаноподобный синдром, синдром Элерса – Данло. Чаще всего это женщины в возрасте от 25

до 60 лет. Некоторым таким пациентам требуется эндопротезирование, при этом показанием является не только нарушение функции опоры и ходьбы, но и грубый характер морфологических изменений головки бедренной кости и вертлужной впадины, когда консервативно помочь пациенту становится уже невозможно.

Врач-интернист (ревматология – «королева внутренних болезней») чаще других коллег-терапевтов сталкивается с коморбидными, сложными, с клинической точки зрения, пациентами. Нередко такие пациенты длительно страдают ОА крупных синовиальных суставов и комбинацией внутренних заболеваний, на фоне которых развиваются реактивные синовиты. При этом они обладают таким перечнем коморбидности, который делает невозможным проведение эндопротезирования либо на момент наблюдения, либо пожизненно. Вот неполный список таких заболеваний: хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, хронические обструктивные бронхолегочные заболевания, хроническая ишемия мозга без острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе или с таковым, язвенная болезнь желудка и ДПК в анамнезе, колоректальный рак, рак яичников, рак молочной железы в анамнезе. Большую часть работы с такими пациентами, за исключением случаев острых состояний (нарушение ритма, ОНМК и др.), в качестве терапевта и кардиолога осуществляет врач-ревматолог на приеме в соответствии с клиническими рекомендациями.

Заключение

Медицинское изделие Нолтрексин для внутрисуставного введения при лечении ОА относится к вископротезам синовиальной жидкости на основе ПААГ третьего поколения со сверхвысокой вязкостью. По рекомендации ведущих специалистов Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова (ЦИТО) Минздрава РФ, препараты ПААГ следует применять при отсутствии достаточного обезболивающего эффекта пероральных хондропротекторов и НПВП. Учитывая выраженное анальгетическое действие и быстроту развития эффекта, у больных с интенсивной суставной болью можно использовать Нолтрексин и на более ранних этапах развития ОА.

Внутрисуставное введение препарата ПААГ Нолтрексин – это эффективный метод терапии ОА, прежде всего крупных суставов, дающий длительный симптом-модифицирующий эффект. Наличие у геля структурно-модифицирующих свойств не было подтверждено данными исследований, что является закономерным фактом, так как полиакриламидные гели являются инертными соединениями, но благодаря их высочайшей вязкости задача применения – осуществление защиты тканей сустава от ударного повреждения и при трении. Нолтрексин подходит для лечения ОА любого синовиального сустава. Для мелких суставов рекомендуется использовать уменьшенную дозировку – 2 мл или менее. Доза (объем) введения подбирается индивидуально и корректируется по мере достижения клинического эффекта.

Наконец, при проведении медико-экономического анализа у 60 больных, получавших либо стандартную терапию гонартроза (НПВП), либо инъекции ПААГ, выявлено достоверно значимое увеличение эффекта, оце-

ненного по индексам Лекена и WOMAC ($p < 0,0001$), с 1-го по 12-й месяц наблюдения без повышения стоимости лечения. Таким образом, включение полиакриламидного геля Нолтрексин в комплекс лечебных мероприятий при ОА позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов на длительный период.

Выводы

1. Нолтрексин может использоваться как безопасный эндопротез синовиальной жидкости в виде локальной инъекционной терапии у пациентов с недостаточным эффектом от хондропротекторов и НПВП.
2. Нолтрексин рекомендуется использовать на всех стадиях остеоартроза, а также у коморбидных пациентов.
3. Полученные данные позволяют рекомендовать при I–III стадии ГА локальную терапию полиакриламидным гелем Нолтрексин в комбинации с коротким курсом нимесулида как преимущественный метод лечения в сравнении с назначением одного НПВП. Рекомендуется амбулаторно использовать выявленные преимущества и возможности локальной терапии Нолтрексином у пациентов с различной степенью гонартроза и различной степенью коморбидности. Необходимо продолжить наблюдение за группами больных остеоартрозом различной стадии для выработки более рациональных фармакологических и немедикаментозных стратегий с целью повышения качества жизни и улучшения состояния пациентов.

Список литературы / References

1. Богданович И.П. Внутрисуставное введение протезов синовиальной жидкости под контролем УЗИ. Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Гродно, 2020. С. 30–32. URL: http://www.grsmu.by/files/file/science/konferencija/sbornik_rad_eco_med_24092020.pdf#page=30
2. Богданович И.П. Intra-articular introduction of synovial fluid prostheses under ultrasound control. Modern issues of radiation and environmental medicine, radiation diagnostics and therapy: a collection of materials of the Republican scientific and practical conference with international participation. Grodno, 2020. pp. 30–32.
3. Гурова Н.Е., Сумная Д.Б., Родина А.А., Кинзерский А.А., Кинзерский С.А. Лечение коксартроза и гонартроза протезами синовиальной жидкости. Научно-спортивный вестник Урала и Сибири. 2019. № 2 (22). С. 44–49.
4. Gurova N.E., Sumnaya D.B., Rodina A.A., Kinzersky A.A., Kinzersky S.A. Treatment of coxarthrosis and gonarthrosis with synovial fluid prostheses. Scientific and Sports Bulletin of the Ural and Siberia. 2019. No. 2 (22). pp. 44–49.
5. Даревич Е.Н. Есть повод гордиться. Opinion leader. 2017. № 3–1 (5). С. 56–60.
6. Darievich E.N. There is a reason to be proud. Opinion leader. 2017. No. 3–1 (5). pp. 56–60.
7. Даревич Е.Н. Лечение гонартроза: эффект есть. Opinion Leader. 2018. № 7. С. 78–82. URL: https://www.noltrex.ru/assets/media/publikacii/2018_ol_lechenie_arthroza_effekt_est.pdf
8. Darievich E.N. Treatment of gonarthrosis: there is an effect. Opinion Leader. 2018. No. 7. pp. 78–82.
9. Дианов С.В., Челябинова Н.А., Селин Д.А., Алимгомедов Ш.М. Комплексное консервативное лечение гонартроза. Актуальные вопросы современной медицины: материалы III Международной конференции Прикаспийских государств. 2018. С. 61–62.
10. Dianov S.V., Cheljakova N.A., Selin D.A., Alimagomedov Sh.M. Complex conservative treatment of gonarthrosis. Actual issues of modern medicine: materials of the III International Conference of the Caspian States. 2018. pp. 61–62.
11. Елисеева Л.Н., Карташова С.В., Бледнова А.Ю., Семизарова И.В. Преимущества использования протекторов синовиальной жидкости при гонартрозе. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3. № 11–2. С. 103–106. URL: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Preimushchestva_ishpolzovaniya_protectorov_sinovialnoy_gidkosti_pri_gonartraze/
12. Eliseeva L.N., Kartashova S.V., Blednova A.Yu., Semizarova I.V. Advantages of using synovial fluid protectors in gonarthrosis. Russian Medical Journal. Medical Review. 2019. Vol. 3. No. 11–2. pp. 103–106.
13. Загородный Н.В. Применение эндопротезов синовиальной жидкости на основе полиакриламидного гидрогеля при остеоартрозе. Opinion Leader. 2018. № 8. С. 84–93.
14. Zagorodny N.V. The use of synovial fluid endoprotheses based on polyacrylamide hydrogel in osteoarthritis. Opinion Leader. 2018. No. 8. pp. 84–93.
15. Загородный Н.В., Карпович Н.И., Канаев А.С., Карпович О.В., Скворцов Д.В., Абдулхабилов М.А., Хиджазин В.Х., Момбеков А.О., Ананьин Д.А. Комплексное лечение пациентов с гонартрозом. Opinion Leader. 2019. № 1 (19). С. 102–110. URL: <https://www.noltrex.ru/assets/media/publikacii/2019-kompleksnoe-lechenie-pacientov-s-gonartrazom.pdf>

- Zagorodny N.V., Karpovich N.I., Kanaev A.S., Karpovich O.V., Skvortsov D.V., Abdulkhabirov M.A., Hijazin V.Kh., Mombekov A.O., Ananyin D.A. Complex treatment of patients with gonarthrosis. Opinion Leader. 2019. No. 1 (19). pp. 102–110.
9. Загородный Н.В., Страхов М.А. Клиническое использование в лечении суставных болевых синдромов синтетического вископротеза Нолтрекс™. Opinion Leader. 2019. № 7–2 (25). С. 24–32. URL: <https://www.noltrex.ru/assets/media/publikacii/Strahov-A-1k-2kvn-3kvn-4kvn.pdf>
- Zagorodny N.V., Strakhov M.A. Clinical use of synthetic Noltrex™ viscoprosthesis in the treatment of joint pain syndromes. Opinion Leader. 2019. No. 7–2 (25). pp. 24–32.
10. Загородный Н.В., Скворцов Д.В., Карпович Н.И., Абдулхабилов М.А., Карпович О.В., Хиджазин В.Х., Момбеков А.О., Ананьин Д.А. Биомеханические показатели походки при внутрисуставном введении биогеля Нолтрекс™ у пациентов с тяжелой стадией гонартроза. Opinion Leader. 2019. № 1 (19). С. 94–100. URL: <https://www.noltrex.ru/assets/media/publikacii/2019-pokazateli-pokhodki-pri-vvedeniiblogelia.pdf>
- Zagorodny N.V., Skvortsov D.V., Karpovich N.I., Abdulkhabirov M.A., Karpovich O.V., Hijazin V.Kh., Mombekov A.O., Ananyin D.A. Biomechanical gait parameters during intra-articular administration of Noltrex™ biogel in patients with severe gonarthrosis. Opinion Leader. 2019. No. 1 (19). pp. 94–100.
11. Загоруйко Ю.Ю., Загоруйко Е.Ю. Особенности растворов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения и современные тенденции в их разработке (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020. Т. 9. № 2. С. 45–54. URL: <https://www.pharmjournal.ru/jour/article/viewFile/756/723>
- Zagoruko Yu.Yu., Zagoruko E.Yu. Features of hyaluronic acid solutions for intra-articular administration and current trends in their development (review). Development and registration of medicines. 2020. Vol. 9. No. 2. pp. 45–54.
12. Зар В.В., Волошин В.П., Мартынов А.Д. Функциональная оценка результатов внутрисуставного введения Нолтрекс™ при лечении пациентов с гонартрозом. Opinion Leader. 2018. № 3. С. 62–69.
- Zar V.V., Voloshin V.P., Martynov A.D. Functional evaluation of the results of intra-articular administration of Noltrex™ in the treatment of patients with gonarthrosis. Opinion Leader. 2018. No. 3. pp. 62–69.
13. Кавалерский Г.М., Кавалерский М.Г., Дугина Ю.Л., Рукин Я.А. Сравнительная характеристика реологических свойств внутрисуставных протезов на основе гиалуроновой кислоты. Кафедра травматологии и ортопедии. 2018. № 1 (31). С. 18–22. URL: <https://ripart.info/upload/kav.pdf>
- Kavalersky G.M., Kavalersky M.G., Dugina Yu.L., Rukin Ya.A. Comparative characteristics of rheological properties of intra-articular prostheses based on hyaluronic acid. Department of Traumatology and Orthopedics. 2018. No. 1 (31). pp. 18–22.
14. Карпович Н.И., Загородный Н.В., Канаев А.С., Карпович О.В., Абдулхабилов М.А., Ананьин Д.А., Гусайниев Т.Р. Локальная инъекционная терапия пациентов с гонартрозом. Пироговский форум травматологов-ортопедов. Москва, 2019. С. 142–144.
- Karpovich N.I., Zagorodny N.V., Kanaev A.S., Karpovich O.V., Abdulkhabirov M.A., Ananyin D.A., Gusainiev T.R. Local injection therapy of patients with gonarthrosis. Pirogovsky forum of traumatologists-orthopedists. Moscow, 2019. pp. 142–144.
15. Карпович Н.И., Загородный Н.В., Скворцов Д.В., Канаев А.С., Абдулхабилов М.А., Шадыан А.Н., Дамаж А. Комплексное лечение пациентов с тяжелой стадией гонартроза с применением внутрисуставных введений полиакриламидного геля Нолтрекс™. Opinion Leader. 2017. № 5. С. 70–77.
- Karpovich N.I., Zagorodny N.V., Skvortsov D.V., Kanaev A.S., Abdulkhabirov M.A., Shadyan A.N., Damazh A. Complex treatment of patients with severe gonarthrosis using intra-articular injections of polyacrylamide gel Noltrex™. Opinion Leader. 2017. No. 5. pp. 70–77.
16. Карпович Н.И., Загородный Н.В., Скворцов Д.В., Канаев А.С., Абдулхабилов М.А., Ананьин Д.А., Хиджазин В.Х. Полиакриламидный гель в лечении пациентов с гонартрозом. Весенние дни ортопедии. Москва, 2019. С. 90–93.
- Karpovich N.I., Zagorodny N.V., Skvortsov D.V., Kanaev A.S., Abdulkhabirov M.A., Ananyin D.A., Hijazin V.H. Polyacrylamide gel in the treatment of patients with gonarthrosis. Spring days of orthopedics. Moscow, 2019. pp. 90–93.
17. Карпович Н.И., Загородный Н.В., Скворцов Д.В., Канаев А.С., Абдулхабилов М.А., Шадыан А., Дамаж А. Применение полиакриламидного геля Нолтрекс в комплексном лечении пациентов с терминальным гонартрозом. Организационные и клинические вопросы оказания помощи больным в травматологии и ортопедии: сборник тезисов XIII межрегиональной научно-практической конференции. Воронеж, 2017. С. 81–83. URL: <https://docplayer.com/70832923-Organizatsionnye-i-klinicheskie-voprosy-okazaniya-pomoshchi-bolnym-v-travmatologii-i-ortopedii.html>
- Karpovich N.I., Zagorodny N.V., Skvortsov D.V., Kanaev A.S., Abdulkhabirov M.A., Shadyan A., Damazh A. The use of noltrex polyacrylamide gel in the complex treatment of patients with terminal gonarthrosis. Organizational and clinical issues of patient care in traumatology and orthopedics: a collection of abstracts of the XIII interregional scientific and practical conference. Voronezh, 2017. pp. 81–83.
18. Корнилов Н.Н., Денисов А.А. Парадигма раннего гонартроза: обзор современных возможностей диагностики и лечения (часть 1). Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 12–2. С. 238–243. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/paradigma-rannego-gonartraza-obzor-sovremennyh-vozmozhnostey-dagnostiki-i-lecheniya-chast-1>
- Kornilov N.N., Denisov A.A. The paradigm of early gonarthrosis: a review of modern diagnostic and treatment capabilities (part 1). Therapeutic archive. 2017. Vol. 89. No. 12–2. pp. 238–243.
19. Корочина К.В., Чернышева Т.В., Корочина И.Э., Полякова В.С., Аверьянов А.А. Патогистологические особенности синовиальной оболочки пациентов с гонартрозом поздних стадий. Оренбургский медицинский вестник. 2017. Т. 7. № 3 (19). С. 15–18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogistologicheskie-osobennosti-sinovialnoy-obolochki-patsientov-s-gonartrazom-pozdnyh-stadiy>
- Korochina K.V., Chernysheva T.V., Korochina I.E., Polyakova V.S., Averyanov A.A. Pathohistological features of the synovial membrane of patients with late-stage gonarthrosis. Orenburg Medical Bulletin. 2017. Vol. 7. No. 3 (19). pp. 15–18.
20. Косарева М.А., Михайлов И.Н., Тишков Н.В. Современные принципы и подходы к лечению гонартроза. Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. С. 69. URL: <https://www.science-education.ru/pdf/2018/6/28292.pdf>
- Kosareva M.A., Mikhailov I.N., Tishkov N.V. Modern principles and approaches to the treatment of gonarthrosis. Modern problems of science and education. 2018. No. 6. p. 69.
21. Кузьмин В.И., Черкашов А.М., Шарамко Т.Г., Горохов М.А. Опыт консервативного и оперативного лечения больных с гонартрозом. II Международный конгресс ассоциации ревматологов: тезисы докладов конгресса. Москва, 2018. С. 84–85. URL: https://2021.rheumo.surgery/public/uploads/RVM/2018/abstracts_rvm_2018.pdf
- Kuzmin V.I., Cherkashov A.M., Sharamko T.G., Gorokhov M.A. Experience of conservative and operative treatment of patients with gonarthrosis. II International Congress of the Association of rheumatologists: abstracts of the Congress reports. Moscow, 2018. pp. 84–85.

22. Мазуров В.И., Лесняк О.М. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Москва: Е-нот, 2017. 528 с.
Mazurov V.I., Lesnyak O.M. Rheumatology. Pharmacotherapy without errors. Moscow: E-noto, 2017. 528 p.
23. Минасов Т.Б., Минасов Б.Ш., Гинойан А.О., Саубанов Р.А., Якупова Е.Р., Хайрутдинов Р.Ф., Ахмедлинова А.А. Возможности базисной терапии субкомпенсированного гонартроза. Opinion Leader. 2020. № 11 (40). С. 40–44.
Minasov T.B., Minasov B.Sh., Ginyan A.O., Saubanov R.A., Yakupova E.R., Khairutdinov R.F., Akhmedlinova A.A. Possibilities of basic therapy of subcompensated gonarthrosis. Opinion Leader. 2020. No. 11 (40). pp. 40–44.
24. Паникар В.И. Особенности клиники, диагностики и лечения гонартроза в старческом возрасте. Автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.30. Паникар В.И. [Место защиты: ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»]. Белгород, 2020. 24 с. <https://www.disscat.com/content/osobennosti-kliniki-diagnostiki-i-lecheniya-gonartrroza-v-starsheskom-vozraste>
Panikar V.I. Features of the clinic, diagnosis and treatment of gonarthrosis in old age: abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences: 14.01.30. Panikar V.I. [Place of defense: Belgorod State National Research University]. Belgorod, 2020. 24 p.
25. Рябинин С.В., Самодай В.Г., Пелешенко Е.И. Повышение клинической эффективности лечения гонартроза с использованием индивидуализированной схемы терапии. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2019. Т. 18. № 3. С. 66–73.
Ryabinin S.V., Samodai V.G., Peleshenko E.I. Improving the clinical effectiveness of gonarthrosis treatment using an individualized therapy regimen. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2019. Vol. 18. No. 3. pp. 66–73.
26. Страхов М.А., Ахпашев А.А. Оценка эффективности и безопасности курсового применения эндопротеза синовиальной жидкости Нолтрексин™ у пациентов с гонартрозом II–IV стадии. Поликлиника. 2020. № 2. С. 50–54. URL: <http://www.poliklin.ru/imagearticle/20202/50-54.pdf>
Strakhov M.A., Akhpashev A.A. Evaluation of the effectiveness and safety of the course use of the Noltrex™ synovial fluid endoprosthesis in patients with gonarthrosis of stage II–IV. Polyclinic. 2020. No. 2. pp. 50–54.
27. Трофимов Е.А., Мазуров В.И. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза: данные трехлетнего проспективного исследования. Терапия. 2021. Т. 7. № 4 (46). С. 155–161. URL: <https://www.alltop.ru/upload/iblock/a0c/a0c4975d8446fd4902bd325068750052.pdf>
Trofimov E.A., Mazurov V.I. Combined drug therapy of post-traumatic gonarthrosis: data from a three-year prospective study. Therapy. 2021. Vol. 7. No. 4 (46). pp. 155–161.
28. Трофимова А.С. Влияние различных медикаментозных методов лечения на клиническое течение гонартроза: автореф. дис. соиск.к.м.н.: 14.01.04. Трофимова Анна Сергеевна [Место защиты: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации]. Санкт-Петербург, 2018. 21 с. <https://www.disscat.com/content/vliyanie-razlichnykh-medikamentoznykh-metodov-lecheniya-na-klinicheskoe-techenie-gonartrroza>
Trofimova A.S. The influence of various medical methods of treatment on the clinical course of gonarthrosis: abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences: 14.01.04. Trofimova Anna Sergeevna [Place of defense: Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov]. St. Petersburg, 2018. 21 p.
29. Хабаров В.Н., Иванов П.А. Биомедицинское применение гиалуроновой кислоты и ее химически модифицированных производных. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 91 с. URL: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/10/NF0015014.pdf>
Khabarov V.N., Ivanov P.L. Biomedical application of hyaluronic acid and its chemically modified derivatives. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 91 p.
30. Хело М.Д., Ахтыамов И.Ф., Абдуллах А.М., Саид Ф.М. Лечение гонартроза – современные тенденции и проблемные вопросы. Практическая медицина. 2018. № 7–1. С. 48–53. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/18155362>
Helo M.D., Akhtyamov I.F., Abdullah A.M., Said F.M. Treatment of gonarthrosis – modern trends and problematic issues. Practical medicine. 2018. No. 7–1. pp. 48–53.

Статья поступила / Received 16.11.21

Получена после рецензирования / Revised 21.11.21

Принята к публикации / Accepted 21.11.21

Сведения об авторе

Кузнецов Владимир Иванович, к.м.н., врач-ревматолог. E-mail: kbsmp15@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-4456-7028

ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15», г. Волгоград

Для переписки: Кузнецов Владимир Иванович. E-mail: kbsmp15@mail.ru

Для цитирования: Кузнецов В.И. Результаты применения полиакриламидного геля Нолтрексин у пациентов с различной стадией гонартроза в амбулаторной практике. Медицинский алфавит. 2021; (33): 20–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-20-29>

About author

Kuznetsov Vladimir I., PhD Med, rheumatologist. E-mail: kbsmp15@mail.ru.
ORCID: 0000-0003-4456-7028

Clinical Emergency Hospital No. 15, Volgograd, Russia

For correspondence: Kuznetsov Vladimir I. E-mail: kbsmp15@mail.ru

For citation: Kuznetsov V.I. Results of use of polyacrylamide gel Noltrexin in patients with different grades of gonarthrosis in outpatient practice. Medical alphabet. 2021; (33): 20–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-20-29>

NOLTREXSIN

ОРИГИНАЛЬНЫЙ БИОПОЛИМЕРНЫЙ
ЭНДОПРОТЕЗ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ
ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Максимально эффективен
при любой стадии остеоартрита

BIONCLTRA
SWISS PRODUCT

+ Доказанная высокая эффективность
+ Выраженная вискозапплементация
+ Высокая степень биосовместимости

noltrexsin.ru

+7 499 394 51 82
info@noltrexsin.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



В. И. Мазуров

Осложнения и причины летальности у пациентов с первичными некротизирующими системными васкулитами



И. Б. Беляева

В. И. Мазуров², И. Б. Беляева^{1,2}, А. Л. Чудинов¹, О. В. Инамова¹

¹СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье представлен анализ особенностей клинического течения, а также основных осложнений у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом) и больных узелковым полиартериитом в течение первых трех лет заболевания. Оценена взаимосвязь осложнений с длительной глюкокортикостероидной терапией. Больные гранулематозом с полиангиитом имели наиболее неблагоприятное течение заболевания с высоким риском осложнений. Выявлена высокая частота развития ишемических инсультов и формирования хронической болезни почек у больных с микроскопическим полиангиитом. Проанализированы случаи осложнений и летальных исходов при первичных некротизирующих системных васкулитах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: АНЦА-ассоциированные системные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, узелковый полиартериит, осложнения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



А. Л. Чудинов



О. В. Инамова

Complications and causes of mortality in patients with primary necrotizing systemic vasculitis

V. I. Mazurov², Belyaeva^{1,2}, A. L. Chudinov¹, O. V. Inamova¹

¹Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The article reviews the clinical symptoms, main complications in patients with ANCA-associated systemic vasculitis (granulomatous with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatous with polyangiitis) and polyarteritis nodosa during the first three years of the disease. We evaluated the relationship between complications and long-term glucocorticosteroid therapy. Patients with granulomatosis had the most unfavourable course of the disease with a high risk of complications. A high incidence of ischemic strokes and chronic kidney disease in patients with microscopic polyangiitis has been identified. We also analyzed cases of lethal outcomes in patients with primary systemic vasculitis.

KEY WORDS: ANCA-associated systemic vasculitis, granulomatous with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatous with polyangiitis, polyarteritis nodosa, complications.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Первичные некротизирующие системные васкулиты (ПНСВ) – группа аутоиммунных заболеваний, при которых развивается некротизирующее воспаление сосудов с развитием ишемических изменений в органах и тканях, кровоснабжаемых соответствующими сосудами [1]. В группу ПНСВ с поражением сосудов мелкого и среднего калибра входят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), узелковый полиартериит (УП) [2]. ГПА – аутоиммунное заболевание, характеризующееся гранулематозным воспалением респираторного тракта и некротизирующим васкулитом сосудов мелкого калибра. Распространенность ГПА составляет примерно 2,3 случая на 100 тысяч человек [3]. МПА представляет собой малоиммунный некротизирующий васкулит сосудов мелкого калибра, в клинической картине которого преобладают проявления

некротизирующего гломерулонефрита, реже – легочного капиллярита [4]. ЭГПА (или синдром Черджа – Стросс) является эозинофильным гранулематозным воспалением респираторного тракта с некротизирующим васкулитом, часто сочетающимся с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и экстравазальными эозинофильными гранулемами [5]. Другим ПНСВ является УП – некротизирующий васкулит сосудов среднего калибра без гломерулонефрита и с частым формированием микроаневризм и тромбозов, приводящих к ишемии и инфаркту различных органов [6]. Некротизирующее воспаление сосудов мелкого и среднего калибра обуславливает тяжесть и полиорганность поражения при ПНСВ. В связи с этим актуальной является задача изучения особенностей клинического течения для наиболее ранней диагностики ПНСВ и своевременного назначения адекватной патогенетической терапии.

Цель исследования: определить особенности клинического течения, характера осложнений и причин летальности при ПНСВ в течение первых трех лет заболевания.

Материалы и методы

В исследование было включено 232 пациента с первичными системными некротизирующими васкулитами (ПНСВ), находившихся на стационарном лечении в КРБ № 25 и СЗГМУ имени И. И. Мечникова в период 2010–2018 годов. Постановка диагноза проводилась в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1990).

Основную группу составили пациенты с АНЦА-СВ ($n = 209$), в группу сравнения вошли больные с УП ($n = 23$), их них 134 женщины и 98 мужчин. Длительность заболевания на момент включения в исследование составляла от 1 до 12 месяцев ($6,7 \pm 1,3$ месяца). Пациенты основной группы были разделены на три подгруппы в зависимости от нозологической принадлежности: ГПА ($n = 94$), МПА ($n = 46$) и ЭГПА ($n = 69$) (рис. 1).

Критерии включения в исследование:

- дебют заболевания в возрасте старше 18 лет;
- соответствие установленных диагнозов критериям Американской коллегии ревматологов (1990);
- морфологическое подтверждение диагноза при отсутствии АНЦА-позитивности;
- длительность заболевания на момент поступления в ревматологический стационар – менее года.

В ходе исследования оценивался характер поражения органов и систем при ПНСВ (ЛОР-органы, легкие, кожа, почки, центральная и периферическая нервная система, органы зрения, желудочно-кишечный тракт, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система) в течение первых трех лет заболевания. Определялось влияние проводимой терапии на клиническое течение, оценивались наиболее частые осложнения в течение первых трех лет заболевания. Проанализированы случаи летальных исходов при ПНСВ.

При статистической обработке данных при помощи SPSS 22.0 использовались методы описательной статистики, однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони, критерии t –Стьюдента, Манна – Уитни, хи-квадрат с поправкой Йетса, корреляционный анализ Пирсона.

Результаты исследования

При изучении частоты и характера поражения различных органов и систем у больных ПНСВ в течение первых трех лет заболевания установлено, что поражение ЛОР-органов превалировало в клинической картине больных с ГПА (87%) в варианте синуситов (57%), отитов (39%),



Рисунок 1. Распределение пациентов с СВ в зависимости от нозологической принадлежности

субглоточного стеноза гортани (16%), язвенно-некротического ринита (63%), нередко сочетающегося с деформацией носовой перегородки (9%). Поражение ЛОР-органов у больных ЭГПА отмечалось реже (у 50%), а при МПА и УП почти не определялось. Развитие гнойного отита, потребовавшего госпитализации в ЛОР-стационар, определялось у 7% больных с ГПА.

Поражение сердечно-сосудистой системы чаще развивалось при ЭГПА и МПА (38,0 и 35,0% соответственно) преимущественно в варианте коронарита и перикардита. При ГПА и УП это поражение развивалось реже (21,0 и 27,5% соответственно). Формирование венозных тромбозов отмечалось у 3 (7,1%) пациентов с МПА, 6 (9,2%) больных с ЭГПА, 2 (8,2%) больных с УП и реже – при ГПА – у 5 (4,7%) больных.

Поражение центральной нервной системы в варианте церебрального васкулита отмечалось чаще у пациентов с АНЦА-СВ (МПА – 22%, ГПА – 17%, ЭГПА – 13%), нежели в когорте пациентов с УП (4%). Подобная закономерность прослеживалась и при оценке частоты развития инсультов. Частота и характер сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений при ПНСВ представлены в таблице 1.

Поражение периферической нервной системы (ПНС) в варианте ишемической полинейропатии наиболее часто отмечалось у больных УП (83%), МПА (65%) и ЭГПА (65%), а при ГПА развивалось только в трети случаев.

По нашим данным, поражение легких в течение первых трех лет заболевания развивалось практически у всех больных с ЭГПА (99%) преимущественно в варианте синдрома бронхиальной астмы (97%), реже – в варианте мигрирующих эозинофильных инфильтратов (64%). Отмечено достоверно более частое поражение легких при ГПА (84%), чем при МПА (59%); $p < 0,001$. Важно отметить, что у больных ГПА преимущественно определялись инфильтраты с распадом легочной ткани (70%), а у больных МПА – проявления легочного капиллярита (50%). В 28% случаев при ГПА отмечалось кровохарканье, иногда с формированием легоч-

Таблица 1
Частота и характер сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у пациентов с ПНСВ ($n = 232$)

Осложнение	1 ГПА, % ($n = 94$)	2 МПА, % ($n = 46$)	3 ЭГПА, % ($n = 69$)	4 УП, % ($n = 23$)	P-value
Инфаркт миокарда	1	2	5	9	–
Тромбоэмболия легочной артерии	0	5	8	4	$P_{1-3} = 0,020$
Инсульт	10	21	11	0	$P_{1-4} = 0,002; P_{2-4} = 0,002$
Повторный инсульт	1	12	5	0	$P_{1-2} = 0,010$

Таблица 2
Основные осложнения со стороны органов зрения
у больных ГПА (n = 94)

Тип осложнения	Частота, %
Компрессия зрительного нерва	11
Перфорация роговицы	3
Потеря зрения	5
Энуклеация глаза	2

ного кровотечения, что существенно превышало данный показатель при трех других нозологиях (менее 4% случаев); $p < 0,002$. В одном случае при ГПА легочное кровотечение, возникшее на фоне высокой активности заболевания и образования множественных инфильтратов с полостями распада, привело к летальному исходу.

Поражение кожи наиболее часто отмечалось у больных УП (83%) в виде пурпуры и язвенно-некротических изменений, что достоверно ($p < 0,010$) превышало частоту поражения кожи в когорте пациентов с АНЦА-СВ (56%) ($p < 0,010$). Проявления ишемической гангрены дистальных фаланг пальцев отмечались у 35% пациентов с УП и в единичных случаях при ГПА и МПА (1 и 2% соответственно), что требовало проведения оперативного лечения. При этом не выявлено достоверной корреляции между развитием ишемии конечностей и проводимой патогенетической терапией.

Характерной особенностью клинического течения ГПА является частое поражение органов зрения (36%) в виде формирования ретробульбарной гранулемы (16%) и конъюнктивита (16%). Эписклерит и увеит отмечались реже (соответственно у 11 и 13% больных). Важно уточнить, что у 7 (8%) пациентов с ГПА для верификации диагноза проводилась биопсия тканей орбиты. Поражение глаз при МПА, ЭГПА и УП диагностировалось значительно реже в течение первых трех лет заболевания. В таблице 2 приведены наиболее часто встречающиеся осложнения со стороны органов зрения у пациентов ГПА.

Поражение почек в течение первых трех лет заболевания отмечалось у 96% больных МПА и у 78% больных ГПА



Рисунок 2. Медиана времени от дебюта клинических проявлений до назначения патогенетической терапии, месяцы, Me [LQ; HQ]

в варианте малоиммунного гломерулонефрита с полулуниями. Быстропрогрессирующий вариант гломерулонефрита достоверно чаще отмечался в когорте больных МПА (48%), нежели в когорте больных с ГПА (19%) ($p < 0,001$). Значительно реже поражение почек встречалось при ЭГПА (38%) и УП (26%), а быстро прогрессирующий вариант гломерулонефрита у этих пациентов развивался в менее чем 3% случаев.

Формирование хронической болезни почек (ХБП) в ходе нашего исследования отмечалось чаще при МПА (61%) и достоверно реже при ГПА и ЭГПА (12 и 24% случаев) ($p < 0,010$). Терминальная стадия ХБП, потребовавшая проведения процедур гемодиализа, была отмечена у 15% больных МПА и у 5% больных с ГПА.

Поражение желудочно-кишечного тракта развилось у 21% больных АНЦА-СВ и значительно реже при УП (4%); $p < 0,001$. Желудочно-кишечные кровотечения отмечались в ходе заболевания у 5,6% больных АНЦА-СВ, что всегда требовало экстренного перевода в хирургический стационар.

Поражения опорно-двигательного аппарата чаще диагностировались у пациентов с УП (83%) и МПА (80%), и несколько реже – при ГПА и ЭГПА (50 и 52% случаев соответственно). Гнойный артрит в течение первых трех лет осложнял течение заболевания у 2,3% больных АНЦА-СВ. Формирование асептического некроза головки бедренной кости происходило у 5% больных УП, а также у 2% больных с АНЦА-СВ. У 2% наблюдаемых пациентов с ГПА развивался остеомиелит.

Инфекционные осложнения, потребовавшие госпитализации наблюдаемых пациентов, выявлялись чаще при МПА (23%), реже – при ГПА (19%), УП (15%) и ЭГПА (13%). При этом формирование сепсиса в течение первых трех лет произошло у 3 пациентов с ГПА и 1 пациента с МПА. Внебольничные пневмонии на фоне иммуносупрессивной терапии в первые три года болезни развились у 4,5% больных при всех ПНСВ.

При оценке проводимой патогенетической терапии установлено, что срок назначения глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков от момента дебюта клинических проявлений заболевания оказался наибольшим в группе больных ГПА (рис. 2).

Важно уточнить, что в течение первого года заболевания цитостатическая терапия назначалась в 93% случаев при ГПА, в 85% – при МПА, в 47% – при ЭГПА и в 78% – при УП (табл. 3). Наиболее часто для индукции ремиссии назначался циклофосфамид.

В одном случае при ГПА в качестве препарата первой линии был использован блокатор пролиферации В-клеток ритуксимаб. Всего за время исследования 14 пациентов получали терапию ритуксимабом (ГПА – 12, МПА – 2) и 1 пациент с ГПА получал терапию белимумабом. Терапию внутривенными иммуноглобулинами получили 8 больных ГПА и 1 больной МПА.

Таблица 3
Первый цитостатический препарат, назначенный в дебюте ПНСВ (n = 232)

Нозология	Циклофосфамид, %	Азатиоприн, %	Микофенолата мофетил, %	Метотрексат, %
ГПА (n = 94)	78	11	2	2
МПА (n = 46)	65	18	2	
ЭГПА (n = 69)	29	18		
УП (n = 23)	61	17		

В ходе индукции ремиссии у 4% пациентов с ГПА имело место формирование геморрагического цистита как проявление лекарственного осложнения на фоне терапии циклофосфамидом.

Бирмингемский индекс активности BVAS (версия 3) был подсчитан у всех пациентов на момент назначения патогенетической терапии. Наиболее высокий средний уровень индекса активности BVAS отмечался в когортах больных ГПА и МПА и оказался достоверно более высоким, нежели в группах больных с ЭГПА и УП ($p < 0,010$) (рис. 3).

Рефрактерность к первоначально назначенной патогенетической терапии, то есть отсутствие регресса клинической активности в течение 6 недель лечения, отмечалась у 39% пациентов с УП, реже – при ГПА и МПА (28 и 27% случаев соответственно), а при ЭГПА регистрировалась только в 7% случаев.

Такие осложнения, как стероидный диабет, остеопороз и компрессионные переломы позвонков, кандидоз чаще всего были связаны с длительным приемом высоких доз ГКС в связи с рефрактерным течением заболевания (табл. 4).

Проведен анализ причин летальных исходов у больных с ПНСВ в течение первых трех лет заболевания. Всего зафиксировано 11 (4,7%) летальных исходов: ГПА – 5 (5,3%) случаев, МПА – 4 (8,7%) случая, ЭГПА – 1 (1,4%) случай, УП – 1 (4,3%) случай. В 2 (0,9%) случаях (ГПА – 1, МПА – 1) причиной летальности была полиорганная недостаточность в рамках высокой активности ПНСВ после самостоятельной отмены патогенетической терапии. Инфекционные осложнения стали причиной летального исхода в 3 (1,3%) случаях, а тромбозмобилические осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, тромбозмобилическая легочная артерия) – в 5 (2,2%) случаях (табл. 5).

В группе пациентов с летальным исходом достоверно чаще отмечалось формирование ХБП к 12-му месяцу заболевания (71%), нежели в группе пациентов без летального исхода (24%); $p < 0,005$.

В ходе исследования был произведен подсчет индекса органного повреждения при системных васкулитах (VDI) через 12 и 36 месяцев заболевания (рис. 4). Нами установлено, что среднее значение индекса VDI через 36 месяцев заболевания в группе больных ГПА было наибольшим (4,7 балла) и достоверно превосходило среднее значение индекса VDI на том же сроке болезни в группе больных с МПА, ЭГПА и УП (3,8, 2,7 и 3,1 балла соответственно). Эти данные свидетельствуют о прогностически неблагоприятном течении ГПА и высоком риске инвалидизации.



Рисунок 3. Средний уровень индекса активности BVAS к моменту назначения патогенетической терапии, баллы

Таблица 4
Осложнения, ассоциированные с длительным приемом ГКС у больных ПНСВ (n = 232)

Осложнение	ГПА, %	МПА, %	ЭГПА, %	УП, %
Сахарный диабет 2 типа	26*	5	11*	9
Кандидоз	10	9	5	4
Остеопороз	23	28	23	30
Компрессионные переломы позвонков	14	19	7	15

Примечание: * – $p < 0,020$.

Обсуждение

Наиболее часто осложнения при ПНСВ возникают в первый год заболевания в связи с поздним назначением патогенетической иммуносупрессивной терапии, а это, в свою очередь, связано с трудностью дифференциальной диагностики из-за крайне вариабельных вариантов дебюта и недостаточной информированности врачей первичного звена об особенностях клинического течения этой формы аутоиммунной патологии.

Течение ГПА часто осложняется поражением зрительного нерва, легочными кровотечениями, гнойными отитами и развитием стероидного диабета. При этом развивающиеся осложнения связаны как с поздним назначением патогенетической терапии, так и с осложнениями от иммуносупрессивной терапии. Позднее назначение цитостатической терапии ведет не только к более быстрому прогрессированию основного воспалительного процесса, но и к более длительному приему высоких доз ГКС, что увеличивает риск формирования таких осложнений, как инфекционные процессы, стероидный диабет и компрессионные переломы на фоне развития стероидного остеопороза.

Таблица 5
Причины летальных исходов при ПНСВ

№	Возраст, лет	Диагноз	Длительность болезни, лет	Причина летального исхода	Поражение в дебюте заболевания		
					Легкие	Сердце	Почки
1	36	ГПА	4	Сепсис	+	–	+
2	47	ГПА	2	Легочное кровотечение	+	–	+
3	75	ГПА	1	Инфаркт миокарда	+	–	–
4	48	ГПА	6	Абсцесс ягодичной области, сепсис	+	+	+
5	64	ГПА	< 1	Полиорганная недостаточность	+	–	+
6	73	МПА	3	Туберкулез	+	–	+
7	72	МПА	1	Ишемический инсульт	–	–	–
8	62	МПА	1	Полиорганная недостаточность	+	–	+
9	28	МПА	2	Массивная тромбозмобилическая легочная артерия	+	+	–
10	49	ЭГПА	3	Инфаркт миокарда. Массивная тромбозмобилическая легочная артерия	+	–	–
11	47	УП	1	Инфаркт миокарда	+	+	+

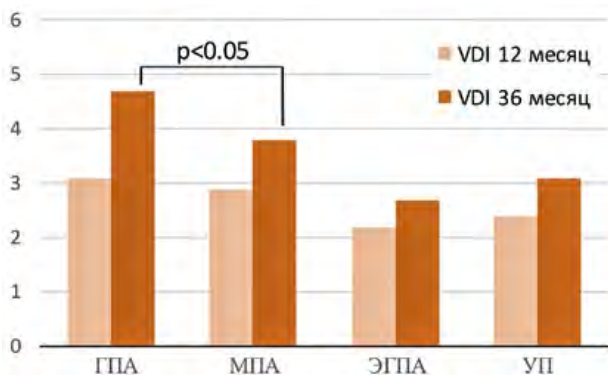


Рисунок 4. Средний уровень индекса повреждения VDI на 12 и 36 месяцев заболевания, баллы

Известно, что самая частая причина острой летальности в дебюте системных некротизирующих васкулитов – легочные кровотечения. Данное осложнение часто встречалось при ГПА и значительно реже – при МПА. По данным различных исследований, 5-летняя выживаемость при ГПА составляет 61–75 %, при МПА – 45–75 %, при УП – 60–80 %, а при ЭГПА – 68–100 % случаев. Отмечено, что предикторами высокой летальности являются пожилой возраст, развитие ХБП и наличие максимального повышения креатинина уже в первые месяцы болезни [8, 9]. Данные нашего исследования подтверждают эту закономерность.

Клиническое течение МПА определялось поражением почек с частым формированием ХБП, нередко с исходом в терминальную стадию ХБП.

Среди тромбозомических осложнений необходимо отметить высокую частоту возникновения ишемических инсультов при МПА и высокую частоту развития инфаркта миокарда у больных УП, что требует применения высокодозных схем пульс-терапии глюкокортикоидов и цитостатиков в дебюте заболевания у этой категории пациентов. В настоящее время зарегистрированы показания для применения блокаторов пролиферации В-клеток при АНЦА-ассоциированных формах СВ (ГП и МП) (ритуксимаб) при высокой активности и полиорганности поражения в дебюте заболевания. В нашем исследовании 14 пациентов получали эту терапию в дебюте заболевания, что позволило существенно снизить активность и индекс повреждения через 36 месяцев наблюдения за пациентами.

Высокая частота ишемического повреждения конечностей при УП требует проведения более агрессивной

патогенетической терапии и обязательного использования антитромботических препаратов, особенно при подозрении на первые проявления ишемии конечностей.

Заключение

Многообразие вариантов клинического течения ПНСВ ставит перед врачами непростую задачу ранней диагностики и проведения активной иммуносупрессивной терапии. В связи с этим при планировании лечения пациентов с ПНСВ врач должен учитывать как сопутствующую патологию, так и вариант дебюта СВ с оценкой преобладающего поражения органов.

Факторами риска формирования значимых осложнений у таких пациентов являются длительный прием высоких доз глюкокортикостероидов, позднее назначение цитостатической терапии, формирование хронической болезни почек в первый год заболевания.

Причинами летальности в первые годы болезни являются полиорганная недостаточность в рамках активности ПНСВ, развившейся на фоне самостоятельной отмены патогенетической терапии, инфекционные и тромбозомические осложнения. Мониторинг и профилактика осложнений являются неотъемлемой задачей курации этих пациентов.

Таким образом, ранняя диагностика и активная стратегия ведения пациентов с дебютом ПНСВ позволяют сохранить высокое качество их жизни на долгие годы и минимизировать риск осложнений и летальности при этих тяжелых системных заболеваниях.

Список литературы / References

1. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-нот, 2021. С. 696.
2. Clinical rheumatology. 3rd edition, revised and enlarged. A guide for doctors. Under. ed. V.I. Mazurov. M.: E-noto, 2021. P. 696.
3. Мазуров В.И. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк: Е-нот, Москва, 2017. С. 479–505.
4. Mazurov V.I. Rheumatology. Pharmacotherapy without mistakes. A guide for physicians. ed. V.I. Mazurov, O.M. Lesnyak: E-noto, Moscow, 2017. P. 479–505.
5. Mahr A., Guillevin L. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004; 51: P. 92–99.
6. Watts RA, Scott DGL. Epidemiology of vasculitis. Oxford: Oxford University Press, 2008. P. 7–22.
7. Richard A. Watts, David G.I. Scott. Vasculitis in Clinical Practice Springer-Verlag New York, 2010. P. 71–77.
8. Насонов Е.А., Баранов А.А., Шишкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999. Стр. 340–347.
9. Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkin N.P. Vasculitis and vasculopathies. Yaroslavl: Upper Volga, 1999. Pp. 340–347.
10. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 371–380.
11. Booth AD, Almond MK, Burns A et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 776–784.
12. Drooger J.C., A. Dees, and A.J.G. Swaak. ANCA-Positive Patients: The Influence of PR3 and MPO Antibodies on Survival Rate and The Association with Clinical and Laboratory Characteristics. *Open Rheumatol J.* 2009; 3: 14–17.

Статья поступила / Received 25.10.21

Получена после рецензирования / Revised 30.10.21

Принята к публикации / Accepted 30.10.21

Сведения об авторах

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., акад. РАН, зав. кафедрой². E-mail: maz.nwgm@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0797-205

Беляева Ирина Борисовна, д.м.н., проф., врач-ревматолог¹, доцент кафедры². E-mail: belib@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7981-6349

Чудинов Антон Леонидович, к.м.н., зав. отделением¹. E-mail: anton-chudinov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7675-5683

Инамова Оксана Владимировна, к.м.н., гл. врач¹. E-mail: ovig74@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9126-3639

¹СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург

²Кафедра терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Беляева Ирина Борисовна. E-mail: belib@mail.ru

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Чудинов А.А., Инамова О.В. Осложнения и причины летальности у пациентов с первичными некротизирующими системными васкулитами. *Медицинский алфавит*. 2021; (33): 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-30-34>

About authors

Mazurov Vadim I., DM Sci (habil.), RAS academician, head of Dept². E-mail: maz.nwgm@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0797-205

Belyaeva Irina B., DM Sci (habil.), professor, rheumatologist¹, associate professor at Dept². E-mail: belib@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7981-6349

Chudinov Anton L., PhD Med, head of Dept¹. E-mail: anton-chudinov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7675-5683

Inamova Oksana V., PhD Med, chief physician¹. E-mail: ovig74@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9126-3639

¹Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Dept of Therapy, Rheumatology, Examination of temporary disability and the Quality of medical care n.a. E.E. Eichwald, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Belyaeva Irina B. E-mail: belib@mail.ru

For citation: Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Chudinov A.L., Inamova O.V. Complications and causes of mortality in patients with primary necrotizing systemic vasculitis. *Medical alphabet*. 2021; (33): 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-30-34>



Изменение концентрации полиглутаматов метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом в ходе лечения и после отмены (анализ двух случаев)

Г.И. Гриднева, Е.С. Аронова, Е.Ю. Самаркина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва



Г.И. Гриднева



Е.С. Аронова



Е.Ю. Самаркина

РЕЗЮМЕ

Введение. Динамика изменения концентрации полиглутаматов метотрексата (МТПГ) за последние 20 лет изучалась несколькими научными группами с использованием различных методов. По ряду причин результаты этих работ нельзя назвать однородными и уверенно проецировать на российскую популяцию больных ревматоидным артритом (РА). При этом терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата (МТ) с четко определенными целевыми значениями метаболитов мог бы являться крайне полезным инструментом в рутинной клинической практике.

Цель исследования. Охарактеризовать концентрацию МТПГ в динамике на фоне лечения и через 12 недель после отмены МТ. **Материалы и методы.** Двое больных ранним РА прослежены через 4, 12, 24 недели после назначения МТ, а также через 12 недель после его отмены вследствие появившейся на фоне лечения тошноты. На каждом визите производился анализ на содержание МТПГ методом тандемной хромато-масс-спектрометрии.

Результаты. На фоне лечения значительно преобладающим метаболитом являлись МТПГ с тремя и четырьмя остатками глутаминовой кислоты (так называемые длинноцепочечные), тогда как через 12 недель после отмены преимущественной фракцией являлся МТПГ 2.

Выводы. Низкие значения МТПГ 3 и МТПГ 4 при высоких значениях МТПГ 2 могут свидетельствовать о недавнем начале лечения или об отмене МТ в пределах ближайших 3 месяцев. При возникновении субъективных нежелательных реакций (НР) целесообразно рассмотреть возможность переключения на лекарственный аналог другого производителя.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: терапевтический лекарственный мониторинг, метотрексат, ревматоидный артрит.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in methotrexate polyglutamate concentration in patients with rheumatoid arthritis during treatment and after discontinuation (review of two cases)

G.I. Gridneva, E.S. Aronova, E. Yu. Samarkina

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

SUMMARY

Introduction. The dynamics of changes in the concentration of polyglutamates of methotrexate (MTPG) over the past 20 years has been studied by several scientific groups using various methods. For a number of reasons, the results of these studies cannot be called uniform and cannot be confidently projected onto the Russian population of patients with rheumatoid arthritis (RA). At the same time, therapeutic drug monitoring of methotrexate (MT) with clearly defined target values of metabolites could be an extremely useful tool in routine clinical practice.

Purpose of the study. To characterize the concentration of MTPG in dynamics during treatment and 12 weeks after discontinuation of MT. **Materials and methods.** Two patients with early RA were traced 4, 12, 24 weeks after MT appointment, and also 12 weeks after its cancellation due to nausea that appeared during treatment. At each visit, an analysis was made for MTPG content by tandem gas chromatography-mass spectrometry. **Results.** Against the background of treatment, the significantly predominant metabolite was MTPG with three and four residues of glutamic acid (the so-called long-chain), while 12 weeks after discontinuation, MTPG 2 was the predominant fraction.

Conclusions. Low values of MTPG 3 and MTPG 4 with high values of MTPG 2 may indicate a recent initiation of treatment or MTB cancellation within the next 3 months. In the event of subjective adverse reactions (ADRs), it is advisable to consider the possibility of switching to a drug analogue of another manufacturer.

KEY WORDS: therapeutic drug monitoring, methotrexate, rheumatoid arthritis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Метотрексат (МТ) – препарат, относящийся к группе Антиметаболитов, в настоящее время считается «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита (РА) [1–3]. МТ – пролекарство, его превращение в активные метаболиты происходит внутри клеток, посредством присоединения остатков глутаминовой кислоты и образования МТ полиглутаматов (МТПГ) [4]. В такой форме МТ задерживается внутри клеток. На практике используется определение концентрации МТПГ в эритроцитах. Учитывая тот факт, что, по данным большинства работ, отсутствует связь между концентрацией различных МТПГ и развитием нежелательных реакций, ценность определения различных МТПГ обусловлена прежде всего возможностью прогнози-

ровать лечебный эффект МТ [5]. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) МТ разработан и успешно применяется в онкологии [6].

До настоящего времени в ревматологической практике не удалось создать валидированную модель, основанную на терапевтическом контроле МТ, которая позволила бы прогнозировать лечебный эффект и нежелательные реакции (НР) у больных РА, поэтому данный препарат по-прежнему назначается методом подбора дозы (следует начинать с дозы 10–15 мг в неделю с увеличением по 5 мг каждые 2–4 недели до 20–30 мг в неделю в зависимости от эффективности и переносимости), на основании клинических рекомендаций по лечению ревматоидного артрита [7].

Визит	4 недели лечения		12 недель лечения		24 недели лечения		12 недель после отмены	
Метаболит МТ	С., 71 год	Ю., 54 года	С., 71 год	Ю., 54 года	С., 71 год	Ю., 54 года	С., 71 год	Ю., 54 года
МТПГ 2	13,47	5,35	7,15	1,92	1,59	4,08	0,70	20,74
МТПГ 3	88,14	27,10	95,86	15,72	31,02	164,21	0,53	1,07
МТПГ 4	6,08	1,28	29,84	6,49	1,75	8,95	0,63	3,74

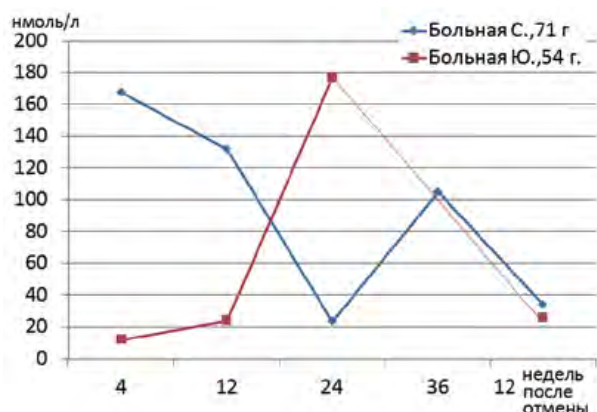


Рисунок 1. Динамика МТПГ 2–4 в эритроцитах на фоне лечения и через 3 месяца после отмены

Решить задачу персонализированного назначения МТ можно, имея в наличии технологию, которая позволяла бы отследить метаболизм применяемого лекарственного средства в определенных контрольных точках с достаточной достоверностью. Из известных методов биохимического определения концентрации МТПГ наиболее предпочтительным является использование масс-спектрометрии, сопряженной с жидкостной хроматографией (ВЭЖХ-МС-МС) — физико-химического метода определения вещества по отношению массы молекулы к заряду и времени выхода [8].

Для успеха длительной терапии крайне важным является, безусловно, четкое соблюдение предписаний врача. Изучая вопрос приверженности терапии, Kelley Brady в соавторстве с Thierry Dervieux установили, что уровень МТПГ 3 менее 5 нмоль/л в эритроцитах свидетельствует о грубых нарушениях схемы терапии или же невосприимчивости больного к МТ [9]. В этой же работе установлены пороговые значения для этого метаболита, которые соответствуют субтерапевтическому, промежуточному и терапевтическому уровням МТПГ 3.

Недавно было показано, что короткие перерывы (1–3 недели) в лечении не оказывают существенного влияния на концентрацию метаболитов МТ [10], а взаимосвязи концентрации МТПГ, по крайней мере у европейской популяции больных, с развитием НР не обнаружено [11–13].

Нами была разработана методика ТЛМ МТ у больных РА, с помощью которой мы имели возможность наблюдать изменения концентрации основных метаболитов МТ в динамике.

Представляем результат ТЛМ МТ в ходе лечения и после отмены у двух пациенток с диагнозом РА (согласно критериям ACR/EULAR – 2010), не принимавших ранее МТ.

Материалы и методы

Больная С., 71 год, продолжительность заболевания — 1 месяц. Больная Ю., 54 года, продолжительность заболевания — 6 месяцев.

Обе пациентки обратились в НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой в 2018 году. Обе страдали артериальной гипертензией II степени, обе проводилась терапия эналаприлом и бисопрололом; ни одна не получала ни статины, ни омега-3. Скорость клубочковой фильтрации превышала 60 мл/мин у обеих пациенток. Пациентки получали МТ в форме раствора для подкожного введения в дозе 20 мг в неделю. Через 4, 12 и 24 недели от начала терапии и через 3 месяца после отмены МТ производился забор венозной крови для определения концентрации МТПГ. В обоих случаях причиной отмены МТ было развитие нежелательных реакций в виде тошноты, вне зависимости от дозы препарата (больная С.), и выраженная тошнота в сочетании с недостаточной эффективностью МТ в дозе 20 мг в неделю (больная Ю.). Концентрации МТПГ с двумя, тремя и четырьмя остатками глутаминовой кислоты (МТПГ 2–4), определялись в эритроцитах методом тандемной хромато-масс-спектрометрии.

Результаты

Концентрация различных фракций метаболитов МТ (нмоль/л) через 4 недели для больной С. и больной Ю. наглядно представлена в таблице. Оказалось, что после отмены количество МТПГ 2–4 в эритроцитах у них снижается, но не до нулевых значений (рис. 1).

На примере биохимического портрета одной из больных, представленном на рисунке 2, хорошо видно, что на фоне лечения значительно преобладает количество МТПГ с тремя и четырьмя остатками, тогда как после отмены преимущество у МТПГ 2.

Больной С. был назначен лефлуномид в дозе 20 мг в сутки, однако в дальнейшем был отменен в связи с повышением артериального давления. В связи с невозможностью на момент наблюдения решить вопрос о назначении генно-инженерных биологических или таргетных синтетических препаратов и принимая во внимание эффективность назначаемого раньше МТ, лечащим врачом было принято решение возобновить терапию МТ в форме раствора для подкожного введения другого производителя. Доза не превышала 15 мг в неделю, состояние стабилизировалось, была достигнута низкая активность заболевания. За время последующего наблюдения (7 месяцев) тошнота не возникала.

Больной Ю. был назначен генно-инженерный биологический препарат, в качестве базисной терапии решено было также выбрать метотрексат другой фирмы-производителя. Доза не превышала 15 мг в неделю, состояние стабилизировалось, была достигнута ремиссия заболевания. Больная продолжала наблюдаться в НИИ ревматологии имени В. А. Насоновой в течение 12 месяцев, тошнота не возникала.

Обсуждение

Представленные данные не только иллюстрируют динамику изменения концентрации различных МТПГ. Имея количественно представленный результат измерения уровня

различных фракций МТПГ, мы имеем возможность с большей точностью прогнозировать скорость ответа на МТ, к примеру, при повторном его назначении. Метод тандемной хромато-масс-спектрометрии все более широко внедряется в медицинскую практику, и в ближайшем будущем ТЛМ МТ, весьма вероятно, станет доступным методом, позволяющим прогнозировать лечебный ответ МТ на как можно более ранних сроках терапии. Необходимость корректировать базисную противовоспалительную терапию для уменьшения выраженности НР и не терять при этом лечебный эффект – наиболее частая ситуация в практике врача-ревматолога. При этой коррекции следует учитывать индивидуальную чувствительность к компонентам лекарственного препарата, которая определяет развитие НР.

Закключение

Тошнота – наиболее частая субъективная НР, возникающая при терапии МТ. С целью коррекции симптомов тошноты может быть выбрана тактика повышения еженедельной дозы фолиевой кислоты или временного снижения еженедельной дозы МТ [14], однако целесообразно также рассмотреть возможность переключения на лекарственный аналог, выпускаемый другим производителем, подобная тактика описана и широко используется в реальной клинической практике [15].

На фоне лечения значительно преобладающим метаболитом являлись МТПГ с тремя и четырьмя остатками глутаминовой кислоты (так называемые длинноцепочечные), тогда как через 12 недель после отмены преимущественной фракцией являлся МТПГ 2. Низкие значения МТПГ 3 и МТПГ 4 при высоких значениях МТПГ 2 могут свидетельствовать о недавнем начале лечения или отмене МТ в пределах ближайших 3 месяцев. Использование ТЛМ позволяет объективно оценить клиническую ситуацию у пациентов с недостаточным ответом на МТ и в конечном счете предпринять своевременные меры по коррекции терапии.

Список литературы / References

1. Насонов Е.А. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (5): 557–571. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-557-571>. E.L. Nasonov Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Russian and international recommendations. Scientific and Practical Rheumatology. 2016; 54 (5): 557–571. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-557-571>
2. Romao V.C., Cahao H, Fonseca JE. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? BMC Medicine. 2013; (11): 17. DOI: 10.1186/1741-7015-11-17.
3. Favalli EG, Biggoggero M, Meroni PL. Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologics era: still an anchor DRUG? Autoimmune Rev. 2014; (13): 1102–1108. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.08.026.
4. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? J Clin Invest. 1985 Sep; 76 (3): 907–12.
5. Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В., Баймеева Н.В., Сыгырта В.С., Глухова С.И., Гусева И.А., Самаркина Е.Ю., Аронова Е.С., Кудрявцева А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах и мононуклеарах больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 60–64. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-60-64>

Сведения об авторах

Гриднева Галина Игоревна, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии. E-mail: gigridneva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0928-3911

Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии. E-mail: eugpoz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1833-5357

Самаркина Елена Юрьевна, м.н.с. лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний. E-mail: samarkinale@list.ru. ORCID: 0000-0001-7501-9185

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва

Автор для переписки: Гриднева Галина Игоревна. E-mail: galinakugno@rambler.ru

Для цитирования: Гриднева Г.И., Аронова Е.С., Самаркина Е.Ю. Изменение концентрации полиглутаматов метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом в ходе лечения и после отмены (анализ двух случаев). Медицинский алфавит. 2021; (33): 35–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-35-37>

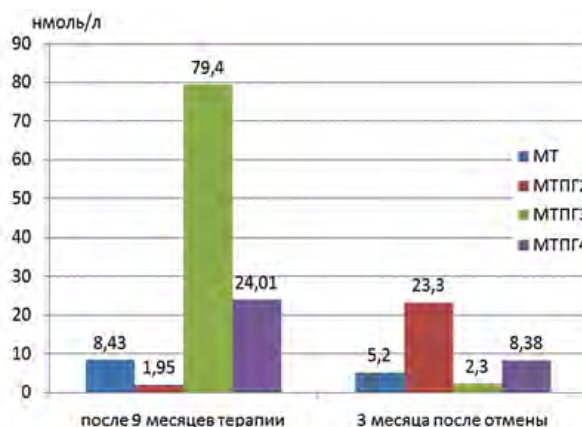


Рисунок 2. Больная С., 71 год. Соотношение метаболитов МТ в эритроцитах на фоне лечения и после отмены

- Gridneva G.I., Muravyev Yu.V., Baymeeva N.V., Sygyrta V.S., Glukhova S.I., Guseva I.A., Samarkina E. Yu., Aronova E.S., Kudryavtseva A.V. Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in erythrocytes and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis. Modern rheumatology. 2020; 14 (4): 60–64. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-60-64>
6. Стрижевская А.М., Головина Е.Г., Кулешова И.С., Дзямпов А.З., Байкова В.Н. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата при применении его в высоких дозах для лечения остеосаркомы у детей. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016; (1): С. 5–9.
 7. Shizhevskaya A.M., Golovina E.G., Kuleshova I.S., Dzampov A.Z., Baikova V.N. Therapeutic drug monitoring of methotrexate when used in high doses for the treatment of osteosarcoma in children. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2016; (1): pp. 5–9.
 7. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.А. Насонов, М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017; 464 с. ISBN 978-5-9704-4261-6. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media. 2017; 464 s. ISBN 978-5-9704-4261-6.
 8. Woolf R.T., West S.L., Arenas-Hernandez M., Hare N., Peters van Ton A.M., Lewis C.M., Marinaki A.M., Barker J.N., Smith C.H. Methotrexate polyglutamates as a marker of patient compliance and clinical response in psoriasis: a single-centre prospective study. Br J Dermatol. 2012; 167 (1): 165–173. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10881.
 9. Brady K., Qu Y., Stimson D., Apilado R., Alexander R., Reddy S., Chitkara P., Conklin J., O'Malley T., Ibarra C., Dervieux T. Transition of Methotrexate Polyglutamate Drug Monitoring Assay from Venipuncture to Capillary Blood-Based Collection Method in Rheumatic Diseases. The Journal of Applied Laboratory Medicine. 2019; 4 (1): 40–49.
 10. Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В., Баймеева Н.В., Сыгырта В.С., Глухова С.И., Гусева И.А., Самаркина Е.Ю., Аронова Е.С., Кудрявцева А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг метотрексата и его метаболитов в эритроцитах и мононуклеарах больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2020; 14 (4): 60–64. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-60-64>
 - Gridneva G.I., Muravyev Yu.V., Baymeeva N.V., Sygyrta V.S., Glukhova S.I., Guseva I.A., Samarkina E. Yu., Aronova E.S., Kudryavtseva A.V. Therapeutic drug monitoring of methotrexate and its metabolites in erythrocytes and mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis. Modern rheumatology. 2020; 14 (4): 60–64. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-60-64>
 11. De Rotte MC, den Boer E, de Jong PH, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2015; 74 (2): 408–414. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203725.
 12. Dervieux T, Furst D, Lein DO, et al. Pharmacogenetic and metabolite measurements are associated with clinical status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of a multicentred cross sectional observational study. Ann Rheum Dis. 2005; 64 (8): 1180–1185. DOI: 10.1136/ard.2004.033399.
 13. Sandhu A, Dhir V, Bhatnagar A, et al. High Methotrexate Triglutarate Level Is an Independent Predictor of Adverse Effects in Asian Indian Rheumatoid Arthritis Patients – A Preliminary Study. Ther Drug Monit. 2017; 39 (2): 157–63. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000375.
 14. Гриднева Г.И., Муравьев Ю.В. Тошнота – самая частая (субъективная) нежелательная реакция на метотрексат у больных ревматоидным артритом. Современная Медицина. 2019; Ревматология № 1 (13): 79–81.
 - Gridneva G.I., Muravyev Yu.V. Nausea is the most common (subjective) adverse reaction to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Modern Medicine. 2019; Rheumatology No. 1 (13): 79–81.
 15. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Гриднева Г.И., Демидова Н.В. Применение подкожной формы метотрексата разных производителей в реальной клинической практике: сравнительное исследование. Альманах клинической медицины. 2019; 47 (5): 383–392. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-055>
 - Karatayev D.E., Luchikhina E.L., Gridneva G.I., Demidova N.V. Application of subcutaneous methotrexate from different manufacturers in real clinical practice: a comparative study. Almanac of Clinical Medicine. 2019; 47 (5): 383–392. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-055>

Статья поступила / Received 11.11.21

Получена после рецензирования / Revised 23.11.21

Принята к публикации / Accepted 23.11.21

About authors

Gridneva Galina I., PhD Med, researcher, Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy. E-mail: gigridneva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0928-3911

Aronova Evgeniya S., PhD Med, researcher, Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy. E-mail: eugpoz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1833-5357

Samarkina Elena Yu., junior researcher, Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases. E-mail: samarkinale@list.ru. ORCID: 0000-0001-7501-9185

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

Corresponding author: Gridneva Galina I. E-mail: galinakugno@rambler.ru

For citation: Gridneva G.I., Aronova E.S., Samarkina E. Yu. Changes in methotrexate polyglutamate concentration in patients with rheumatoid arthritis during treatment and after discontinuation (review of two cases). Medical alphabet. 2021; (33): 35–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-35-37>

Диагностическое значение моноспецифических антител к DFS70 при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях

Е. Н. Александрова¹, А. А. Новиков¹, Н. Г. Ключкина¹, В. И. Васильев², Г. В. Лукина¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

²ООО «Ревмоцентр», Москва

РЕЗЮМЕ

Обнаружение в сыворотке крови моноспецифических антител, индуцирующих плотное мелкокрапчатое свечение при взаимодействии с DFS70 / LEDGF / p75 – ядерным антигеном, негативно ассоциируется с развитием системных аутоиммунных ревматических заболеваний (САРЗ) и повышает диагностическую специфичность скринингового исследования антинуклеарных антител (АНА) методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на HEp-2 – клетках (НРИФ-HEp-2), однако результаты оценки клинического значения антител к DFS70 варьируют в зависимости от используемых тест-систем и подбора групп больных. Цель работы: изучить частоту обнаружения моноспецифических антител к DFS70 в сыворотках крови у здоровых лиц и больных САРЗ. Исследованы сыворотки 74 здоровых доноров и 59 больных САРЗ: 27 – с системной красной волчанкой (СКВ), 15 – с синдромом Шегрена (СШ), 17 – с ревматоидным артритом (РА). Классические антинуклеарные антитела (АНА) и антитела к DFS70 определяли с помощью НРИФ при использовании в качестве субстрата смеси стандартных и генно-инженерных DFS70-KO HEp-2 – клеток, не экспрессирующих DFS70 / LEDGF / p75. Серопозитивными по антинуклеарному фактору (АНФ) были 14,9% здоровых доноров и 83,1% больных САРЗ (96,3% – СКВ, 100,0% – СШ, 47,1% – РА). Классические АНА с гомогенным, крапчатым, ядрышковым, цитоплазматическим, смешанным типами свечения и отсутствием антител к DFS70 обнаружены у всех АНФ-позитивных больных САРЗ и у 8,1% здоровых доноров. Моноспецифические антитела к DFS70 без классических АНА выявлены у 6,8% здоровых лиц и отсутствовали при САРЗ. Среди АНФ-позитивных здоровых доноров частота изолированного обнаружения антител к DFS70 составляла 45,5%. Выявление моноспецифических антител к DFS70 в сыворотке крови может рассматриваться в качестве потенциального предиктивного маркера для исключения диагноза САРЗ у АНФ-позитивных пациентов с отсутствием или нечетко выраженными клиническими признаками данных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антинуклеарные антитела, антитела к DFS70, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, непрямая реакция иммунофлюоресценции на HEp-2 ELITE/DFS70-KO – клетках.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данная работа не имела спонсорской поддержки.

Diagnostic value of monospecific DFS70 antibodies in systemic autoimmune rheumatic diseases

E. N. Aleksandrova¹, A. A. Novikov¹, N. G. Klyukvina¹, V. I. Vasiliev², G. V. Lukina¹

¹A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

²Revmocentre Co., Moscow, Russia

SUMMARY

The detection in serum of monospecific antibodies that induce a dense fine-speckled fluorescence when interacting with the DFS70 / LEDGF / p75 nuclear antigen is negatively associated with the development of systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD) and increases the diagnostic specificity of the screening study of antinuclear antibodies (ANA) using indirect immunofluorescence on HEp-2 cells (IIF-HEp-2). The results of assessing the clinical significance of anti-DFS70 antibodies vary depending on the test systems and the selection of patient groups. The aim of this work is to study the frequency of detection of monospecific anti-DFS70 antibodies in blood serum in healthy individuals and patients with SARD. Sera of 74 healthy donors and 59 patients with SARD were studied (27 – systemic lupus erythematosus – SLE, 15 – Sjogren's syndrome – SJS, 17 – rheumatoid arthritis – RA). Classical antinuclear antibodies (ANA) and anti-DFS70 antibodies were determined by IIF using a mixture of standard and genetically engineered DFS70-KO HEp-2 cells that do not express DFS70 / LEDGF / p75 as a substrate. 14.9% of healthy donors and 83.1% of SARD patients (96.3% – SLE, 100.0% – SJS, 47.1% – RA) were seropositive for antinuclear factor (ANF). Classical ANA with homogeneous, speckled, nucleolar, cytoplasmic, mixed types of fluorescence and the absence of anti-DFS70 antibodies were found in all ANF-positive patients with SARD and in 8.1% of healthy donors. Monospecific anti-DFS70 antibodies without classical ANA were detected in 6.8% of healthy individuals and were absent in SARD. Among ANF-positive healthy donors, the frequency of isolated detection of anti-DFS70 antibodies was 45.5%. The detection of monospecific anti-DFS70 antibodies can be considered as a potential predictive marker for excluding the diagnosis of SARD in ANF-positive patients with no or unclear clinical signs of these diseases.

KEY WORDS: antinuclear antibodies, anti-DFS70 antibodies, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, indirect immunofluorescence assay on HEp-2 ELITE/DFS70-KO cells.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare absence of conflict of interest.

Funding. The study had no sponsor support.

Введение

Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) характеризуются поликлональной активацией В-клеток и образованием широкого спектра органонеспецифических аутоантител, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и внутренних органов. Основными диагностическими лабораторными маркерами системной красной волчанки (СКВ) и других САРЗ являются антину-

клеарные антитела (АНА) – гетерогенная группа аутоантител, направленных к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы [1–3]. В настоящее время рекомендована двухэтапная стратегия определения АНА в сыворотке крови: на первом этапе осуществляется скрининг АНА методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием в качестве субстрата HEp-2 клеток (НРИФ-HEp-2), на втором этапе пациентам с положительными результатами

НРИФ-HEP-2 проводятся подтверждающие («рефлекс-») тесты для выявления антител к отдельным ядерным антигенам (двуспиральной – дсДНК, экстрагируемым ядерным антигенам – Sm, U1-рибонуклеопротейну, Ro/SSA, La/SSB, центромерам, Scl-70, Jo-1, рибосомальному белку Р) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), иммуноблота (ИБ), хемилюминесцентного иммунного анализа (ХЛИА), мультиплексных технологий [2, 4–7]. Скрининговое определение АНА (антиядерного фактора – АНФ) методом НРИФ-HEP-2 обладает высокой чувствительностью (93 %), но низкой специфичностью (57 %) и предсказательной ценностью положительного результата теста (3 %) для диагностики CAP3. Снижение пре- и пост-тестовой вероятности наличия CAP3 у АНФ-положительных лиц связано с обнаружением АНА при многих патологических состояниях, включая ювенильный артрит, аутоиммунные заболевания печени, воспалительные заболевания кишечника, васкулиты, фибромиалгию, рассеянный склероз, заболевания щитовидной железы, хронические инфекции, злокачественные новообразования [8, 9]. Также до 20 % здоровых лиц могут быть серопозитивными по АНА в НРИФ-HEP-2, что в 50 % случаев обусловлено наличием антител, индуцирующих гетерогенное плотное мелкокрапчатое свечение нуклеоплазмы интерфазного ядра клетки и хроматина в зоне митоза при взаимодействии с ядерным антигеном DFS70 / LEDGF / p75 (dense fine speckled), имеющим молекулярную массу 70 кДа (паттерн AC-2 по новой номенклатуре типов иммунофлюоресценции, принятой международным консенсусом по паттернам АНА – ICAP) [3, 7, 10–12]. Антитела к DFS70 относят к группе естественных протективных антител. При CAP3 антитела к DFS70 встречаются в сочетании с другими АНА, в то время как у здоровых лиц и пациентов, не страдающих CAP3, данные антитела, как правило, присутствуют изолированно, без каких-либо других аутоантител. Таким образом, обнаружение моноспецифических антител к DFS70 в сыворотке крови ассоциируется с низкой вероятностью развития CAP3 и повышает диагностическую специфичность скринингового исследования АНА в НРИФ-HEP-2 [13]. В качестве подтверждающих методов идентификации антител к DFS70 после их обнаружения в НРИФ-HEP2 применяют ИФА, ХЛИА, ИБ, НРИФ-HEP-2 с селективной иммуноадсорбцией антител, мультиплексный иммунный анализ, иммунопреципитацию и Вестерн-блот [13, 14]. Результаты оценки клинической значимости моноспецифических антител к DFS70 как негативного серологического маркера CAP3 у АНФ-положительных пациентов варьируют в зависимости от особенностей используемых тест-систем, влияния генетических факторов, этнической принадлежности, проводимого лечения в обследуемых когортах больных и нуждаются в уточнении [13].

Цель работы: изучить частоту обнаружения моноспецифических антител к DFS70 в сыворотках крови у здоровых лиц и больных CAP3.

Материал и методы

Обследованы 59 больных CAP3: 27 – с системной красной волчанкой (СКВ), 15 – с синдромом Шегрена (СШ), 17 – с ревматоидным артритом (РА), диагнозы у которых уста-

навливали на основании международных и отечественных классификационных критериев [15–19], и 74 здоровых донора. Образцы сывороток крови хранились при минус 70 °С.

Классические АНА и антитела к DFS70 определяли методом НРИФ с помощью коммерческого набора реагентов ANA HEP-2 ELITE/DFS70 KO SUBSTRATE KIT (Immco Diagnostics / Trinity Biotech, США) на новом субстрате, состоящем из смеси стандартных HEP-2 – клеток (10 %) с полностью сохранившимся протеомом и генно-инженерных DFS70-KO HEP-2 – клеток (90 %), которые лишены DFS70 / LEDGF / p75 – антигена, блокируя тем самым связывание антител к DFS с соответствующими таргетными эпитопами. Присутствие моноспецифических антител к DFS70 в исследуемых сыворотках подтверждается наличием гетерогенного плотного мелкокрапчатого свечения нуклеоплазмы интерфазного ядра клетки и хроматина в зоне митоза (AC-2) на стандартных HEP-2 – клетках и отсутствием данного паттерна на нокаутированных по DFS70 – антигену (DFS70-KO) HEP-2 – клетках. Классические типы свечения (ядерное, цитоплазматическое, митотическое, смешанное) проявляются как на стандартных, так и DFS70-KO HEP-2 – клетках.

Обработку результатов НРИФ-HEP-2 осуществляли путем визуальной оценки образцов флюоресценции под микроскопом ECLIPSE 80i (Nikon, Япония). При анализе полученных данных учитывали максимальный титр обнаружения АНФ в исследуемых сыворотках и тип свечения. Позитивные результаты исследования АНА в НРИФ на субстрате HEP-2 ELITE/DFS70-KO соответствовали титрам $\geq 1:160$.

Результаты

Положительные результаты исследования АНФ в НРИФ на новом субстрате HEP-2 ELITE/DFS70-KO выявлены у 11/74 (14,9 %) доноров и 49/59 (83,1 %) больных CAP3 ($p < 0,05$). Серопозитивными по АНФ были 96,3 % пациентов с СКВ, 100,0 % – с СШ и 47,1 % – с РА (табл. 1). Моноспецифические антитела к DFS70 без других АНА обнаружены у 6,8 % доноров и не регистрировались в группе больных CAP3 ($p < 0,05$). АНА без антител к DFS70 выявлены в сыворотках 8,1 % доноров и 83,1 % больных CAP3. Результаты определения моноспецифического свечения DFS70 и классических паттернов антиядерных антител при исследовании сывороток АНФ-положительных доноров и больных CAP3 методом НРИФ-HEP-2 ELITE/DFS70-KO представлены в таблице 2. Частота изолированного обнаружения антител к DFS70 в титрах 1:160–1:640 среди АНФ-положительных доноров составляла 45,5 %. У 54,5 % АНФ-положительных доноров идентифицировались классические паттерны АНА без DFS70 свечения с преобладанием крапчатого и смешанного типов флюоресценции (45,5 %). АНФ-положительные больные CAP3 характеризовались отсутствием моноспецифических антител к DFS70 и выявлением в 75,0–88,5 % случаев классических АНА со смешанным типом ядерного свечения. Смешанный тип ядерной флюоресценции у доноров и больных CAP3 был представлен сочетанием гомогенного (AC-1) и крапчатого (AC-4, -5) паттернов при отсутствии свечения, вызванного DFS70 (AC-2).

Таблица 1
Частота обнаружения АНФ в НРИФ- Нер-2 ELITE/DFS70-КО у доноров и больных САРЗ

Группы обследованных	n	АНФ $\geq 1:160$, n (%)
Доноры	74	11 (14,9)
СКВ	27	26 (96,3)
СШ	15	15 (100,0)
РА	17	8 (47,1)

Таблица 2
Частота обнаружения моноспецифического свечения DFS70 и классических паттернов антинуклеарных антител у АНФ-позитивных доноров и больных САРЗ при использовании НРИФ-Нер-2 ELITE/DFS70-КО

Типы свечения	Группы обследованных			
	Доноры, n = 11	СКВ, n = 26	СШ, n = 15	РА, n = 8
Моноспецифическое DFS70 (AC-2), n (%)	5 (45,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Гомогенное ядерное (AC-1), n (%)	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)	0 (0)
Крапчатое ядерное (AC-4,-5), n (%)	3 (27,3)	2 (7,7)	2 (13,3)	2 (25,0)
Цитоплазматическое (AC-19,-20,-21), n (%)	1 (9,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Смешанное (гомогенное, крапчатое ядерное) (AC-1,-4,-5), n (%)	2 (18,2)	23 (88,5)	13 (86,7)	6 (75,0)

Обсуждение

Методом НРИФ на новом субстрате Нер-2 ELITE/DFS70-КО моноспецифические антитела к DFS70 были выявлены в сыворотках у 6,8% (45,5% АНФ-позитивных) доноров и не обнаружены при СКВ, СШ и РА. Наши данные подтверждают результаты исследований, проведенных на основе других технологий определения антител к DFS70 (НРИФ-Нер-2, ИФА, ХЛИА, ИБ, НРИФ-Нер-2 с селективной иммуноадсорбцией антител), согласно которым изолированное обнаружение этих антител имеет место у 2,0–8,9% (24–54% АНФ-позитивных) здоровых лиц и негативно ассоциируется с СКВ (0,0–0,4%) и другими САРЗ (0,7%) [11, 13]. Положительные результаты определения моноспецифических антител к DFS70 были предложены в качестве потенциального биомаркера для прогнозирования низкой вероятности развития САРЗ у АНФ-позитивных лиц с отсутствием или недостаточным количеством клинических критериев данных заболеваний (ОППР – отношение правдоподобия положительных результатов теста – 10,9) [9–13, 20, 21]. Исходя из этого, АНФ-позитивные результаты, обусловленные наличием в сыворотках пациентов моноспецифических антител к DFS70, не могут быть включены в классификационные критерии СКВ. В процессе 4-летнего наблюдательного исследования Н. А. Mariz и соавт. [20] не зарегистрировали ни одного случая САРЗ среди 40 здоровых доноров с перманентно высокими уровнями антител к DFS70 (по данным НРИФ-Нер-2 и Вестерн-блота) и отсутствием других АНА в сыворотке крови. Выявление моноспецифических антител к DFS70 в НРИФ-Нер-2 с селективной адсорбцией антител у АНФ-позитивных позитивных больных недифференцированным заболеванием соединительной ткани ассоциировалось с более низким риском

его эволюции в подтвержденное системное аутоиммунное заболевание [22]. При использовании обычного метода НРИФ на стандартных Нер-2 – клетках точная интерпретация DFS70 и его дифференцировка от других паттернов АНА (антител к дсДНК, экстрагируемым ядерным антигенам) с псевдо-DFS70 – свечением (гомогенным, крапчатым, смешанным) могут быть затруднены из-за субъективного характера и отсутствия квалифицированной экспертной оценки результатов теста, качества субстрата [23–25]. Применение субстрата Нер-2 ELITE/DFS70-КО, состоящего из смеси стандартных Нер-2 – клеток и генно-инженерных DFS70-КО Нер-2 – клеток, не экспрессирующих DFS70 / LEDGF / p75 – антиген, позволяет четко дифференцировать DFS от классических типов ядерного свечения [14, 23–25]. При этом анализ антител к DFS70 методом НРИФ на Нер-2/DFS70-КО – клетках является одноэтапным и устраняет необходимость проведения других подтверждающих тестов.

В группе из 29 больных, дубль-серопозитивных по антителам к DFS70, определявшихся с помощью ХЛИА и ИБ, сравнили результаты трех методов исследования данных антител в НРИФ-Нер-2: при использовании стандартных Нер-2 – клеток, нового субстрата Нер-2 ELITE/DFS70-КО и техники иммуноадсорбции антител к DFS70 [23]. Все три субстрата характеризовались хорошей чувствительностью для выявления паттерна DFS70 (93,1%, 79,3% и 72,4% соответственно). Моноспецифический паттерн DFS70 отмечался у 65,5% больных в НРИФ-Нер-2 с иммуноадсорбцией и у 55,2% – на субстрате Нер-2 ELITE/DFS70-КО, при этом уровень согласия между обоими тестами (коэффициент каппа Козна – 0,22) был удовлетворительным. По данным рутинного скринингового исследования АНА сывороток 1005 пациентов, проведенного М. Infantino и соавт. [25], из 22 (2,2%) случаев с подозрением на положительные результаты определения изолированного паттерна DFS и его сочетания с гомогенным или крапчатым типами свечения в НРИФ на обычных Нер-2 клетках только 17 образцов были подтверждены как DFS70-позитивные при использовании нового субстрата Нер-2 ELITE/DFS70-КО (10 проявляли моноспецифический, 7 – смешанный паттерны DFS70). Трое из 10 пациентов, серопозитивных по моноспецифическим антителам к DFS70 в НРИФ-Нер-2 ELITE/DFS70-КО, имели клинические критерии достоверного или вероятного САРЗ, у пяти человек результаты определения этих антител совпадали с результатами ИБ. Среди семи пациентов, у которых на Нер-2 ELITE/DFS70-КО – клетках антитела к DFS70 выявлялись в сочетании с другими АНА (смешанный DFS70 и крапчатый тип свечения), признаки САРЗ были отмечены в четырех случаях, у пяти больных наличие антител к DFS70 подтверждалось методом ИБ. Авторами отмечена более высокая чувствительность НРИФ-Нер-2 ELITE/DFS70-КО для идентификации антител к DFS70 по сравнению с методом ИБ, при этом подчеркивается отсутствие возможности полного исключения вероятности развития САРЗ у ряда пациентов с изолированным обнаружением данных аутоантител в сыворотке крови. В целом результаты изучения клинических ассоциаций моноспецифических антител к DFS70 неоднозначны и зависят от методиче-

ских особенностей их определения, уровней позитивности, а также подбора групп больных [13, 23, 25]. По данным систематического обзора литературы и метаанализа, выявление моноспецифических антител к DFS70 с помощью различных иммунологических методов служит умеренно полезным тестом для исключения диагноза САРЗ у АНФ-позитивных лиц (диагностическая чувствительность – 64%, 95%-ный доверительный интервал: 0,49–0,77; диагностическая специфичность – 69%, 95%-ный доверительный интервал: 0,33–0,91; площадь под характеристической ROC-кривой – 0,69), однако необходимы дальнейшие исследования для выяснения клинического значения изучаемых антител [26]. В настоящее время разрабатываются новые алгоритмы тестирования АНА для ранней диагностики САРЗ, включающие определение моноспецифических антител к DFS70 в качестве негативного серологического маркера данной группы заболеваний [11, 27].

Заключение

Выявление моноспецифических антител к DFS70 в сыворотке крови может рассматриваться в качестве потенциального маркера для исключения диагноза САРЗ у АНФ-позитивных пациентов с отсутствием или нечетко выраженными клиническими признаками данных заболеваний и тем самым существенно повысить диагностическую специфичность определения АНФ на ранней, доклинической стадии заболевания.

Список литературы / References

- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. В кн.: Насонов Е.Л., ред. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 302–20. Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. Laboratory diagnosis of rheumatic diseases. In Nasonov E.L., ed. Russian Clinical Guidelines. Rheumatology. [Rossiyskie Klinicheskie Rekomendatsii. Revmatologiya.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 300–18 (in Russian).
- Agmon-Levin N., Damoiseaux J., Kallenberg C., Sack U., Witte T., Herold M. et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. Ann Rheum Dis. 2014; 73 (1): 17–23.
- Chan E.K., Damoiseaux J., Carballo O.G., Conrad K., de Melo Cruvinel W., Francescantonio P.L. et al. Report of the First International Consensus on Standardized Nomenclature of Antinuclear Antibody Hep-2 Cell Patterns 2014–2015. Front Immunol. 2015; 6: 412.
- Mahler M., Meroni P.L., Bossuyt X., Fritzler M.J. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. J Immunol Res. 2014; 2014: 315179.
- Meroni P.L., Biggiero M., Pierangeli S.S., Sheldon J., Zegers I., Borghi M.O. Standardization of autoantibody testing: a paradigm for serology in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2014; 10 (1): 35–43.
- Tozzoli R., Bonaguri C., Melegari A., Antico A., Bassetti D., Bizzaro N. Current state of diagnostic technologies in the autoimmunology laboratory. Clin Chem Lab Med. 2013; 51: 129–38.
- Damoiseaux J., Andrade L.E.C., Carballo O.G., Conrad K., Francescantonio P.L.C., Fritzler M.J., et al. Clinical relevance of Hep-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. Ann Rheum Dis. 2019; 78 (7): 879–889. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214436.
- Abeles A.M., Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. Am J Med. 2013; 126 (4): 342–8.
- Fritzler M.J. Choosing wisely: Review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. Autoimmun Rev. 2016; 15 (3): 272–80.
- Mahler M., Fritzler M.J. The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on Hep-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. Clin Dev Immunol. 2012; 2012: 494356.
- Conrad K., Röber N., Andrade L.E., Mahler M. The clinical relevance of anti-DFS70 autoantibodies. Clin Rev Allergy Immunol. 2017; 52 (2): 202–216.
- Ochs R.L., Mahler M., Basu A., Rios-Colon L., Sanchez T.W., Andrade L.E. et al. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. Clin Exp Med. 2016; 16 (3): 273–93.
- Mahler M., Andrade L.E., Casiano C.A., Malyavantham K., Fritzler M.J. Anti-DFS70 antibodies: an update on our current understanding and their clinical usefulness. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15 (3): 241–50.
- Malyavantham K., Suresh L. Analysis of DFS70 pattern and impact on ANA screening using a novel Hep-2 ELITE/DFS70 knockout substrate. Auto Immun Highlights. 2017; 8 (1): 3.
- Petri M., Orbai A.M., Alarcón G.S., Gordon C., Merrill J.T., Fortin P.R. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012; 64 (8): 2677–86.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Arthritis Rheum. 2010; 62: 2569–2581.
- Васильев В.И. Болезнь (синдром) Шегрена. В кн.: Насонов Е.Л., ред. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019: 230–41. Vasiliev V.I. Sjögren's Syndrome. In Nasonov E.L., ed. Russian Clinical Guidelines. Rheumatology. [Rossiyskie Klinicheskie Rekomendatsii. Revmatologiya.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 230–41 (in Russian).
- Shiboski S.C., Shiboski C.H., Criswell L.A., Baer A., Challacombe S., Lanfranchi H. et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64 (4): 475–87.
- Shiboski C.H., Shiboski S.C., Seror R., Criswell L.A., Labetoulle M., Lietman T.M. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's Syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (1): 35–45.
- Mariz H.A., Sato E.I., Barbosa S.H., Rodrigues S.H., Dellavance A., Andrade L.E. Pattern on the antinuclear antibody-Hep-2 test is a critical parameter for discriminating anti-nuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheum. 2011; 63: 191–200.
- Carter J.B., Carter S., Saschenbrecker S., Goeckeritz B.E. Recognition and relevance of anti-DFS70 autoantibodies in routine antinuclear autoantibodies testing at a community hospital. Front Med (Lausanne). 2018; 5: 88eb 11.
- Infantino M., Meacci F., Grossi V., Manfredi M., Li Gobbi F., Sarzi-Puttini P. et al. The clinical impact of anti-DFS70 antibodies in undifferentiated connective tissue disease: case reports and a review of the literature. Immunol Res. 2017; 65: 293–95.
- Infantino M., Shovman O., Pérez D., Grossi V., Manfredi M., Benucci M. et al. A better definition of the anti-DFS70 antibody screening by IIF methods. J Immunol Methods. 2018; 461: 110–16.
- Malyavantham K.S., Suresh L. Simultaneous Distinction of Monospecific and Mixed DFS70 Patterns During ANA Screening with a Novel Hep-2 ELITE/DFS70 Knockout Substrate. J Vis Exp 2018; (131): 56722.
- Infantino M., Shovman O., Gilburd B., Manfredi M., Grossi V., Benucci M. et al. Improved accuracy in DFS pattern interpretation using a novel Hep-2 ELITE system. Clin Rheumatol. 2019; 38 (5): 1293–99.
- Cheng C.F., Lan T.Y., Shih M.C., Li K.J. Monospecific anti-DFS70 antibodies are moderately helpful in excluding ANA-associated rheumatic disease in patients presenting with a dense fine speckled pattern – A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. Autoimmun Rev. 2020; 19 (10): 102637.
- Infantino M., Carbone T., Manfredi M., Grossi V., Benucci M., Casiano C.A., Bizzaro N. Dense fine speckled (DFS) immunofluorescence pattern and anti-DFS70 antibodies: Cleaning up the current concepts. Clin Chim Acta. 2020; 510: 157–59.

Статья поступила / Received 12.10.21

Получена после рецензирования / Revised 10.11.21

Принята к публикации / Accepted 10.11.21

Сведения об авторах

Александрова Елена Николаевна, д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии¹. E-mail: e.alexandrova@mknc.ru. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Новиков Александр Александрович, д.б.н., в.н.с. лаборатории клинической иммунологии¹. E-mail: a.novikov@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Клюквина Наталия Геннадьевна, д.м.н., в.н.с. отдела ревматологии¹. E-mail: n.klyukvina@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-6471-9415

Васильев Владимир Иванович, д.м.н., проф., врач-ревматолог². E-mail: rheumacardiolog@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1425-8622

Лукина Галина Викторовна, д.м.н., проф., зав. отделом ревматологии¹. E-mail: g.lukina@mknc.ru. ORCID: 0000-0001-7958-5926

¹БУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логина» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва
²ООО «Ревмоцентр», Москва

Автор для переписки: Александрова Елена Николаевна.
E-mail: alexandrovaen2015@yandex.ru

About authors

Aleksandrova Elena N., DM Sci (habil.), head of Laboratory of Clinical Immunology¹. E-mail: e.alexandrova@mknc.ru. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Novikov Alexander A., Dr Bio Sci (habil.), leading researcher, Laboratory of Clinical Immunology¹. E-mail: a.novikov@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Klyukvina Natalia G., DM Sci (habil.), leading researcher, Dept of Rheumatology¹. E-mail: n.klyukvina@mknc.ru. ORCID: 0000-0002-6471-9415

Vasiliev Vladimir I., DM Sci (habil.), professor, rheumatologist². E-mail: rheumacardiolog@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1425-8622

Lukina Galina V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Rheumatology¹. E-mail: g.lukina@mknc.ru. ORCID: 0000-0001-7958-5926

¹A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia
²Revmocentre Co., Moscow, Russia

Corresponding author: Aleksandrova Elena N.
E-mail: alexandrovaen2015@yandex.ru

For citation: Aleksandrova E. N., Novikov A. A., Klyukvina N. G., Vasiliev V. I., Lukina G. V. Diagnostic value of monospecific DFS70 antibodies in systemic autoimmune rheumatic diseases. Medical alphabet. 2021; (33): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-38-41>

Показатели минеральной плотности кости у больных мужского пола пожилого и старческого возраста с остеоартритом коленного сустава в зависимости от состояния мышечного аппарата



М. В. Королева



М. В. Летаева



Т. А. Раскина



О. С. Малышенко



Ю. В. Аверкиева

М. В. Королева, М. В. Летаева, Т. А. Раскина, О. С. Малышенко, Ю. В. Аверкиева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценить показатели минеральной плотности кости (МПК) у больных мужского пола пожилого и старческого возраста с остеоартритом (ОА) коленного сустава в зависимости от состояния мышечного аппарата.

Материалы и методы. В исследование включены 32 больных с установленным диагнозом «ОА коленного сустава». Средний возраст пациентов составил 68,7 (66,1; 70,3) года. Диагноз «ОА коленного сустава» установлен согласно диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1991 года. Для сравнительного анализа все больные были разделены на три группы в зависимости от состояния мышечного аппарата (EWGSOP, 2010). Мышечную массу оценивали методом мультиспиральной компьютерной томографии, мышечную силу измеряли с использованием кистевого динамометра, мышечную функцию исследовали с помощью батареи коротких тестов: первая – 9 больных без саркопении, вторая – 11 пациентов с пресаркопенией, третья – 12 больных с саркопенией. МПК оценивали методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в шейке и проксимальном отделе бедра в целом и в поясничном отделе позвоночника.

Результаты. Остеопенический синдром в исследуемой когорте диагностирован у 23 (71,9%) пациентов: остеопения – у 19 (59,4%) больных, остеопороз – у 4 (12,5%). Нормальные показатели МПК отмечены у 9 (28,1%) пациентов. Остеопенический синдром определялся у больных с саркопенией значимо чаще по сравнению с пациентами без саркопении ($p > 0,05$) и с пресаркопенией ($p = 0,05$). Показатели МПК у больных с саркопенией в шейке и проксимальном отделе бедра в целом были статистически значимо ниже, чем у пациентов без саркопении и с пресаркопенией ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь между общей площадью скелетной мускулатуры на уровне LIII и денситометрическими показателями шейки бедра.

Выводы. Саркопения ассоциируется с низкими показателями МПК в шейке и проксимальном отделе бедра в целом у больных мужского пола пожилого и старческого возраста с ОА коленного сустава.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, пожилой и старческий возраст, мужской пол, саркопения, минеральная плотность кости.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Indicators of mineral bone density in male patients with osteoarthritis of knee joint of elderly and old age depending on condition of muscular system

M. V. Koroleva, M. V. Letaeva, T. A. Raskina, O. S. Malysheva, Y. V. Averkieva

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,

SUMMARY

Objective. To evaluate bone mineral density (BMD) indices in elderly and old age male patients with knee osteoarthritis (OA) depending on the state of the muscular system.

Subjects and methods. The trial enrolled 32 patients with knee OA. The mean age of the patients was 68.7 (66.1; 70.3) years. The diagnosis of knee OA was established according to the diagnostic criteria of the American College of Rheumatologists (ACR, 1991). For comparative analysis, all patients with knee OA were divided into 3 groups according to muscle condition (EWGSOP, 2010: muscle mass was assessed by multispiral computed tomography, muscle strength was measured using a wrist dynamometer, muscle function was examined using a battery of short tests): the 1st – 9 patients without sarcopenia, the 2nd – 11 patients with presarcopenia, and the 3rd – 12 patients with sarcopenia. BMD was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry in the neck and proximal femur as a whole and in the lumbar spine.

Results. Osteopenic syndrome in the study cohort was diagnosed in 23 (71.9%) patients: osteopenia – in 19 (59.4%) patients, osteoporosis – in 4 (12.5%). Normal BMD values were observed in 9 (28.1%) patients. Osteopenic syndrome was detected in patients with sarcopenia significantly more often compared to patients without sarcopenia ($p > 0.05$) and with presarcopenia ($p = 0.05$). BMD indices in patients with sarcopenia in the neck and proximal femur in general were statistically significantly lower than in patients without sarcopenia and with presarcopenia ($p < 0.05$). There was a direct correlation between total skeletal muscle area at the LIII level and densitometric indices of the femoral neck.

Conclusions. Sarcopenia is associated with low BMD indices in the neck and proximal femur in general in elderly and senile male patients with knee OA.

KEY WORDS: osteoarthritis, elderly and old age, male, sarcopenia, bone mineral density.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Старение населения – закономерный процесс, связанный со снижением смертности и рождаемости. Доля людей 60 лет и старше в России в 2015 году составила 20%, а к 2025-му она увеличится до 24%, к 2050-му – до трети населения [1]. В этой связи особую значимость для совре-

менной медицины приобретает гериатрическая медицинская помощь, основным объектом воздействия которой являются гериатрические синдромы – сложные многофакторные состояния, формирующиеся в ответ на возраст-ассоциированное снижение функции органов и систем [2].

В отличие от традиционного клинического синдрома, гериатрический синдром отражает комплекс изменений в нескольких системах организма и не является проявлением патологии одного органа или системы организма. В национальном руководстве по гериатрии (2019) определены 19 гериатрических синдромов. К ключевым гериатрическим синдромам, характеризующим возраст-ассоциированную патологию костно-мышечной системы, относятся саркопения и остеопороз (ОП) [2]. В 2018 году Британская гериатрическая ассоциация (British Geriatrics Society) пересмотрела консенсус 2010 года и сформулировала следующее определение саркопии: синдром, характеризующийся прогрессирующей потерей массы и силы скелетных мышц, сопровождающийся высоким риском неблагоприятных исходов, таких как физическая нетрудоспособность, низкое качество жизни и смерть [3]. Неоднозначность подходов к диагностике саркопии в вышеуказанных документах способствовала созданию Консорциума по саркопии (2020) (Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium, SDOC), целью которого явилась разработка методов оценки саркопии, приближенных к реальной клинической практике. По итогам работы SDOC разработал 13 утверждений, сгруппированных в четыре категории: сила захвата, мышечная масса, скорость ходьбы и краткие утверждения [4].

По мере старения неизбежно уменьшается минеральная плотность кости (МПК), что приводит к развитию ОП – метаболическому заболеванию скелета, характеризующемуся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [5].

Наиболее частой патологией костно-мышечной системы, ассоциированной с возрастом, является остеоартрит (ОА). Так, в России максимальная общая заболеваемость ОА среди лиц пенсионного возраста составила 70,4 случая на тысячу человек соответствующего возраста [6]. Результаты немногочисленных исследований подтверждают, что пациенты с ОА имеют более высокий риск развития саркопии по сравнению с общей популяцией [7]. Сократительная способность мышц необходима для формирования суставов уже в эмбриогенезе [8], а мышечная слабость является важным фактором, определяющим боль и инвалидность при ОА [7]. Снижение мышечной массы нижних конечностей часто наблюдается у пациентов с ОА, что приводит к увеличению риска падений [7]. Прогрессирующая мышечная слабость при ОА также связана с атрофией мышечных волокон, при этом результаты исследований демонстрируют уменьшение площади поперечного сечения мышц на 12–19% у пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов [9]. В ряде работ установлено, что пациенты пожилого и старческого возраста с ОА имели меньшую мышечную массу или объем, чем пациенты контрольных групп [10–12].

Проблема ОП у больных ОА изучается на протяжении многих лет. Несмотря на давнюю историю изучения этого вопроса, однозначного понимания нет. Так, в ряде работ у больных с ОА коленного сустава зарегистрированы более высокие показатели МПК по сравнению с контрольной

группой, в то же время имеются исследования, в ходе которых не было обнаружено повышения плотности кости и даже отмечалось ее снижение [13].

Исследования, посвященные изучению ассоциации саркопии и МПК у больных пожилого и старческого возраста с ОА коленного сустава, единичны, а их результаты разноречивы, что и обусловило актуальность настоящей работы.

Цель работы: оценка показателей МПК у больных мужского пола пожилого и старческого возраста с ОА коленного сустава в зависимости от состояния мышечного аппарата.

Пациенты и методы

Работа выполнена на клинических базах ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и ГАУЗ Кемеровской области «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» и проводилось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (с изменениями от 2013 года). Все участники до начала исследования подписали информированное согласие. Дизайн исследования – одноцентровое когортное. Набор больных проводили одномоментно в сплошном порядке с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; мужчины в возрасте 65 лет и старше с установленным диагнозом «ОА коленного сустава» по критериям ACR (1991), с болью в пораженном суставе не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), II или III рентгенологической стадией по Келлгрену – Лоуренсу, потребностью в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов в стабильной дозе не менее 30 дней в предшествующие 3 месяца.

С учетом доказанного негативного влияния некоторых коморбидных заболеваний на состояние мышечной системы в исследование не включались пациенты, имеющие вторичные причины снижения мышечной массы, силы и (или) функции.

Критерии не включения: остеонекроз суставных поверхностей; внутрисуставное введение любых препаратов в течение предшествующих 6 недель; прием глюкокортикоидов более 3 месяцев до начала исследования; травмы и (или) операции на коленном и тазобедренном суставах в анамнезе; наличие у пациента состояний, негативно влияющих на мышечную силу и функцию конечностей, а именно: хроническая ишемия нижних конечностей III и IV стадии, остеоартрит коленных и тазобедренных суставов IV стадии, неврологические заболевания со значительным и стойким функциональным дефицитом.

Диагностика саркопии проводилась на основании рекомендаций Европейской рабочей группы по изучению саркопии у пожилых людей (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) (2010) [11] с определением трех параметров – мышечной силы, мышечной

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов пожилого и старческого
возраста с ОА коленного сустава

Показатель	Значение
Количество больных, n (%)	32 (100%)
Возраст, лет, Ме (Q1; Q4)	68,7 (66,1; 70,3)
Рентгенологическая стадия по Kellgren – Lawrence, n (%)	II 19 (59,4%) III 13 (40,6%)
Продолжительность ОА, лет, Ме (Q1; Q4)	12,0 (8,0; 22,3)

Таблица 2
Структура коморбидной патологии у пациентов пожилого и старческого возраста с ОА коленного сустава

Сопутствующие заболевания	Количество больных (n = 32)	
	Абсолютное число	Процент
ГБ	32	100
ИБС	32	100
СД 2 типа	2	6,3
ХОБЛ	12	37,5
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	2	6,3
Хронический холецистит	11	34,4
Хронический панкреатит	10	31,3
Желчнокаменная болезнь	8	25,0
Мочекаменная болезнь	6	18,8
Хронический пиелонефрит	8	25,0

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет.

массы и мышечной функции. У больных со снижением исключительно мышечной массы устанавливали пре-саркопению; при снижении мышечной силы в сочетании со снижением мышечной массы – саркопению.

Мышечную массу оценивали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии на 64-срезовом компьютерном томографе Somatom Sensation 64 (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Определяли площадь мышечной ткани (см²) на аксиальном срезе, выполненном на уровне тела LIII. После выделения всех поперечнополосатых мышц на срезе их общую площадь рассчитывали автоматически с помощью программного обеспечения компьютерного томографа. Для оценки состояния мышечной массы использовали стандартизированный показатель – скелетно-мышечный индекс (СМИ, см²/м²), представляющий собой отношение площади скелетной мускулатуры на уровне тела LIII (см²) к квадрату роста пациента (м²). Мышечную силу определяли с помощью механического кистевого динамометра. На каждой руке выполняли по два измерения, фиксировали лучший результат. Пороговым значением, согласно EWGSOP [3, 11], считали результат менее 27 кг. Мышечную функцию исследовали с помощью краткой батареи тестов физического функционирования (Short Physical Performance Battery, SPPB). По итогам теста вычисляли сумму баллов за каждый из разделов в зависимости от качества выполнения заданий (максимально 12). Снижением мышечной функции считали итоговый результат до 8 баллов включительно.

МПК определяли в трех стандартных локализациях (шейка бедра, проксимальный отдел бедра в целом и поясничный отдел позвоночника) на рентгеновском двуэнергетическом

костном денситометре Lunar Prodigy Primo (США). Согласно рекомендациям Международного общества по клинической денситометрии и российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению остеопороза [5], при оценке результатов денситометрии учитывали наименьшее значение Т-критерия в исследуемых точках скелета.

Полученные данные интерпретировали следующим образом:

- нормальные показатели МПК;
- снижение Т-критерия на ≤ 1 стандартное отклонение (СО) от референсного значения пиковой костной массы;
- остеопения (ОПе) – снижение Т-критерия на 1,0–2,5 СО;
- остеопороз (ОП) – снижение Т-критерия $> 2,5$ СО.

Оценка интенсивности боли в пораженном суставе проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Клинические проявления ОА коленного сустава оценивались с помощью опросника WOMAC, позволяющего самому пациенту указать выраженность симптомов (болевой синдром, скованность, функциональная активность). Учитывался суммарный индекс WOMAC.

В исследование включены 32 больных с установленным диагнозом ОА коленного сустава. Средний возраст пациентов составил 68,7 (66,1; 70,3) года.

Общая характеристика участников исследования представлена в таблице 1.

У всех пациентов проведен анализ коморбидной патологии, таблица 2.

У больных пожилого и старческого возраста с ОА коленного сустава ведущее место в структуре коморбидной патологии занимали заболевания сердечно-сосудистой системы: ГБ (100%) и ИБС (100%). Следующими по частоте нозологиями являлись ХОБЛ – у 12 (37,5%) и заболевания желудочно-кишечного тракта: хронический холецистит – у 11 (34,4%), хронический панкреатит – у 10 (31,3%), ЖКБ – у 8 (25,0%) больных. Значимо реже регистрировались заболевания мочевыделительной системы: хронический пиелонефрит – у 8 (25,0%), МКБ – у 6 (18,8%) пациентов.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета Statistica 6.1.478.0 для Windows (StatSoft, США). Результаты описания количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютные и (или) относительные (процент) величины. Для оценки значимости различий между группами по количественным показателям использовали критерий Краскела – Уоллиса, при попарном сравнении – критерий Манна – Уитни. Для выявления различий между группами по качественным признакам применяли двусторонний точный критерий Фишера или χ^2 Пирсона; в случаях множественного сравнения при расчете статистической значимости – скорректированное значение p -value. Взаимосвязи признаков устанавливали с помощью корреляционного анализа Спирмена и множественной линейной регрессии. Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы составило 0,05.

Результаты

Для сравнительного анализа МПК в исследуемых локализациях все больные с ОА коленного сустава были разделены на три группы в зависимости от состояния мышечного аппарата (EWGSOP, 2010) [11]: первая – 9 больных без саркопении (показатели мышечной массы, силы и функции в пределах нормы), вторая – 11 пациентов с пресаркопенией (снижение мышечной массы при нормальных показателях мышечной силы и функции) и третья – 12 больных с саркопенией (снижение мышечной массы в сочетании со снижением мышечной силы и [или] мышечной функции).

Остеопенический синдром (ОПС) в исследуемой когорте больных выявлен у 23 (71,9%) пациентов: ОПе – у 19 (59,4%), ОП – у 4 (12,5%). Нормальные показатели МПК отмечены у 9 (28,1%) человек.

ОПС определялся у больных с саркопенией значительно чаще по сравнению с пациентами без саркопении и с пресаркопенией (рис. 1). Так, в группе пациентов без саркопении нормальные показатели МПК отмечены у 6 (18,8%) больных, ОПе – у 3 (9,4%), случаев ОП не выявлено. У больных с пресаркопенией нормальные показатели МПК определены у 3 (9,4%) больных, ОПе – у 8 (25,0%) пациентов, случаев ОП также не выявлено. У пациентов с саркопенией нормальные показатели МПК не зарегистрированы, ОПС выявлен у 12 (37,5%) больных, при этом ОПе – у 8 (25,0%) и ОП – у 4 (12,5%).

Установлено, что наименьшие денситометрические показатели в шейке и проксимальном отделе бедра в целом ассоциировались с саркопенией. Так, значительно более низкие показатели МПК и Т-критерия в шейке бедра определялись у пациентов с саркопенией как по сравнению с показателями больных без саркопении, так и пациентов с пресаркопенией (рис. 2). МПК в шейке бедра у больных с саркопенией составила 0,908 [0,817; 0,977] г/см², что соответствует –0,905 [–1,350; 0,425] СО по Т-критерию, в то время как в группах больных без саркопении и с пресаркопенией зафиксированы статистически значимо более высокие показатели МПК: 0,998 [0,935; 1,090] г/см² и 0,995 [0,940; 1,040] г/см² ($p =$



Рисунок 1. Частота остеопенического синдрома у больных мужского пола пожилого и старческого возраста с ОА коленного сустава в зависимости от состояния мышечного аппарата ($n = 32$)

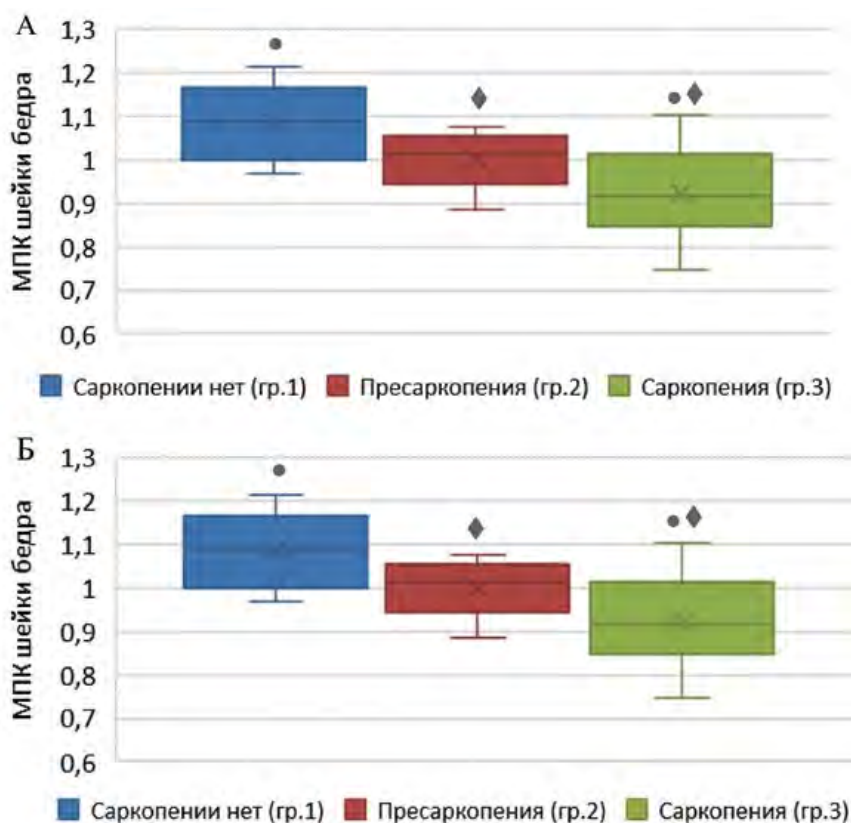


Рисунок 2. Средние показатели МПК (А) и Т-критерия (Б) в шейке бедра у больных мужского пола пожилого и старческого возраста с ОА коленного сустава в зависимости от состояния мышечного аппарата (Me [Q1; Q3], min, max). Примечание. (А): • – $p = 0,009$ при сравнении групп 1 и 3; ♦ – $p = 0,027$ при сравнении групп 2 и 3. (Б): • – $p = 0,013$ при сравнении групп 1 и 3; ♦ – $p = 0,024$ при сравнении групп 2 и 3

0,009 и $p = 0,027$), что соответствует –0,300 [–0,800; 0,225] и –0,300 [–0,700; 0,000] СО по Т-критерию ($p = 0,013$ и $p = 0,024$) соответственно.

Установлено, что в проксимальном отделе бедренной кости показатели МПК больных с саркопенией также были ниже по сравнению с показателями больных без саркопении и с пресаркопенией со значимыми различиями МПК между группами 1 и 3 и МПК и Т-критерия между группами 2 и 3. Так, наименьшие абсолютные значения МПК проксимального отдела бедра зарегистрированы у больных с саркопенией: 0,94 [0,89; 1,12] г/см², что соответствует –0,45 [–1,20; 0,58] СО по Т-критерию. МПК проксимального отдела бедра пациентов без саркопении составила 1,09 [1,01; 1,18] г/см² и 0,16 [–0,37; 0,60] СО по Т-критерию ($p = 0,008$ и $p = 0,063$ соответственно). У больных с пресаркопенией определены следующие показатели МПК и Т-критерия: 1,08 [0,94; 1,21] г/см² и 0,20 [–0,20; 0,51] СО ($p = 0,047$ и $p = 0,047$ соответственно) (рис. 3).

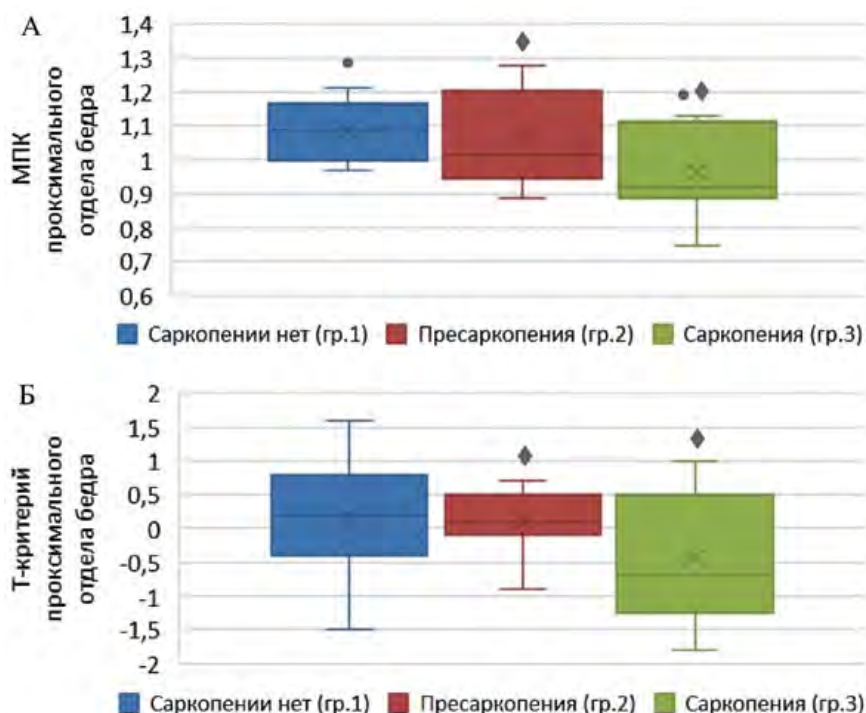


Рисунок 3. Средние показатели МПК (А) и Т-критерия (Б) в проксимальном отделе бедра в целом у больных мужского пола пожилого и старческого возраста с ОА коленного сустава в зависимости от состояния мышечного аппарата (Me [Q1; Q3], min, max).
Примечание. (А): ♦ – $p = 0,047$ при сравнении групп 2 и 3; ● – $p = 0,008$ при сравнении групп 1 и 3. (Б): ♦ – $p = 0,047$ при сравнении групп 2 и 3

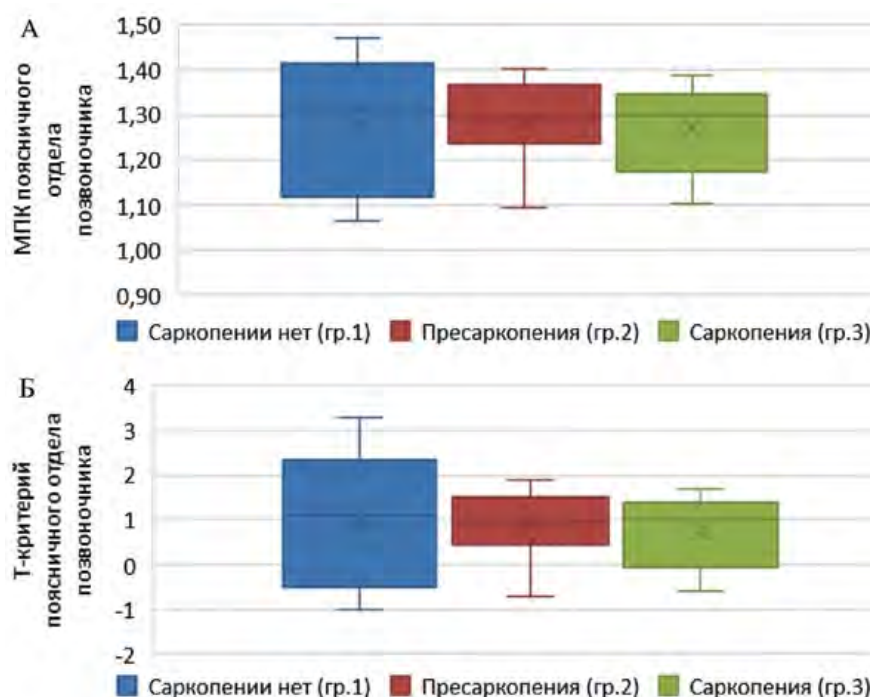


Рисунок 4. Средние показатели МПК (А) и Т-критерия (Б) в поясничном отделе позвоночника у больных мужского пола пожилого и старческого возраста с ОА коленного сустава в зависимости от состояния мышечного аппарата (Me [Q1; Q3], min, max)

При сопоставлении МПК и Т-критерия в поясничном отделе позвоночника в исследуемых группах пациентов статистически значимые различия отсутствовали. Так, МПК больных без саркопении составила 1,27 [1,10; 1,38] г/см², что соответствует 0,97 [–0,52; 0,98] СО по Т-критерию. В группах пациентов с пресаркопенией и с саркопенией зарегистрированы следующие показатели МПК: 1,29 [1,19; 1,38] г/см² и 1,21 [1,09; 1,30] г/см² и Т-критерия

0,96 [–0,75; 1,00] и 0,71 [–0,75; 1,00] СО соответственно (рис. 4).

По результатам корреляционного анализа установлена слабая положительная связь между общей площадью скелетной мускулатуры на уровне ЛШ и показателем Т-критерия шейки бедра ($r = 0,243$; $p = 0,033$) (рис. 5).

Аналогичная взаимосвязь установлена между общей площадью скелетной мускулатуры на уровне ЛШ и МПК шейки бедра ($r = 0,276$, $p = 0,019$), в то время как с МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра в целом зависимостей не установлено.

При анализе средних значений боли по шкале ВАШ установлено, что группы больных статистически значимо не различались. Так, боль по шкале ВАШ у пациентов без саркопении, с пресаркопенией и с саркопенией составила 48,7 [38,5; 71,3], 47,4 [31,5; 76,8] и 57,6 [50,7; 89,4] мм соответственно ($p_{1,2} = 0,360$; $p_{2,3} = 0,089$; $p_{1,3} = 0,081$).

Значения суммарного индекса WOMAC у больных с саркопенией (814,0 [518,3; 874,7]) были выше по сравнению с аналогичными показателями в группах больных без саркопении (659,4 [458,3; 711,3]) и с пресаркопенией (599,0 [464,8; 762,5]), однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p_{1,2} = 0,360$, $p_{2,3} = 0,089$, $p_{1,3} = 0,081$).

Обсуждение

Саркопения – сложный поликомпонентный синдром, при этом влияние каждого из его компонентов на состояние МПК является предметом дискуссий [3, 11–13]. Большинство опубликованных в настоящее время работ посвящено изменениям мышечной массы, силы и функции у женщин в постменопаузе в аспекте их влияния на МПК [14, 15], тогда как исследования взаимосвязи мышечного аппарата и МПК у мужчин немногочисленны и выполнены на общей популяции [16–20]. Имеются данные о том, что костная масса у мужчин более тесно связана с мышечной массой, чем у женщин [21,22]. Однако в ряде работ установлена взаимосвязь показателей мышечной силы и минеральной плотности кости независимо от гендерной принадлежности [23, 24]. В настоящей

работе показано, что наименьшие денситометрические показатели в шейке и проксимальном отделе бедра в целом ассоциировались с саркопенией, в то время как для МПК в поясничном отделе позвоночника аналогичной закономерности не установлено. Полученные результаты полностью согласуются с данными исследований F. B. Pereira и соавт. [16] и H. Qi и соавт. [20], демонстрирующих значимое снижение МПК у больных с саркопенией только в одной локализации (шейка и [или] проксимальный отдел бедра в целом) по сравнению с пациентами без саркопении, и частично – с данными исследования C.-H. Wu и соавт. [25], установивших достоверное уменьшение аналогичных показателей у лиц с саркопенией как в шейке бедра, так и в поясничном отделе позвоночника. Однако имеются работы, демонстрирующие противоположные результаты. Так, по данным A. Coin и соавт. [18], установлено, что показатели МПК в шейке бедра не зависели от снижения массы скелетной мускулатуры независимо от пола. В работе S. Gonnelli и соавт. [19] на примере когорты пожилых мужчин и женщин показано, что наиболее значимым предиктором снижения МПК была не мышечная, а жировая масса. Вероятно, гетерогенность полученных результатов обусловлена множеством используемых на современном этапе диагностических методик, каждая из которых предполагает самостоятельные критерии и пороговые значения саркопении.

Результаты линейного регрессионного анализа, полученные в настоящей работе, свидетельствуют о значимом влиянии общей площади скелетной мускулатуры на уровне LIII на денситометрические показатели шейки бедра. Данные исследования частично согласуются с результатами T. Sutter и соавт. [26], установивших, что индекс аппендикулярной тощей массы был положительно взаимосвязан с МПК шейки и проксимального отдела бедра в целом и МПК всего тела.

Заключение

Таким образом, проблема ассоциации саркопении и МПК у мужчин пожилого и старческого возраста с ОА коленного сустава остается открытой и, несомненно, требует дальнейших исследований в этой области, что по-



Рисунок 5. Корреляционная взаимосвязь общей площади скелетной мускулатуры на уровне LIII с Т-критерием шейки бедра (линейная регрессионная модель)

зволит не только расширить представление об этиопатогенезе данных процессов, но и создать возможности общего подхода к профилактике, лечению и реабилитации данной категории больных.

Список литературы / References

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP/248. <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-the-2017-revision.html>.
2. Ткачева О. Н. Гериатрия. Под ред. Ткачева О. Н., Фроловой Е. В., Яхно Н. Н. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 608 с. (Серия «Национальные руководства»).
3. Tkačeva O. N. Geriatrics. Ed. by Tkačeva O. N., Frolova E. V., Yakhno N. N. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 608 p. (Series 'National Guidelines').
4. Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48 (1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
5. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. The American Geriatrics Society. *JAGS* 2020; 00: 1–9. DOI: 10.1111/jgs.16372.
6. Клинические рекомендации. Остеопороз. 2021. http://disuria.ru/_ld/10/1015_kr21M81mz.pdf.
7. Clinical guidelines. Osteoporosis. 2021. http://disuria.ru/_ld/10/1015_kr21M81mz.pdf.
8. Галушко Е. А., Насонов Е. Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–39.
9. Galushko E. A., Nasonov E. L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny (Almanac of Clinical Medicine)*. 2018; 46 (1): 32–39. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
10. Shorter E., Sannicandro A. J., Poulet B. et al. Skeletal Muscle Wasting and Its Relationship with Osteoarthritis: A Mini-Review of Mechanisms and Current Interventions. *Curr. Rheumatol Rep*. 2019; 21: 40. DOI: 10.1007/s11926-019-0839-4.
11. Kahn J., Shwartz Y., Blitz E. et al. Muscle contraction is necessary to maintain joint progenitor cell fate. *Dev Cell*. 2009; 16 (5): 734–743. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.04.013.
12. Silva J. M. S., Alabarse P. V. G., Teixeira V. O. N. et al. Muscle wasting in osteoarthritis model induced by anterior cruciate ligament transection. *PLoS One*. 2018; 13 (4): e0196682. DOI: 10.1371/journal.pone.0196682.
13. Chu S.-F., Liou T.-H., Chen H.-C., Huang S.-W., Liao C.-D. Relative Efficacy of Weight Management, Exercise, and Combined Treatment for Muscle Mass and Physical Sarcopenia Indices in Adults with Overweight or Obesity and Osteoarthritis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2021; 13 (6): 1992. DOI: 10.3390/nu13061992.
14. Cruz-Jentoft A. J., Baeyens J. P., Bauer J. M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39: 412–23. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
15. Шостак Н. А., Мурадянц А. А., Кондрашов А. А. Саркопения и перекрестные синдромы – значение в клинической практике. *Клиницист*. 2016; 10 (3): 10–14.
16. Shostak N. A., Muradyantz A. A., Kondrashov A. A. Sarcopenia and Overlapping Syndromes: Their Value in Clinical Practice. *Klinitsist (The Clinician)*. 2016; 10 (3): 10–14. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14.
17. Кашеварова Н. Г., Таскина Е. А., Алексеева Л. И., и др. Изменения минеральной плотности кости при прогрессировании остеоартрита коленных суставов. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (5): 61–67.
18. Kashevarova N. G., Taskina E. A., Alekseeva L. I. et al. The changes of bone mineral density on the risk of progression of osteoarthritis of the knee. *Terapevticheskiy arkhiv (Therapeutic Archive)*. 2019; 91 (5): 61–67. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000194.
19. Kapuš O., Gába A., Svoboda Z. et al. Relationship between body composition and bone mineral density of the lumbar spine and proximal femur: influence of years since menopause. *Mod. Rheumatol*. 2014; 24 (3): 505–510. DOI: 10.3109/14397595.2013.844393.
20. Ilesanmi-Oyelere B. L., Coad J., Roy N. et al. Lean body mass in the prediction of bone mineral density in postmenopausal women. *Biores Open Access*. 2018; 7 (1): 150–158. DOI: 10.1089/biores.2018.0025.
21. Pereira F. B., Leite A. F., Paula A. P. et al. Relationship between pre-sarcopenia, sarcopenia and bone mineral density in elderly men. *Arch. Endocrinol. Metab. [Internet]*. 2015; 59 (1): 59–65. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972015000100059&lng=en. DOI: 10.1590/2359-3997000000011.
22. Ning H.-T., Du Y., Zhao L.-J., Tian Q. Racial and gender differences in the relationship between sarcopenia and bone mineral density among older adults. *Osteoporosis International*. 2021; 32: 841–851. DOI: 10.1007/s00198-020-05744-y.
23. Coin A., Perissinotto E., Enzi G. et al. Predictors of low bone mineral density in the elderly: the role of dietary intake, nutritional status and sarcopenia. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62: 802–9. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602779.
24. Gonnelli S., Caffarelli C., Tanzilli L. et al. The associations of body composition and fat distribution with bone mineral density in elderly Italian men and women. *J. Clin. Densitom*. 2013; 16 (2): 168–177. DOI: 10.1016/j.jocd.2012.02.013.
25. Qi H., Sheng Y., Chen S. et al. Bone mineral density and trabecular bone score in Chinese subjects with sarcopenia. *Ageing Clin Exp Res* 31, 1549–1556 (2019). DOI: 10.1007/s40520-019-01266-8.
26. Frost H. M. The Utah paradigm of skeletal physiology: an overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs. *J Bone Miner Metab*. 2000; 18 (6): 305–16. DOI: 10.1007/s007740070001.
27. Hasselstrom H., Karlsson K. M., Hansen S. E. et al. Sex differences in bone size and bone mineral density exist before puberty. The Copenhagen School Child Intervention Study (CoSCIS). *Calcif Tissue Int*. 2006 Jul; 79 (1): 7–14. DOI: 10.1007/s00223-006-0012-8. Epub 2006 Jul 24.
28. Li Y. Z., Zhuang H. F., Cai S. Q. et al. Low grip strength is a strong risk factor of osteoporosis in postmenopausal women. *Orthop Surg*. 2018 Feb; 10 (1): 17–22. DOI: 10.1111/os.12360. Epub 2018 Feb 12.

24. Ahedi H., Aitken D., Scott D. et al. The association between hip muscle cross-sectional area, muscle strength, and bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 2014 Jul; 95 (1): 64–72. DOI: 10.1007/s00223-014-9863-6. Epub 2014 May 15.
25. Wu C. H., Yang K. C., Chang H. H., Yen J. F., Tsai K. S., Huang K. C. Sarcopenia is related to increased risk for low bone mineral density. *J Clin Densitom.* 2013 Jan-Mar; 16 (1): 98–103. DOI: 10.1016/j.jocd.2012.07.010. Epub 2012 Sep 10. PMID: 22975297.

26. Sutter T., Toumi H., Valery A. et al. Relationships between muscle mass, strength and regional bone mineral density in young men. *PLoS One.* 2019 Mar 8; 14 (3): e0213681. DOI: 10.1371/journal.pone.0213681. PMID: 30849119; PMCID: PMC6407768.

Статья поступила / Received 02.11.21
Получена после рецензирования / Revised 16.11.21
Принята к публикации / Accepted 16.11.21

Сведения об авторах

Королева Марина Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры.
E-mail: 576078@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0184-7997

Летаева Марина Васильевна, к.м.н., доцент кафедры.
E-mail: letaeva@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3907-7120

Раскина Татьяна Алексеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой.
E-mail: rassib@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5804-4298

Малышенко Ольга Степановна, к.м.н., доцент кафедры. E-mail: malyshenko.mos@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6713-2049

Аверкиева Юлия Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры.
E-mail: doctorjulia@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8020-4545

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Автор для переписки: Королева Марина Валерьевна. E-mail: 576078@mail.ru

About authors

Koroleva Marina V., PhD Med, assistant at Dept of Propedeutics of Internal Diseases. E-mail: 576078@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0184-7997

Letaeva Marina V., PhD Med, associate professor at Dept of Propedeutics of Internal Diseases. E-mail: letaeva@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3907-7120

Raskina Tatiana A., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Propedeutics of Internal Diseases. E-mail: rassib@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5804-4298

Malyshenko Olga S., PhD Med, associate professor at Dept of Propedeutics of Internal Diseases. E-mail: malyshenko.mos@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6713-2049

Averkieva Yulia V., PhD Med, assistant at Dept of Propedeutics of Internal Diseases. E-mail: doctorjulia@rambler.ru. ORCID: 0000-0001-8020-4545

Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

Corresponding author: Koroleva Marina V. E-mail: 576078@mail.ru

Для цитирования: Королева М.В., Летаева М.В., Раскина Т.А., Малышенко О.С., Аверкиева Ю.В. Показатели минеральной плотности кости у больных мужского пола пожилого и старческого возраста с остеоартритом коленного сустава в зависимости от состояния мышечного аппарата. Медицинский алфавит. 2021; (33): 42–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-42-48>

For citation: Koroleva M.V., Letaeva M.V., Raskina T.A., Malyshenko O.S., Averkieva Yu.V. Indicators of mineral bone density in male patients with osteoarthritis of knee joint of elderly and old age depending on condition of muscular system. *Medical alphabet.* 2021; (33): 42–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-42-48>

DOI: 10.33667/2078-5631-2021-33-48-52



Д. В. Волченко

Особенности эндопротезирования коленного сустава у пациентов с ревматоидным артритом

Д. В. Волченко¹, И. Ф. Ахтямов², С. А. Лапшина², И. Ш. Гильмутдинов³

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

³ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Введение. Ревматоидный артрит как неуклонно прогрессирующее заболевание, приводящее к суставной деструкции и функциональным нарушениям со стороны коленных суставов, зачастую требует ортопедической коррекции.

Цель обзора. Анализ тактических и технических особенностей эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Основные положения. РА характеризуется целым рядом нарушений, не только обусловленных эрозивным артритом и активным персистирующим синовитом, но и снижением минеральной плотности кости, поражением капсульно-связочного аппарата и надколенника, образованием костных дефектов, а также высоким риском послеоперационных осложнений. Все эти факторы должны быть учтены при выборе хирургической тактики и техники ТЭКС. В статье представлены оптимальные подходы при проведении ТЭКС у пациентов РА с учетом особенностей имеющихся структурных и функциональных нарушений.

Заключение. ТЭКС у пациентов с РА требует персонализированного подхода, включающего учет болезней-ассоциированных факторов риска, влияющих на результаты ортопедической коррекции и вероятность развития осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, эндопротезирование коленного сустава, коленный сустав, артропластика.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



И. Ф. Ахтямов



С. А. Лапшина



И. Ш. Гильмутдинов

Peculiarities of knee replacement in patients with rheumatoid arthritis

D. V. Volchenko¹, I. F. Akhtyamov², S. A. Lapshina², I. Sh. Gilmutdinov³

¹State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

³Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

SUMMARY

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA), as a steadily progressive disease leading to joint destruction and functional instability of the knee joints, often requires orthopedic correction.

The aim. of the review was to analyze the surgery strategy and technical features of knee arthroplasty and replacement in patients with RA.

Basic provisions. RA is characterized by a number of abnormalities not only due to erosive arthritis and active persistent synovitis, but also caused by a decrease in bone mineral density, damage to the periarticular structures and patella, the formation of bone defects, as well as a high risk of postoperative complications. All these factors should be taken into account while choosing relevant surgical treatment and knee replacement technique. The article presents the optimal approaches for performing knee replacement in RA patients, taking into account the peculiarities of the existing structural and functional disorders.

Conclusion. TEC in patients with RA requires a personalized approach based on evaluation of disease-associated risk factors affecting the results of orthopedic correction and the likelihood of complications.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis, knee replacement, knee, arthroplasty.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани с поражением различных систем и органов. Первично в патологический процесс вовлекается синовиальная оболочка суставов. Прогрессирование заболевания приводит к деструкции хряща и разрушению суставных поверхностей [1]. При неэффективности консервативной терапии РА приводит к стойким функциональным нарушениям и потере трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет заболевания, а через 20 лет около 30 % пациентов становятся полными инвалидами.

Как известно, РА обычно поражает мелкие суставы, однако если в процесс вовлечены крупные суставы, то наиболее часто патологические изменения при РА происходят в коленном суставе. По данным исследований, частота гонартрита при РА превышает 30 %, при этом на фоне РА возможно развитие вторичного остеоартрита [2]. Значительные анатомические изменения, нарушение функции, болевой синдром и неэффективность консервативной терапии являются показаниями к тотальному эндопротезированию коленного сустава (ТЭКС). Стоит отметить, что сопутствующие заболевания, характер фармакологической терапии РА оказывают влияние на частоту послеоперационных осложнений, которые могут значительно ухудшить конечные результаты хирургического лечения [3, 4]. В связи с этим выполнение ТЭКС при РА имеет ряд особенностей, требующих внимания хирургов-ортопедов. В данном обзоре рассматриваются основные хирургические нюансы проведения ТЭКС, обусловленные характерными для РА изменениями костной ткани, капсульно-связочного аппарата, формированием деформаций и т. д.

Изменения плотности костной ткани

В ходе предоперационного планирования ТЭКС необходимо выбрать тип эндопротеза, степень связанности, метод фиксации компонентов с учетом имеющихся анатомических изменений. Низкая физическая активность пациентов, эффекты медикаментозной терапии РА и системный характер заболевания способствуют снижению плотности костной ткани. Данные изменения могут проявляться в виде остеопении, локального или генерализованного остеопороза. В связи с этим при РА преимущественно используются эндопротезы цементной фиксации [5].

В случае наличия кист или дефектов в области мыщелков бедренной и большеберцовых костей необходимо предусмотреть возможные варианты восполнения дефицита кости. При небольшом объеме дефекта в большинстве случаев возможно применение резецированной кости или костного цемента. При наличии обширного дефекта может потребоваться установка специальных металлических аугментов, аллотрансплантатов и имплантатов с удлиняющими ножками [6].

Снижение плотности костной ткани у пациентов с РА повышает вероятность возникновения интраоперационных перипротезных переломов, в связи с этим следует избегать агрессивных манипуляций при установке компонентов эндопротеза [7].

Капсульно-связочный аппарат коленного сустава. Выбор типа эндопротеза

Кроме изменений самой костной ткани, для РА характерно поражение связочного аппарата коленного сустава (КС). Заболевание приводит к нарушению структуры волокон, развитию вторичной нестабильности, деформации и деформации КС. При наличии значительных патологических изменений, в ходе ТЭКС часто требуется выполнение расширенного мягкотканного релиза и дополнительной костной резекции, что приводит к уменьшению стабильности КС. Достижение оптимального связочно-мышечного баланса в данных случаях возможно только при установке специальных имплантатов с повышенной степенью связанности [8].

Для выполнения первичного ТЭКС в большинстве случаев применяются эндопротезы с сохранением задней крестообразной связки (ЗКС) или ее замещением. Выбор типа имплантата производится на основании данных клинического осмотра, определения объема движений и интраоперационной оценки состояния КС. Сторонники установки заднестабилизированных имплантатов пациентам с РА указывают на высокую вероятность разрыва ЗКС в послеоперационном периоде. По данным исследования R. S. Laskin, при использовании эндопротезов с сохранением ЗКС у больных с РА выше частота рекурвации и задней нестабильности КС [9]. В ряде других работ сообщалось, что установка данного типа имплантатов и несостоятельность ЗКС не приводят к увеличению частоты ревизионных вмешательств [10].

Протезирование надколенника

Вопрос о необходимости артропластики надколенника в ходе ТЭКС, как при первичном, так и вторичном гонартрите, остается дискуссионным. Сторонники указывают на необходимость выполнения пластики надколенника при выраженном пателофemorальном артрозе с целью уменьшения выраженности болевого синдрома в переднем компартменте КС. В рандомизированном исследовании К. Chen с соавт. сообщалось о меньшей частоте повторных операций, «звуковых эффектов» в области надколенника, улучшении результатов по шкале Knee Society Score (KSS) при эндопротезировании надколенника [20].

В работе D. Li с соавт. в большинстве случаев после ТЭКС без замены надколенника получены отличные 2-летние функциональные результаты. При этом авторами не было выявлено корреляции между степенью дегенеративных изменений в пателофemorальном суставе и конечной оценкой [21].

Часть авторов указывают на необходимость артропластики надколенника при РА в связи с тем, что хрящ способствует продуцированию провоспалительных агентов, что приводит к поддержанию иммунной воспалительной реакции [22].

В исследовании A. Kajino с соавт. было проведено сравнение результатов ТЭКС у больных с РА. Через 6 лет в группе пациентов с эндопротезированием надколенника была ниже частота боли в переднем отделе КС при ходьбе по лестнице. При этом не было получено различий в функциональных исходах, частоте нестабильности, объеме движений, мышечной силе и развитии контрактур КС [23].

При анализе доступных информационных ресурсов нами не было обнаружено общепринятых рекомендаций по эндопротезированию надколенника как при первичном гонартрозе, так и при РА. Таким образом, решение о необходимости артропластики надколенника принимается оперирующим хирургом на основании данных клинического осмотра, опыта и личных предпочтений.

Послеоперационные осложнения

Особенности медикаментозной терапии РА способствуют увеличению частоты послеоперационных инфекционных осложнений и повышенной частоте проблем с заживлением послеоперационной раны. Дополнительным фактором, оказывающим влияние на риск развития данных осложнений и смертность (по сравнению с популяционным контролем), является системный аутоиммунный процесс [24].

В исследовании, основанном на данных 108 786 эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава из Норвежского регистра эндопротезирования с 1998 по 2008 год, сообщалось о более высокой частоте перипротезной инфекции после ТЭКС у пациентов с РА по сравнению с больными с первичным остеоартритом. Частота ревизионных вмешательств по этому поводу также оказалась в 1,6 раза выше при РА [25].

В метаанализе B. Ravi с соавт., посвященном результатам ТЭКС при РА, сообщалось о повышенной частоте инфекционных осложнений, повторных ранних ревизи-

онных операций. Авторами не было выявлено различий в частоте поздних ревизий, смертности в 90-дневный период и тромбоэмболических осложнений по сравнению с первичным остеоартритом [26].

Характерная для РА выраженная вальгусная деформация требует расширенного латерального релиза в сочетании со значительной осевой коррекцией. Данные технические особенности увеличивают риск повреждения малоберцового нерва с развитием неврита или пареза [27]. Частота данного осложнения при РА составляет около 1 %, что тем не менее больше, чем при первичном гонартрите. Вероятность повреждения малоберцового нерва выше при наиболее выраженных деформациях, требующих расширенного релиза и значительной коррекции деформации [28].

Как уже указывалось ранее, для пациентов с РА характерно снижение плотности костной ткани. Данные патологические изменения повышают вероятность возникновения интра- и послеоперационных перипротезных переломов. При этом плохое качество костной ткани, полиартикулярный характер заболевания, наличие выраженных деформаций значительно затрудняют лечение данного осложнения и ухудшают конечные результаты [29].

Заключение

Согласно данным популяционных исследований, внедрение в клиническую практику современных антиревматических препаратов позволило снизить потребность в эндопротезировании крупных суставов у пациентов с РА [30]. В случае прогрессирования заболевания, деструктивно-эрозивного поражения коленного сустава и выраженного нарушения функции показано хирургическое лечение.

ТЭКС является высокоэффективным методом лечения первичных и вторичных гонартритов. При идиопатическом поражении КС хорошие и отличные отдаленные результаты после ТЭКС составляют более 90 %. Наличие системного заболевания (РА) оказывает значительное влияние на предоперационную подготовку и периоперационное ведение данной группы пациентов. Выполнение ТЭКС, с учетом характерных для РА патологических изменений костной ткани, капсульно-связочного аппарата и деформации КС, позволяет снизить частоту осложнений и улучшить результаты хирургического лечения.

Список литературы / References

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (5): 557–571. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-557-571. Nasonov E.L. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Russian and international recommendations. Scientific and Practical Rheumatology. 2016; 54 (5): 557–571. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-557-571.
2. Schäfer V.S., Schmidt W.A., Backhaus M., Hartung W. Arthritis of the knee joint in rheumatoid arthritis – evaluation of treatment response by ultrasound in daily clinical practice. Open Rheumatol J. 2016; 10: 81–87. DOI: 10.2174/1874312901610010081.
3. Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Макаров С.А., Насонов Е.Л. Осложнения после эндопротезирования суставов у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты. Научно-практическая ревматология. 2012; 52 (3): 43–48.

- Pogozheva E. Yu., Amirdzhanova V.N., Makarov S.A., Nasonov E.L. Complications after arthroplasty in patients receiving genetically engineered biological preparations. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2012; 52 (3): 43–48.
4. Волченко Д.В., Ахтыамов И. Ф., Терсков А. Ю. и др. Актуальные вопросы периоперационного ведения пациентов с ревматоидным артритом при эндопротезировании крупных суставов в условиях ортопедического отделения (обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2020; (31): 43–47. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-31-43-47.
 - Volchenko D. V., Akhtyamov I. F., Terskov A. Yu. and others. Topical issues of perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in arthroplasty of large joints in the conditions of the orthopedic department (literature review). *Medical Alphabet*. 2020; (31): 43–47. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-31-43-47.
 5. Lee JK, Choi C. Total Knee Arthroplasty in Rheumatoid Arthritis. *Knee Surg Relat Res* 2012; 24 (1): 1–6. DOI: 10.5792/ksrr.2012.24.1.1.
 6. Danoff JR, Moss G, Liabaud B, Geller JA. Total knee arthroplasty considerations in rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis*. 2013; 2013: 185340. DOI: 10.1155/2013/185340.
 7. Bogoch E, Hastings D, Gross A, Gschwend N. Supracondylar fractures of the femur adjacent to resurfacing and MacIntosh arthroplasties of the knee in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Orthop Relat Res* 1988; (229): 213–20. PMID: 3349680.
 8. Lindahl H, Malchau H, Oden A, Garellick G. Risk factors for failure after treatment of a periprosthetic fracture of the femur. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 26–30. DOI: 10.1302/0301-620X.88B1.17029.
 9. Laskin RS, O'Flynn HM. The Insall Award. Total knee replacement with posterior cruciate ligament retention in rheumatoid arthritis. Problems and complications. *Clin Orthop Relat Res*. 1997; (345): 24–28. PMID: 9418617.
 10. Miller MD, Brown NM, Della Valle CJ, et al. Posterior cruciate ligament-retaining total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a concise follow-up of a previous report. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93 (22): e130 (1–6). DOI: 10.2106/JBJS.J.01695. PMID: 22262390.
 11. Chmell MJ, Scott RD. Total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. An overview. *Clin Orthop Relat Res*. 1999; 366: 54–60. DOI: 10.1097/00003086-199909000-00008.
 12. Maderbacher G, Greimel F., Schaumburger J. et al. Kniegelenk bei rheumatoider Arthritis – aktuelle orthopädisch-chirurgische Therapieoptionen. *Z Rheumatol* 2018; 77: 882–888. DOI: 10.1007/s00393-018-0534-2.
 13. Lee JK, Choi CH. Total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Knee Surg Relat Res*. 2012; 24 (1): 1–6. DOI: 10.5792/ksrr.2012.24.1.1.
 14. Лапшина С.А., Ахтыамов И. Ф., Гильмутдинов И. Ш., Волченко Д. В. Клинико-функциональная эффективность эндопротезирования нескольких крупных суставов у пациента с ревматоидным артритом. *Медицинский алфавит*. 2021; (16): 13–16. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-16-13-16.
 - Lapshina S. A., Akhtyamov I. F., Gilmudinov I. Sh., Volchenko D. V. Clinical and functional efficiency of endoprosthesis of several large joints in a patient with rheumatoid arthritis. *Medical Alphabet*. 2021; (16): 13–16. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-16-13-16.
 15. Kilicaslan K, Yalcin N, Cicek H, et al. The effect of total synovectomy in total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011; 19 (6): 932–5. DOI: 10.1007/s00167-010-1270-6.
 16. Игнатенко В.Л., Корнилов Н.Н., Куляба Т.А. и др. Эндопротезирование при валгусной деформации коленного сустава (Обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2011; (4): 140–146. DOI: 10.21823/2311-2905-2011-4-140-146.
 - Ignatenko V. L., Kornilov N. N., Kulyaba T. A., et al. Endoprosthesis for valgus deformity of the knee joint (Literature review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2011; (4): 140–146. DOI: 10.21823/2311-2905-2011-4-140-146.
 17. Корнилов Н.Н., Куляба Т.А., Тихилов Р.М. и др. Замещение костных дефектов при первичном эндопротезировании коленного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2008; 47 (1): 76–81.
 - Kornilov N. N., Kulyaba T. A., Tikhilov R. M. and other Replacement of bone defects in primary knee arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2008; 47 (1): 76–81.
 18. Schmitz HC, Klauser W, Citak M, et al. Three-year follow up utilizing tantal cones in revision total knee arthroplasty. *J Arthroplast*. 2013; 28: 1556–60. DOI: 10.1016/j.arth.2013.01.028.
 19. Патент № 2738122 Российская Федерация, МПК А61В 17/56 (2006.01). Способ пластики краевых дефектов плато большеберцовой кости. Ахтыамов И. Ф., Волченко Д. В. № 2020121867: заявл. 26.06.2020; опубл. 08.12.2020. Бюл. № 34. 8 с. Patent No. 2738122 of Russian Federation, IPC A61B 17/56 (2006.01). The method of plasty of the edge defects of the tibial plateau. Akhtyamov I. F., Volchenko D. V. No. 2020121867: Appl. 06/26/2020: publ. 08.12.2020. Bul. No. 34. 8 p.
 20. Chen K, Dai X, Li L, et al. Patellar resurfacing versus nonresurfacing in total knee arthroplasty: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2021; 25; 16 (1): 83. DOI: 10.1186/s13018-020-02185-5. PMID: 33494774; PMCID: PMC7830533.
 21. Li D, Bi AS, Samra SS, et al. Functional Outcomes Following Total Knee Arthroplasty Without Patellar Resurfacing: A Minimum Two-Year Follow-Up Retrospective Cohort Study. *Cureus*. 2021 Jun 29; 13 (6): e16036. DOI: 10.7759/cureus.16036. PMID: 34345536; PMCID: PMC8321597.
 22. Vince KG, McPherson EJ. The patella in total knee arthroplasty. *Orthop. Clin. North Am*. 1992; 23: 675–686.
 23. Kajino A, Yoshino S, Kameyama S, et al. Comparison of the results of bilateral total knee arthroplasty with and without patellar replacement for rheumatoid arthritis: A follow-up note. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 570–574.
 24. Ахтыамов И.Ф., Лапшина С.А., Гильмутдинов И.Ш., Мясоедова Л.И. Влияние терапии ревматоидного артрита на результаты артропластики крупных суставов (предварительное сообщение). *Травматология и ортопедия России*. 2015 № 1 (75). С. 51–57. Akhtyamov I. F., Lapshina S. A., Gilmudinov I. Sh., Myasoutova L. I. The effect of rheumatoid arthritis therapy on the results of arthroplasty of large joints (preliminary report). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2015. No. 1 (75). P. 51–57.
 25. Schrama JC, Espehaug B, Hallan G, et al. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Apr; 62 (4): 473–9. DOI: 10.1002/acr.20036. PMID: 20391501.
 26. Ravi B, Escott B, Shah PS, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Complications Following Total Joint Arthroplasty for Rheumatoid Arthritis Versus for osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64 (12): 3839–49. DOI: 10.1002/art.37690.
 27. Sohail MZ, Arestil N, Hanna SA, et al. The Peri-operative Management of the Rheumatoid Patient Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Review of Literature. *Curr Rheumatol Rev*. 2015; 11 (1): 34–38. DOI: 10.2174/1573397111666150522095321. PMID: 26002451.
 28. Yan D, Yang J, Pei F, Total knee arthroplasty treatment of rheumatoid arthritis with severe versus moderate flexion contracture. *J Orthop Surg Res*. 2013 Nov 15; 8: 41. DOI: 10.1186/1749-799X-8-41. PMID: 24229435; PMCID: PMC3829704.
 29. Sidler-Maier CC, Waddell JP. Incidence and predisposing factors of periprosthetic proximal femoral fractures: a literature review. *Int Orthop*. 2015; 39 (9): 1673–82. DOI: 10.1007/s00264-015-2721-y. Epub 2015; Mar 27. PMID: 25813458.
 30. Cordtz RL, Hawley S, Prieto-Alhambra D, et al. Incidence of hip and knee replacement in patients with rheumatoid arthritis following the introduction of biological DMARDs: an interrupted time-series analysis using nationwide Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77 (5): 684–689. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212424.

Статья поступила / Received 09.11.21
Получена после рецензирования / Revised 15.11.21
Принята к публикации / Accepted 15.11.21

Сведения об авторах

Волченко Денис Вячеславович, к.м.н., врач – травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения центра спортивной травматологии и реабилитации¹. E-mail: den4099@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2553-2436

Ахтыамов Ильдар Фуатович, д.м.н., проф., зав. кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний². ORCID: 0000-0002-4910-8835

Лапшина Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии³. ORCID: 0000-0001-5474-8565

Гильмутдинов Ильдар Шавкатович, врач – травматолог-ортопед ортопедического отделения травматологического центра³. ORCID: 0000-0003-4329-6510

¹ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

³ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань

Автор для переписки: Волченко Денис Вячеславович. E-mail: den4099@yandex.ru

About authors

Volchenko Denis V., PhD Med, traumatologist-orthopedist of Dept of Traumatology and Orthopedics of the Centre for Sports Traumatology and Rehabilitation¹. E-mail: den4099@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-2553-2436

Akhtyamov Ildar F., DMSci (habil.), professor, head of Dept of Traumatology, Orthopedics and Surgery of Extreme Conditions². ORCID: 0000-0002-4910-8835

Lapshina Svetlana A., PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Therapy³. ORCID: 0000-0001-5474-8565

Gilmudinov Ildar Sh., traumatologist-orthopedist of Orthopedic Dept of Trauma Centre³. ORCID: 0000-0003-4329-6510

¹State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

³Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Corresponding author: Volchenko Denis V. E-mail: den4099@yandex.ru

Для цитирования: Волченко Д.В., Ахтыамов И.Ф., Лапшина С.А., Гильмутдинов И.Ш. Особенности эндопротезирования коленного сустава у пациентов с ревматоидным артритом. *Медицинский алфавит*. 2021; (33): 48–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-48-52>

For citation: Volchenko D. V., Akhtyamov I. F., Lapshina S. A., Gilmudinov I. Sh. Peculiarities of knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Medical alphabet*. 2021; (33): 48–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-48-52>



Клинический случай сочетания анкилозирующего спондилита и болезни Крона



Д. Д. Тарасова



А. Н. Шилова



М. В. Королева

Д. Д. Тарасова¹, А. Н. Шилова¹, М. В. Королева^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», Волгоград

РЕЗЮМЕ

Введение. Анкилозирующий спондилит и болезнь Крона – хронические рецидивирующие воспалительные заболевания аутоиммунной природы. Сочетание этих патологий часто определяет негативный прогноз болезни, затрудняет постановку диагноза и подбор терапии.

Цель работы. Рассмотрение особенностей совместного течения анкилозирующего спондилита и болезни Крона, обсуждение вопросов формулировки диагноза и назначения лечения.

Результаты. При совместном течении анкилозирующий спондилит и болезнь Крона имеют тенденцию к самостоятельному прогрессированию независимо от фазы основного заболевания. Отсутствие единого подхода к определению внескелетных и внекишечных проявлений затрудняет постановку диагноза.

Заключение. Ведение пациентов с сочетанием анкилозирующего спондилита и болезни Крона является общей проблемой ревматологов и гастроэнтерологов. Междисциплинарный подход позволит своевременно диагностировать внескелетные и внекишечные проявления и скорректировать терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, внекишечные проявления, внескелетные проявления.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ankylosing spondylitis in combination with Crohn's disease: clinical case

D. D. Tarasova¹, L. N. Shilova¹, M. V. Koroleva^{1,2}

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²City Clinical Emergency Hospital No. 25, Volgograd, Russia

SUMMARY

Introduction. Ankylosing spondylitis and Crohn's disease are chronic recurrent autoimmune diseases. In case of a combined course their activity tends to progress, regardless of the phase of the underlying disease.

The aim of the study. To analyze the combination of ankylosing spondylitis and Crohn's disease, issues of its diagnosis and selection of therapy.

Results. The combination of ankylosing spondylitis and Crohn's disease tend to progress independently, regardless of the phase of the underlying disease. The main problem that complicates diagnosis is the lack of a unified approach to the definition of extra skeletal and extraintestinal manifestations.

Conclusion. The management of patients with a combination of ankylosing spondylitis and Crohn's disease is a common problem of rheumatologists and gastroenterologists. An interdisciplinary approach will allow timely diagnosis of extra-skeletal and extra-intestinal manifestations and correct therapy.

KEY WORDS: ankylosing spondylitis, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, extra skeletal manifestations.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит, являются иммуноопосредованными состояниями, связанными общими патогенетическими механизмами, которые могут осложняться развитием системных проявлений [1, 2, 4, 5]. АС и спондилоартриты при ВЗК (болезнь Крона и язвенный колит) относятся к группе спондилоартритов, куда также входят реактивный артрит, псориатический артрит и недифференцированные спондилоартриты [1]. Сочетание АС и ВЗК часто определяют неблагоприятный прогноз течения заболевания, высокий риск инвалидизации и снижение качества жизни пациентов [2, 3].

Клинический случай

Под нашим наблюдением находилась больная Г., 37 лет. В 2005 году пациентку стали беспокоить боли в левом тазобедренном суставе, а через полгода – в правом, к врачу не обращалась. В 2008 году присоединились периодические ноющие боли в поясничном отделе позвоночника в покое и утренняя скованность в спине, уменьшающаяся после физической активности, боли в области правой ягодицы, в связи с чем обратилась к ревматологу. При проведении физикального осмотра отмечается боль при пальпации по паравертебральным точкам, более выраженная в поясничной области, отмечается ограничение подвижности в сагиттальной и фронтальной плоскостях (положительные симптомы Томайера, Шобера, боковой наклон). По результатам лабораторно-инструментальных

исследований выявлено ускорение СОЭ до 36 мм/ч, HLA-B27-позитивность, R-признаки двустороннего сакроилиита II стадии.

На основании жалоб, анамнеза, лабораторно-инструментальных данных был выставлен диагноз: анкилозирующий спондилит, HLA-B27-ассоциированный, развернутая клиническая стадия, высокой степени активности (BASDAI 6,5).

Была назначена терапия: диклофенак 100 мг два раза в сутки, с положительной динамикой. В 2011 году, на фоне самостоятельной отмены препарата, вновь появилась скованность в нижней части спины, госпитализирована в отделение ревматологии, был продолжен прием НПВП, назначен индометацин 75 мг в сутки. В дальнейшем больная нерегулярно принимала НПВП, периодически отмечала боли в спине, к врачу не обращалась. В 2016 году она вновь обратилась к ревматологу с жалобами на скованность, боли в нижней части спины, получала мелоксикам 15 мг в сутки с положительным эффектом.

В этом же году пациентка была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии с жалобами на появление черного стула, общую слабость, фебрильную температуру, диарею до 12 раз в сутки. К моменту поступления больная несколько месяцев не принимала НПВП. Выполнена колоноскопия: аппарат проведен до 70 см, где просвет кишки резко сужен, складчатость не прослеживается. Слизистая отечная, инфильтрированная, очагово гиперемирована с эрозиями и язвенными дефектами овальной формы до 6–7 мм в диаметре. Дно язв покрыто фибрином, края четкие, воспалительный вал умеренно выражен. Взята биопсия. В других отделах толстой кишки слизистая розовая, гладкая, блестящая, сосудистый рисунок тонкий, четкий, складчатость сохранена. Складки слизистой невысокие, равномерные, эластичные. Просвет кишки хорошо расправляется воздухом.

Заключение: язвенный колит? болезнь Крона? Заключение биопсии: морфологические признаки хронического неспецифического воспаления в стадии обострения с повышенным количеством эозинофилов в воспалительном инфильтрате, формированием лимфоидных фолликулов.

Учитывая отсутствие явных клинико-инструментальных и морфологических данных, позволяющих дифференцировать язвенный колит и болезнь Крона у данной пациентки, был выставлен диагноз «недифференцированный колит».

Проводилась терапия: преднизолон 25 мг в сутки, микроклизмы с гидрокортизоном 125 мг на ночь, сульфасалазин 3 г в сутки, антибактериальная терапия. После выписки продолжала прием преднизолона с последующим снижением дозы до одной таблетки в сутки длительно, сульфасалазин 3 г в сутки длительно.

До 2019 года состояние больной было стабильным: боли в суставах и позвоночнике уменьшились; нарушения стула, боли в животе, повышение температуры тела не беспокоили.

В декабре 2019 года вновь возникло обострение: учащение стула до 12 раз в сутки, фебрильная температура.

Колоноскопия: осмотрены ректосигмоидный отдел и нижняя треть нисходящего отдела ободочной кишки, дальнейшее исследование не представляется возможным в связи с плохой подготовкой. Просвет прямой кишки не изменен, стенки эластичные, слизистая бледно-розовая, сосудистый рисунок не изменен. В сигмовидной кишке и нижней трети нисходящей кишки множество щелевидных преимущественно продольных язв с гнойным детритом, из-за которых слизистая приобретает вид «булыжной мостовой». На осмотренном участке сосудистый рисунок отсутствует. Взятие биопсии не представляется возможным в связи с выраженной контактной кровоточивостью.

Заключение: визуальная картина наиболее вероятна для болезни Крона. Рекомендовано повторное исследование после тщательной подготовки.

Учитывая жалобы, анамнез, результаты колоноскопии (отсутствие поражения прямой кишки, поражение слизистой по типу «булыжной мостовой») пациентке был выставлен диагноз «болезнь Крона нисходящего отдела поперечно-ободочной и сигмовидной кишки, хроническое рецидивирующее течение, тяжелая атака».

Рекомендована повторная госпитализация через 3 месяца для проведения обследования с целью уточнения диагноза и объема поражения.

Проводилась терапия преднизолоном 60 мг *per os* с последующим снижением до 22,5 мг в сутки, сульфасалазин 3 г в сутки.

В феврале 2020 года на плановой госпитализации в гастроэнтерологическом отделении пациентке проводилось обследование с целью уточнения характера воспалительного заболевания кишечника и объема поражения. Проведено КТ ОБП (описание тонкой и толстой кишки): в тонкой кишке участков утолщения кишечной стенки и повышенного накопления контрастного вещества не выявлено. В брыжейке тонкой кишки по ходу сосудов определяются лимфатические узлы диаметром до 0,3–0,4 см. Ампулярность тонкой кишки сохранена, стенка не утолщена. В правых отделах ободочной кишки гаустрация сохранена, стенка не утолщена. В поперечно-ободочной кишке и левых отделах ободочной кишки нормальная гаустрация не прослеживается, стенка не утолщена. Купол слепой кишки располагается низко в полости малого таза. Заключение: КТ-признаки колита с поражением поперечной ободочной кишки и левых отделов ободочной кишки без признаков активности воспалительного процесса.

УЗИ ОБП (осмотр кишечника): петли тонкой кишки не расширены, прослеживается ритмичная перистальтика. Стенки тонкой кишки на доступных для осмотра участках не утолщены, 2–3 мм, структура не нарушена. Ободочная кишка не расширена, представлена гаустрами до левого изгиба длиной до 15 мм, далее сглажена, пневматизирована, заполнена гиперэхогенным кишечным содержимым. Ширина слепой кишки – 38 мм, восходящей – 29 мм, поперечно-ободочная не визуализи-

зируется из-за наложения петель тонкой кишки, нисходящей – 23 мм, сигмовидной – 20 мм. Стенки ободочной кишки не утолщены, 2–3 мм, структура не нарушена. При доплерографии патологическая васкуляризация не определяется. **Заключение:** УЗ-признаки воспалительного процесса в данный момент не определяются.

Ректосигмоколоноскопия: колоноскоп проведен в купол слепой кишки и далее в тонкую на 10 см. Просвет осмотренной части тонкой кишки не изменен, складки мелкие, перистальтика прослеживается, слизистая оболочка розовая, бархатистая, имеются единичные белесоватые рубцы. Илеоцекальный клапан плоский, ориентирован в купол слепой кишки. Устье сомкнуто, округлой формы. Просвет ободочной кишки во всех отделах изменен, тонус нормальный, циркулярные складки обычных размеров, кишечная стенка эластична. Слизистая оболочка слепой, восходящей, поперечной ободочной, нисходящей и сигмовидной – бледно-розового цвета, в восходящей – единичные белесоватые рубцы. Начиная от правого изгиба ободочной кишки до с/3 сигмовидной имеются множественные белесоватые рубцы и псевдополипы различной формы (вытянутой, шаровидной) до 0,3–0,5 см в диаметре, сосудистый рисунок перестроен. Просвет прямой кишки не изменен, стенки эластичные. Слизистая оболочка розового цвета, с гладкой, блестящей поверхностью. Сосудистый рисунок усилен. Взята биопсия № 1 из псевдополипа с/3 сигмовидной кишки, № 2 – из слизистой оболочки прямой кишки. **Заключение:** эндоскопическая картина перенесенного ранее выраженного воспаления слизистой оболочки ободочной кишки. Псевдополипоз. Картина ранее перенесенного воспаления в терминальном отделе подвздошной кишки.

Заключение по морфологическому исследованию № 1: фрагмент слизистой толстой кишки с неравномерным распределением крипт, частью с небольшой деформацией, фиброзом и слабой лимфоплазмочитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой, без признаков активного воспаления; № 2: поверхностный фрагмент слизистой толстой кишки с сохраненной архитектоникой крипт, фиброзированием и слабой лимфоплазмочитарной инфильтрацией основы, без признаков воспаления.

ЭГДС (**заключение**): грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Дуоденогастральный рефлюкс.

После проведенного анализа данных анамнеза и клинической картины был сделан вывод о наличии у пациентки воспалительного заболевания кишечника. По результатам инструментальных исследований (колоноскопия, КТ-энтерография, УЗИ), у пациентки констатирована эндоскопическая ремиссия. Однако, учитывая имеющиеся данные анамнеза, клиническую картину, результаты инструментальных методов обследования (отсутствие поражения прямой кишки, признаки перенесенного воспаления в терминальном отделе подвздошной, поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишке), наличие поражения суставов (анкилозирующий спондилит), пациентке был выставлен диагноз «болезнь Крона в форме илеоколита с поражением терминального

отдела подвздошной, поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишки, хроническое рецидивирующее течение, легкая атака, с внекишечными проявлениями: анкилозирующий спондилит, HLA-B27-ассоциированный, развернутая клиническая стадия, умеренной степени активности».

В январе 2021 года вновь возникли боли в нижней части спины, в связи с чем была госпитализирована в отделение ревматологии. Жалоб на жидкий стул, примесь крови в кале, повышение температуры тела не предъявляла. Объективно определялась болезненность при пальпации паравертебральных точек пояснично-крестцового отдела позвоночника, симптомы Томайера, Шобера положительные.

Проведено рентгенологическое исследование илеосакральных сочленений: суставные щели достоверно не прослеживаются (анкилоз). При рентгенографическом исследовании тазобедренных суставов отмечается субхондральный склероз, суставные щели не сужены.

Заключение: R-признаки двустороннего сакроилиита, St. 4, двусторонний коксартроз I ст.

Выставлен диагноз: анкилозирующий спондилит, HLA-B27-ассоциированный, развернутая клиническая стадия, высокой степени активности (BASDAI 5,5) Rst IV, с внескелетными проявлениями (болезнь Крона в форме илеоколита с поражением терминального отдела подвздошной кишки, поперечно-ободочной, нисходящей и сигмовидной кишок, хроническое рецидивирующее течение).

Проводилось лечение: таблетки цеλεкоксиба 200 мг в день, капсулы омепразола 20 мг в день.

Обсуждение

Учитывая динамику развития таких клинически значимых заболеваний, как болезнь Крона и анкилозирующий спондилит, возникает вопрос: какой диагноз поставить больной? В настоящий момент нет четких рекомендаций, какую из патологий следует считать первичной. Согласно данным литературы, течение анкилозирующего спондилита не зависит от активности воспалительных заболеваний кишечника [2], что подтверждает описываемый случай. Хронологически первым был диагностирован анкилозирующий спондилит, болезнь Крона манифестировала позднее. В настоящее время у нашей пациентки отмечается высокая степень активности анкилозирующего спондилита, а болезнь Крона находится в стадии клинической и эндоскопической ремиссии.

В связи с этим в данный момент может быть правомерен диагноз: анкилозирующий спондилит, HLA-B27-ассоциированный, развернутая клиническая стадия, высокой степени активности (BASDAI 5,5) Rst IV, с внескелетными проявлениями (болезнь Крона в форме илеоколита с поражением терминального отдела подвздошной кишки, поперечно-ободочной, нисходящего отдела поперечно-ободочной и сигмовидной кишок, хроническое рецидивирующее течение).

Наличие у пациентки анкилозирующего спондилита требует длительного приема НПВП в качестве базисной терапии, однако, учитывая поражение кишечника, прием

этой группы препаратов не может быть рекомендован в связи с ulcerогенным эффектом и высоким риском развития кровотечений.

Сочетание этих заболеваний, высокая степень активности анкилозирующего спондилита, аксиальный вариант болезни, распространенность поражения кишечника требуют назначения генно-инженерной биологической терапии (ГИБП) анти-ФНО-препаратами (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол) [1, 2, 12].

Раннее применение эффективной терапии является основополагающим моментом, позволяющим достичь ремиссии путем подавления воспаления и предотвращения необратимых структурных повреждений. Показанием для назначения ГИБП может быть выявление факторов неблагоприятного прогноза и неэффективности стандартной терапии в течение 3–6 месяцев [6, 13]. Продолжительность окна возможностей, по некоторым данным, составляет 18–24 месяца, однако при высокой степени активности заболевания и развитии неблагоприятных прогнозов целесообразным может быть назначение ГИБП независимо от длительности заболевания [7, 8, 11, 12].

Наибольший опыт применения среди анти-ФНО-препаратов у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями имеется по инфликсимабу. Он представляет собой химерные моноклональные антитела к ФНО. Многочисленные исследования показали хорошую переносимость и высокую эффективность инфликсимаба у больных АС: снижение индекса BASDAI более 50 %, уменьшение симптомов спондилита, исчезновение признаков спондилита, по данным магнитно-резонансной томографии, снижение выраженности синовита [8, 14]. Наибольшая эффективность была продемонстрирована у больных с меньшей длительностью заболевания, высокой степенью активности и ассоциацией с HLA-B27 [11, 13]. Среди больных ВЗК наибольшая эффективность инфликсимаба была показана у пациентов с наличием внекишечных проявлений, гормонозависимостью [6, 8].

Следующим анти-ФНО-препаратом, рекомендованным для больных с сочетанием ВЗК и АС, является адалимумаб. В отличие от инфликсимаба, этот препарат содержит только человеческие антитела к ФНО. Также особенностью препарата является возможность подкожного применения, что позволяет пациентам самостоятельно вводить препарат [9]. Современные научные данные демонстрируют высокую эффективность адалимумаба в индуцировании и поддержании клинического ответа и ремиссии заболевания у больных ВЗК и АС [9, 11].

Цертолизумаб пэгол является рекомбинантным гуманизированным пэглированным Fab-фрагментом антитела к ФНО, отсутствие в его составе Fc-фрагмента является важным фактором в плане клинической эффективности и безопасности, поскольку приводит к развитию антителозависимой клеточной цитотоксичности *in vitro* [10, 18]. Препарат вводится подкожно один раз в 2–4 недели [15, 16]. Показана значительная эффективность среди больных аксиальным АС высокой степени

активности с неэффективностью или невозможностью применения НПВП, а также у пациентов на начальном этапе заболевания с отсутствием рентгенологических признаков сакроилиита [13, 16]. Согласно данным исследований, у пациентов с болезнью Крона отмечались быстрый положительный ответ на терапию, снижение индекса активности заболевания, возможность полной отмены ГКС без нарастания активности заболевания и заживление параректальных свищей [10, 15, 17, 18].

Заключение

Воспалительные заболевания кишечника и анкилозирующий спондилит являются иммуноопосредованными состояниями, связанными общими патогенетическими механизмами. Они могут протекать как изолированные заболевания, но нередко сочетаются друг с другом. Остается открытым вопрос: анкилозирующий спондилит и ВЗК – это отдельные заболевания, протекающие параллельно, или, возможно, это проявления единого иммуноопосредованного воспаления? Проблема своевременной диагностики и наблюдения таких пациентов должна освещаться более широко с учетом междисциплинарных взаимодействий. При выявлении одного из заболеваний, входящих в группу спондилоартритов, следует помнить о возможном развитии внескелетных или внекишечных проявлений. Их ранняя диагностика позволит своевременно корректировать терапию и минимизировать возможные осложнения. С этой целью может быть предложено использование универсального опросника для выявления признаков иммуновоспалительных заболеваний [6]. Пациентам с сочетанием нескольких иммуновоспалительных заболеваний показано применение генно-инженерной биологической терапии. Воспалительные заболевания кишечника и анкилозирующий спондилит находятся на стыке научно-практических интересов гастроэнтерологов и ревматологов, совместные усилия которых должны обеспечить раннее выявление сочетания этих патологий у больных и своевременную коррекцию терапии.

Список литературы / References

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с.
Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E. L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). Колопроктология. 2020; 19 (2): 8–38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>
Cron's disease. Clinical recommendation (preliminary version). Coloproctology. 2020; 19 (2): 8–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>
3. Тарасова Д. Д. Воспалительные заболевания кишечника и анкилозирующий спондилит: две стороны одной проблемы. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 78-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 14–16 октября 2020 года. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2020. С. 26–27.
Tarasova D. D. Inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis: two sides of the same problem. Actual problems of experimental and clinical medicine: Materials of the 78th International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, Volgograd, October 14–16, 2020. Volgograd: Volgograd State Medical University, 2020. P. 26–27.
4. Тарасова Д. Д., Шилова А. Н. Частота внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. Боткинские чтения. 2020. С. 263–263.

- Tarasova D.D., Shilova L.N. Frequency of extra skeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Botkinskie chteniya = Botkin's Readings*. 2020. S. 263–263.
5. Тарасова Д.Д. Анализ клинического дебюта у пациентов с воспалительными заболеваниями. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение*. 2019. Т. 29. № 5 S54. С. 34.
Tarasova D.D. Analysis of clinical debut in patients with inflammatory diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. Appendix*. 2019. Vol. 29. No. 5. S54. P. 34.
 6. Абдулганиева Д.И., и др. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48 (6): 422–436. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050>
Abdulganieva D.I., et al. Early administration of genetically engineered biological agents for immune-mediated inflammatory diseases: opportunities and prospects. An experts' opinion. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020; 48 (6): 422–436. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-050>
 7. Нуриакхметова Т.Ю., Валева И.Х., Шевнина Я.О. и др. Особенности ответа на инфликсимаб пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и анкилозирующим спондилитом. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021; 5 (2): 64–70. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-64-70
Nuriakhmetova T. Yu., Valeeva I. Kh., Shevnina Ya. O. et al. Specificity of treatment response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis. *Russian Medical Inquiry*. 2021; 5 (2): 64–70. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-64-70
 8. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В. Терапевтическая концентрация инфликсимаба в сыворотке крови у больных болезнью Крона, получавших антицитокиновую терапию. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 5 (141).
Sagynbaeva V. E., Lazebnik L. B., Golovanova E. V. Therapeutic serum concentration of infliximab in patients with Crohn's disease receiving anticytokine therapy. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017. No. 5 (141).
 9. Пискунова С.Г. и др. Опыт применения адалимумаба у пациента с тяжелым течением болезни Крона с вторичной неэффективностью инфликсимаба. *Главный врач Юга России*. 2018. № 3 (62).
Piskunova S. G., et al. Experience of using adalimumab in a patient with severe Crohn's disease with secondary ineffectiveness of infliximab. *Glavnyj vrach Yuga Rossii = Chief Physician of the South of Russia*. 2018. No. 3 (62).
 10. Князев О.В., Каграманова А.В., Лишинская А.А., и др. Эффективность и переносимость цертолизумаба пэгол при болезни Крона в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 6. С. 74–80. DOI: 10.26442/terarkh201890674-80.
Knyazev O. V., Kagramanova A. V., Lishchinskaya A. A., et al. Efficacy and tolerability of certolizumab pegol in Crohn's disease in clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2018. Vol. 90. No. 6. P. 74–80. DOI: 10.26442/terarkh201890674-80.
 11. Румянцев О.А., и др. Изучение роли иммуногенности инфликсимаба в терапии анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (1S): 43–48. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-43-48>
Rumyantseva O. A., Bochkova A. G., Urumova M. M., Cherkasova M. V., Aleksandrova E. N., Solovyev S. K., Erdes S. F. Investigation of a role of the immunogenicity of infliximab in the therapy of ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (1S): 43–48. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-43-48>
 12. Раскина Т.А., Малышенко О.С., Пирогова О.А., Волькова М.А. Эффективность противовоспалительной терапии у больных анкилозирующим спондилитом по результатам проспективного наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (1S): 49–54. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-49-54>
Raskina T. A., Malyschenko O. S., Pirogova O. A., Volykova M. A. Efficiency of anti-inflammatory therapy in patients with ankylosing spondylitis according to the results of a prospective follow-up study. *Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (1S): 49–54. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-1S-49-54>
 13. Шилова Л.Н., Слюсарь О.П., Чернов А.С. Опыт лечения больных анкилозирующим спондилоартритом в Волгоградской области. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016. № 2 (58).
Shilova L. N., Slyusar' O. P., Chernov A. S. Experience in the treatment of patients with ankylosing spondylitis in the Volgograd region. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2016. No. 2 (58).
 14. Мазуров В.И. и др. Применение инфликсимаба в лечении анкилозирующего спондилита. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИ Мечникова*. 2012. Т. 4. № 3.
Mazurov V. I. et al. Infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2012. V. 4. No. 3.
 15. Халиф И.А. и др. Опыт применения цертолизумаба пэгол в лечении пациентов с болезнью Крона с перианальными поражениями. *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 4.
Halif I. L. et al. Experience of using certolizumab pegol in the treatment of patients with Crohn's disease with perianal lesions. *Therapeutic archive*. 2018. V. 90. No. 4.
 16. Эрдес Ш.Ф. Цертолизумаба пэгол в лечении аксиального спондилоартрита. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (6): 641–645. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-641-645>
Erdes S. F. Certolizumab pegol in the treatment of axial spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53 (6): 641–645. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-641-645>
 17. Лазебник Л.Б. и др. Цертолизумаба пэгол новые возможности в терапии болезни Крона. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, № 3, 2012, стр. 100–105.
Lazebnik L. B., et al. Certolizumab pegol new possibilities in the treatment of Crohn's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, No. 3, 2012, pp. 100–105.
 18. Князев О.В., Каграманова А.В., Лишинская А.А., и др. Эффективность и переносимость цертолизумаба пэгол при болезни Крона в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 6. С. 74–80. DOI: 10.26442/terarkh201890674-80.
Knyazev O. V., Kagramanova A. V., Lishchinskaya A. A., et al. Efficacy and tolerability of certolizumab pegol in Crohn's disease in clinical practice. *Therapeutic archive*. 2018. Vol. 90. No. 6. P. 74–80. DOI: 10.26442/terarkh201890674-80.

Статья поступила / Received 09.11.21
Получена после рецензирования / Revised 10.11.21
Принята к публикации / Accepted 10.11.21

Сведения об авторах

Тарасова Дарья Дмитриевна, ассистент кафедры госпитальной терапии, военно-полевой терапии¹. E-mail: bdd_34@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8974-836X
Шилова Людмила Николаевна, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, военно-полевой терапии¹. ORCID: 0000-0002-0438-8554
Королева Марина Владимировна, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии, военно-полевой терапии¹, гл. врач². ORCID: 0000-0003-3060-297X

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

²ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», Волгоград

Автор для переписки: Тарасова Дарья Дмитриевна. E-mail: bdd_34@mail.ru

Для цитирования: Тарасова, Д.Д. Шилова Л.Н., Королева М.В. Клинический случай сочетания анкилозирующего спондилита и болезни Крона. *Медицинский алфавит*. 2021; (33): 53–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-53-57>

About authors

Tarasova Daria D., assistant at Dept of Hospital, Military and Field Therapy¹. E-mail: bdd_34@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8974-836X

Shilova Lyudmila N., DM Sci (habil.), head of Dept of Hospital, Military and Field Therapy¹. ORCID: 0000-0002-0438-8554

Koroleva Marina V., DM Sci (habil.), professor at Dept of Hospital, Military and Field Therapy¹, chief physician². ORCID: 0000-0003-3060-297X

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

²City Clinical Emergency Hospital No. 25, Volgograd, Russia

Corresponding author: Tarasova Daria D. E-mail: bdd_34@mail.ru

For citation: Tarasova D. D., Shilova L. N., Koroleva M. V. Ankylosing spondylitis in combination with Crohn's disease: clinical case. *Medical alphabet*. 2021; (33): 53–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-53-57>



О. А. Притуло



А. А. Петров

Патологический ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: патогенетическое значение и терапевтические перспективы

О. А. Притуло, А. А. Петров

Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым

РЕЗЮМЕ

В литературном обзоре представлены данные о роли патологического ангиогенеза в развитии псориаза и псориатического артрита. Ряд недавних исследований показали, что, кроме цитокинового дисбаланса и активации Т-клеточного звена иммунитета, важным патогенетическим звеном этих заболеваний является патологическая васкуляризация. Сосудистые изменения в дерме появляются раньше клинически видимых кожных проявлений и могут длительно сохраняться после лечения, так же, как и явления неоангиогенеза в синовиальной оболочке и энтезисах способствуют хронизации воспалительного процесса при псориатическом артрите. В работе представлен обзор современной литературы, посвященной главному регулятору ангиогенеза – фактору роста эндотелия сосудов, его роли в патогенезе псориаза и возможным терапевтическим перспективам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориаз, псориатический артрит, ангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Psoriasis and pathological angiogenesis: pathogenetic significance and therapeutic perspectives

O. A. Pritulo, A. A. Petrov

Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky, Simferopol, Crimea, Russia

SUMMARY

The literature review presents data on the role of pathological angiogenesis in the development of psoriasis. Several recent studies have shown, in addition to cytokine imbalance and activation of the T-cell link of immunity, an important pathogenetic link is pathological vascularization. Vascular changes in the dermis appear before clinically visible skin manifestations and can persist for a long time after treatment, as well as the phenomena of neoangiogenesis in the synovial membrane and entheses contribute to the chronicization of inflammatory process in psoriatic arthritis. The article presents an overview of the modern literature on the main regulator of angiogenesis – vascular endothelial growth factor, its role in the pathogenesis of psoriasis and possible therapeutic prospects.

KEY WORDS: psoriasis, angiogenesis, vascular endothelial growth factor.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Псориаз – хроническое мультифакториальное системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожи, с доминирующим значением в патогенезе генетических факторов, характеризующееся нарушением пролиферации и морфологической дифференциации кератиноцитов, воспалительным процессом в дерме, обусловленное дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [1]. Частота распространенности псориаза в популяции оценивается на уровне 3 %, при этом у целого ряда пациентов поражение кожи сочетается с иммуновоспалительным процессом суставов, сухожилий, связок, позвоночника и ногтей. В основе псориаза лежат процессы гиперпролиферации эпидермальных клеток с нарушением их кератинизации, ингибции апоптоза, аутоиммунного воспаления в дерме, что сопровождается патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. Клинические проявления псориатического артрита наблюдаются практически у трети больных псориазом

и являются проявлением аутовоспалительного процесса, локализованного в синовиальных оболочках, энтезисах, сухожилиях и связках, а также в позвоночнике [2].

Развитие псориатического процесса может провоцироваться различными факторами окружающей среды, такими как стрептококковая инфекция или суперантигены, биомеханический стресс, стрессовые факторы, курение и прием некоторых лекарственных препаратов [3, 4]. Также важна роль генетической предрасположенности: многочисленные исследования генома больных псориазом обнаружили более 60 локусов предрасположенности на восьми хромосомах, наиболее значимым в развитии вульгарного псориаза из которых является PSORS 1, по данным ряда исследований, выявляемый у 50–60 % больных псориазом и значительно повышающим риск его возникновения [5, 6]. PSORS 1 включает в себя девять генов, которые локализованы на шестой хромосоме (6p21) и кодируют молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA), который ответствен за представление фрагментов

различных антигенов Т-клеточному звену иммунитета. Вариант с максимальной доказанной ассоциацией с псориазом, HLA-Cw6, представляет Т-клеткам аутоантиген меланоцитов ADAMTS-подобный белок 5 и фрагменты антимикробного пептида LL-37, что играет важную роль в развитии псориазического процесса [7].

Основными участниками иммунного воспаления при псориазе и псориазическом артрите являются Т-лимфоциты и дендритные клетки (ДК), выделяющие различные цитокины и воспринимающие их сигналы. По последним данным, дендритные клетки играют важную роль в запуске псориазического воспаления. Одним из наиболее изученных механизмов их активации является воздействие антимикробных пептидов (АМП), выделяемых кератиноцитами в ответ на повреждение. К их числу относятся кателицидин LL-37, β -дефензин и S100. В ряде исследований была продемонстрирована их способность связываться с ДНК и РНК, выделяемыми при повреждении кератиноцитов, и образованием комплексов (так называемых инфламасом), которые впоследствии проникают в дендритные клетки путем фагоцитоза и эндоцитоза и приводят к их активации [7, 8]. Активированные ДК секретируют ФНО- α , чем активируют IL-23 / IL-17 ось.

Повышение экспрессии ФНО- α приводит к продукции IL-23, который вызывает дифференцировку Т-клеток в Th17, Th22 и Th1, популяции которых в настоящее время рассматриваются в качестве ключевого звена в патогенезе псориаза. Th17 и Th22 под воздействием IL-23 продуцируют IL-17 и IL-22, которые, действуя синергически, увеличивают патологическую гиперпролиферацию кератиноцитов, влияют на их дифференцировку и повышают продукцию АМП [9]. Кроме того, сами кератиноциты в условиях воспалительного окружения, помимо синтеза АМП, секретируют IL-1, IL-6, ФНО- α и ряд хемокинов, потенцирующих иммунное воспаление. В свою очередь, ФНО- α , помимо уже перечисленных эффектов, индуцирует экспрессию С-реактивного белка, IL-6 и IL-8 [10]. IL-17, ФНО- α и IL-8 относят к проангиогенным цитокинам, повышающим синтез VEGF – основной молекулы регулирующей пролиферацию сосудов, обеспечивающих развитие воспаления в коже, синовиальных оболочках суставов и энтезисах. Кроме этого, повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , приводит к активации сигнальных внутриклеточных путей STAT1 и NFkB, ответственных за синтез факторов роста, хемокинов и цитокинов, обеспечивающих усиление процессов миграции и инфильтрации кожи лейкоцитами, нарушение функции эндотелия с развитием вазодилатации и повышения проницаемости сосудов в местах псориазического воспаления.

Все эти иммуноопосредованные факторы приводят к активации неоангиогенеза – процесса, связанного с пролиферацией клеток сосудистого русла в зонах воспаления путем ответвления новых микрокапилляров от сосудов-предшественников. Хорошо известным фактом является то, что при псориазе наблюдается удлинение и изменение формы капилляров в сторону извитых, нарушение их проницаемости, что сопровождается появлением воспа-

лительных инфильтратов (лимфоцитарных, макрофагальных, нейтрофильных) [11, 12]. Эти патоморфологические изменения предшествуют появлению псориазических высыпаний, а клинические проявления псориаза, в свою очередь, исчезают после нормализации микроциркуляции в отдельном участке кожи [13, 14]. Клинически вышеописанные микроциркуляторные изменения соответствуют феномену Аушпица [15, 16].

Патологический неоангиогенез также затрагивает капилляры на ультраструктурном уровне. С помощью электронной микроскопии были получены данные о структурных различиях интактных капилляров кожи от аналогичных в псориазической бляшке: в то время, когда капилляры в здоровой коже сохраняют черты артериальных сосудов, капилляры в псориазической бляшке принимают вид венозных с рядом присущих им структурных особенностей – одно- или многослойная базальная мембрана, эндотелиальная мостиковая фенестрация и т.д. [10]. Клинически успешное лечение псориаза приводит к ремоделированию и возвращению капилляров в «артериальный» вид [13].

Механизмы, связанные с ангиогенезом, играют также не менее значимую роль и в патогенезе синовита. У больных псориазическим артритом в синовиальной оболочке пораженных суставов были отмечены увеличение количества кровеносных сосудов и их морфологические изменения в виде появления извитых и удлиненных сосудов [17, 18]. Интересно, что этот характер морфологических изменений кровеносных сосудов отличает синовит при псориазическом артрите от ревматоидного, при котором новообразованные сосуды имеют прямой ход с регулярным ветвлением [18]. Появление этих ультраструктурных капиллярных изменений у больных псориазическим артритом связано с нарушением баланса между ангиогенными и антиангиогенными факторами [19]. Члены семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), трансформирующего фактора роста альфа и трансформирующего фактора роста бета (TGF- α и TGF- β), интерлейкины (IL), хемокины, ангиогенин и ангиопоэтины (Angs) являются основными ангиогенными факторами. С другой стороны, ангиостатин, эндостатин и тромбоспондин подавляют ангиогенез [20]. Нарушение этого баланса приводит к активации эндотелиальных клеток, которые, в свою очередь, секретируют протеолитические ферменты, такие как матриксные металлопротеиназы (MMP) и активаторы плазминогена. Эти ферменты разрушают базальную мембрану и периваскулярный внеклеточный матрикс. Впоследствии эндотелиальные клетки размножаются и мигрируют в периваскулярную область. Формирование новых сосудов завершается просветлением этих первичных отростков, образующих капиллярные петли, и синтезом новой базальной мембраны. Размножение эндотелиальных клеток этих первичных отростков и их миграция приводят к образованию вторичных и последующих поколений сосудистых отростков [21].

Несмотря на то что в процесс образования и роста сосудов вовлечены многие биологически активные молекулы, в качестве ключевого фактора, регулирующего процесс неоангиогенеза, в настоящее время рассматривается эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) [22]. Семейство VEGF включает VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и PGLF (фактор роста плаценты). Однако термин VEGF обычно относится к VEGF-A как к первому открытому, наиболее изученному и самому важному в процессе ангиогенеза в организме взрослого человека [23, 24]. VEGF-A, являясь ведущим медиатором ангиогенеза, играет важную роль в патогенезе ряда иммуопосредованных заболеваний, в том числе псориаза [25–27]. VEGF экспрессируется многими типами клеток: моноцитами, макрофагами, кератиноцитами, фибробластами, остеобластами, астроцитами и опухолевыми клетками [28, 29]. Основными индукторами синтеза VEGF являются низкая концентрация кислорода, факторы роста (основной фактор роста фибробластов bFGF, трансформирующий фактор роста-бета TGF- β), провоспалительные цитокины (IL-8, IL-17A, TNF- α), простагландины и гипогликемия [30, 10, 31–33]. Свои биологические функции VEGF проявляет через активацию рецепторов. В семейство рецепторов VEGF входят три вида тирозинкиназных рецепторов – VEGFR-1 (также называемый Flt-1), VEGFR-2 (KDR или flk-1) и VEGFR-3 (flt-4). Помимо вышеописанных рецепторов, VEGF способен связываться с двумя нетирозинкиназными рецепторами – нейропилином-1 (NRP-1) и нейропилином-2 (NRP-2) [34, 35]. VEGFR-1 и –2 в большинстве своем экспрессируются на эндотелии кровеносных сосудов, а также на моноцитах, макрофагах, тромбоцитах, гладкомышечных клетках сосудов и гемопоэтических стволовых клетках, тогда как экспрессия VEGFR-3 ограничивается лимфатическим эндотелием [36, 37]. Говоря о взаимодействии VEGF с рецепторами нейропилина, необходимо отметить, что NRP-1, действуя как корецептор VEGF-2 (и связываясь с VEGF-A), усиливает функцию VEGF путем усиления миграции эндотелиальных клеток и их пролиферации [38]. NRP-2 играет роль корецептора VEGF-3 и усиливает передачу сигналов VEGF (VEGF-C), влияя на миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток лимфатических сосудов [39].

VEGF играет важнейшую роль в формировании сосудистой системы в эмбриогенезе и раннем постнатальном периоде, что подтверждается результатами экспериментальных исследований на животных. Целенаправленное повреждение двух аллелей гена VEGF во время эмбриогенеза или инактивация VEGF в раннем постнатальном периоде приводит к смерти животного; в то же время аналогичные вмешательства у взрослых особей не приводили к заметным аномалиям, оказывая влияние лишь на регенераторную функцию кожи и репродуктивный цикл [40]. Несмотря на то что при взрослении человеческого организма значение VEGF снижается, этот фактор все еще регулирует не только регенеративные процессы организма и репродуктивный цикл, но и опосредует ряд патологических состояний, характеризующихся патологическим ростом сосудов: атеросклероз, язвенная болезнь, диабетическая ретинопатия, ревматоидный артрит и др.

VEGF стимулирует ангиогенез через множество путей: стимулирует пролиферацию, миграцию и апоптоз эндотелиоцитов, повышает проницаемость сосудов, увеличивает концентрацию NO посредством стимуляции NO-синтазы, что приводит к расширению сосудов и последующему росту проницаемости сосудов [41–43]. Кроме вышеперечисленных, VEGF обладает рядом других эффектов: через стимуляцию VEGFR-2 способствует образованию лимфатических сосудов, способствует накоплению стволовых гемопоэтических клеток в местах неоангиогенеза у взрослых, снижает выраженность патогенных эффектов липопротеидов низкой плотности на эндотелий сосудов [40, 44–46]. VEGF способен оказывать ряд иммуномодулирующих эффектов, которые реализуются посредством действия на рецепторы VEGFR-1 (Flt-1) и VEGFR-2 (Flk-1, KDR) на гемопоэтических предшественниках и иммунных клетках [47]. Он способен подавлять созревание дендритных клеток, индуцировать накопление миелоидных супрессорных клеток и регуляторных Т-клеток, оказывать прямой ингибирующий эффект на Т-лимфоциты и вызывать атрофию тимуса [48].

Одним из первых исследований, посвященных роли VEGF при псориазе, была работа Detmar и соавт., которые продемонстрировали повышенную плотность атипичных (извитых) кожных капилляров и высокие уровни экспрессии VEGFR 1 и VEGFR 2 у VEGF – трансгенных мышей [49]. Xia и соавт. наблюдали, что избыток VEGF у трансгенных K14-VEGF – мышей вызывал появление псориазоподобных изменений в коже, таких как увеличение и удлинение сосудов в дермальных сосочках, аномальную эпидермальную пролиферацию и дифференцировку с явлениями гиперкератоза и паракератоза, по данным гистологического исследования [50]. В работе было показано, что вышеописанные изменения возникают у мышей старше 5 месяцев, что говорит о необходимости хронической сверхэкспрессии VEGF. После блокады VEGF у мышей с псориазоформными изменениями кожа возвращается в состояние нормы [50]. Позже разными авторами были проведены исследования, демонстрирующие повышенный уровень VEGF по сравнению с контрольной группой в биоптатах кожи, взятых из псориазических бляшек больных псориазом [13, 51, 52]. Данные исследований, посвященных поиску корреляции между уровнями VEGF и индексами BSA и PASI, оказались противоречивыми, значения силы корреляционных связей между этими показателями варьируют от значительной [13] до практически отсутствующей [53]. В то же время Liew и соавт. отмечали повышенные уровни VEGF-C и фактора роста нервов (NGF) в коже, пораженной псориазом, в сравнении с здоровой контрольной группой, что указывает на их синергическое взаимодействие в псориазическом процессе [53]. Moustou и соавт. наблюдали высокие уровни экспрессии VEGF-C и VEGF-D в лимфатических сосудах псориазических бляшек по сравнению с здоровой кожей, а также возвращение их экспрессии к нормальным уровням под действием терапии этанарцептом [54]. Man и соавт. было доказано, что рецепторы VEGF в коже здоровых людей экспрессируются на кератиноцитах только базального и супрабазального слоев кожи, тогда как в псориазических

бляшках – во всех слоях эпидермиса [55]. Кроме этого, были выявлены гораздо более высокие уровни мРНК и белка VEGFR в пораженных кератиноцитах псориатической бляшки [55, 56]. Эти авторы выдвинули предположение о связи между уровнями экспрессии VEGFR и степенью дифференцировки кератиноцитов, что в дальнейшем было частично подтверждено в исследовании Jiang и соавт., которым удалось продемонстрировать, что избыточная экспрессия VEGFR-2 в эпидермисе псориатической бляшки связана с стимуляцией синтеза кератинов (K) K6, K16, K17, типичных для неполной дифференцировки кератиноцитов, и подавлением кератинов K10 и K1, характерных для полностью дифференцированных клеток кожи [57]. Исследователи обнаружили, что VEGF усиливает экспрессию K6, K16 и K17 в нормальных кератиноцитах эпидермиса через сигнальный белок и активатор транскрипции STAT3, ERK 1/2 (внеклеточная регулируемая протеинкиназа) и пути p38, а VEGF-индуцированное снижение K1 и K10 связано с активацией пути ERK 1/2 [57].

Результаты ряда клинических исследований демонстрируют наличие взаимосвязи между повышением плазменной концентрации VEGF и степенью тяжести поражения кожи у больных псориазом, а также зависимость сывороточной концентрации VEGF от продолжительности псориатического процесса [58–61]. Flisiak и соавт. наблюдали, что сывороточная концентрация VEGF снижается после успешной местной терапии псориаза, но остается выше, чем у здоровых людей, Andrys и соавт. сообщили о значительном снижении уровней VEGF в плазме после лечения комбинированной терапией UVB (узкополосной ультрафиолет В) и каменноугольной смолой (деготь) [58, 60]. Напротив, Akman и соавт. не нашли статистически значимых отличий в уровнях VEGF плазмы, по сравнению со здоровым контролем, и даже отмечают повышение сывороточных уровней VEGF у больных после терапии узкополосным UVB и Re-PUVA, что, однако, может быть связано с эпидермальной пролиферацией после воздействия UVB и феномена рикошета при применении ретиноидов [61].

В серии генетических исследований было показано, что ген VEGF расположен на шестой хромосоме (6p21.3) рядом с PSORS1, который отвечает за предрасположенность к псориазу, и на основе генотипа можно выделить группы пациентов с низкой и высокой продукцией VEGF. При этом пациенты с высокой продукцией характеризовались более ранним дебютом и тяжелым течением псориаза [15, 62–64]. Не так давно были получены данные о регуляции уровня синтеза и силы эффектов VEGF микро-РНК. Идентифицированы некоторые микро-РНК, потенциально воздействующие на феномен неангиогенеза и продукцию VEGF при псориазе [65–67]. Li и соавт. наблюдали, что экспрессия hif-1L и VEGF-A подавлялась сверхэкспрессией miR-150 и стимулировалась ее ингибированием в клетках HaCaT и hKcs (первичных кератиноцитах взрослого человека) [65]. Xu и соавт. показали, что экспрессия miR 203 способствует синтезу IL17, а экспрессия miR 203 повышает IL-17-зависимую секрецию VEGF [67].

Высокие уровни экспрессии VEGF и его рецепторов были обнаружены в синовиальной ткани больных псори-

атическим артритом, что указывает на роль VEGF в индукции ангиогенеза и проницаемости сосудов [68, 69]. За повышение VEGF в синовиальной ткани ответственны эндотелиальные и синовиальные клетки. Рядом исследований было доказано, что уровни синовиального VEGF могут регулироваться цитокинами, такими как IL-1 и TNF- α , секретируемыми воспалительными клетками и синовиоцитами [69]. В нескольких клинических исследованиях было обнаружено повышение уровня VEGF в крови у больных псориатическим артритом [70, 71]. В работе Przepiera-Będzak и соавт., хотя и не было выявлено различий в плазменной концентрации VEGF между контрольной группой и больными псориатическим артритом, но в группе больных псориатическим артритом были получены данные о существовании корреляционной связи между титрами VEGF в сыворотке крови и уровнем СРБ, значениями функционального индекса BASFI у больных с поражением позвоночника, а также продолжительностью заболевания [72]. Ряд исследований продемонстрировали связь генетического полиморфизма VEGF с риском развития псориаза и псориатического артрита [64, 73]. При этом генетический полиморфизм VEGF имеет отличия при псориатическом и ревматоидном артрите. Так, экспрессия аллеля T VEGF rs3025039, известного как +936 C/T, снижена у пациентов псориатическим артритом по сравнению с контрольной группой [74], но значительно повышена при ревматоидном артрите [75].

По данным исследования Veale и соавт., синтез VEGF может индуцироваться под влиянием повышенных титров TNF- α и IL-1 [76]. В синовиальных фибробластах TNF- α посредством стимуляции пути Toll-подобного рецептора-2 (TLR-2) активирует транслокацию NF- κ B с последующей индукцией экспрессии провоспалительных цитокинов и матричных металлопротеиназ [69]. Цитокины IL-17 и IL-23 также участвуют в ангиогенезе при псориатическом артрите. Показана их способность усиливать хемотаксис нейтрофилов и миграцию эндотелиальных клеток в воспалительные локусы [69].

Патогенетическая роль гиперэкспрессии VEGF в патогенезе псориаза и псориатического артрита не исчерпывается только влиянием на формирование патологического ангиогенеза и нарушение процесса дифференцировки кератиноцитов. Получены данные о взаимосвязи этого фактора и развитием коморбидных заболеваний, значительно усугубляющих прогноз течения псориатической болезни. В частности, экспрессия VEGF в атеросклеротических бляшках коррелирует с тяжестью течения атеросклеротической болезни, а генотип с высоким уровнем продукции VEGF (+405CC) при псориазе связан с развитием более выраженной хронической сердечной недостаточности у больных с сопутствующими заболеваниями сердца [15]. Можно отметить схожесть и возможную взаимосвязь механизмов участия гиперэкспрессии VEGF в патогенезе псориаза и сердечно-сосудистых заболеваний. С одной стороны, локальная гипоксия вызывает высвобождение индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF-1) с дальнейшей экспрессией VEGF, что приводит к образованию новых сосудов, миграции в эндотелий сосудов лимфоцитов и развитию эндотелиальной дисфункции. С другой стороны,

окисленные фосфолипиды, известные как ключевые факторы развития атеросклеротических бляшек, могут усиливать экспрессию VEGF в кератиноцитах, что предполагает их потенциальную роль в развитии псориаза [15].

Учитывая данные о значимой роли ангиогенеза в патогенезе псориаза, довольно актуальным представляется изучение возможности использования блокады VEGF в качестве направления терапии псориаза.

В настоящее время опубликованы отдельные работы, посвященные изучению влияния на ангиогенез и уровень VEGF-препаратов, применяемых в системной терапии псориаза. Так, была продемонстрирована способность циклоспорина А к снижению миграции первичных эндотелиальных клеток в псориатические бляшки, метотрексата, ацитретина и ингибиторов ФНО- α – к снижению экспрессии VEGF и уровня перфузии крови в зоне активного псориатического процесса [5, 45].

Следует отметить, что ингибиторы VEGF в настоящее время уже применяются для лечения офтальмологических заболеваний и злокачественных новообразований. При этом используются три разных механизма воздействия на сигнальную систему VEGF/VEGFR: прямое ингибирование VEGF с помощью моноклональных антител (бевацизумаб и ранибизумаб), ингибирование тирозинкиназ рецепторов VEGF (сорафениб, сунитиниб) и путь предотвращения связывания VEGF с его рецептором (афлибирцепт). В ряде публикаций описаны единичные клинические случаи исчезновения псориаза после терапии анти-VEGF. Akman и соавт. сообщили о полной ремиссии псориаза после лечения моноклональными антителами против VEGF (бевацизумаб) у 60-летнего мужчины с метастатическим раком толстой кишки и длительным тяжелым псориазом [77]. Позже Datta-Mitra и соавт. представили клинический случай полной ремиссии псориаза и псориатического артрита у 65-летнего пациента мужского пола с метастатической почечно-клеточной карциномой, получавшего бевацизумаб [78]. Когда у наблюдаемого пациента терапию бевацизумабом пришлось отменить из-за протеинурии, отмечалось обострение псориаза и псориатического артрита, а через 3 месяца, после возобновления терапии бевацизумаба, была вновь достигнута полная ремиссия псориаза [78]. В ряде исследований были получены данные о клиническом улучшении и ремиссии псориатического артрита у пациентов, принимавших анти-VEGF – терапию по другим показаниям [79, 80].

Таким образом, патогенез псориаза и псориатического артрита связан с формированием и развитием патологического ангиогенеза, который может являться фактором, обуславливающим тяжелое прогрессирующее течение этих заболеваний и рефрактерность к системной терапии, и рассматриваться в качестве перспективной терапевтической мишени.

Список литературы / References

1. Кубанов А. А., Карамова А. Э., Артамонова О. Г. Новые возможности в лечении псориаза и псориатического артрита. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (6): 722–726. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-722-726>
2. Kubanov A. A., Karamova A. E., Artyamonova O. G. New possibilities in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Scientific and practical rheumatology. 2018; 56 (6): 722–726. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-722-726>

2. Коротаева Т. В. Ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: клеточные и гуморальные механизмы, роль в патогенезе и поиск перспективных мишеней терапии. Современная ревматология. 2014; 8 (2): 71–75. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-71-75>
3. T. V. Korotaeva Angiogenesis in psoriasis and psoriatic arthritis: cellular and humoral mechanisms, role in pathogenesis and search for promising targets for therapy. Modern rheumatology. 2014; 8 (2): 71–75. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-71-75>
4. Weigle N., McBane S. Psoriasis. Am Fam Physician. 2013; 87 (9): 626–633.
5. Kimball A. B., Leonardi C., Stahle M., et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). Br J Dermatol. 2014; 171 (1): 137–147. <https://doi.org/10.1111/bjd.13013>
6. Elder J. T. Expanded Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Psoriasis Expands the Catalog of Common Psoriasis-Associated Variants. J Invest Dermatol Symp Proc. 2018 Dec; 19 (2): S77–S78. <https://doi.org/10.1016/j.jisip.2018.09.005>
7. Gudjonsson J. E. et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. Br. J. Dermatol. 2003; 148: 233–235. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05115.x>
8. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18: 2526. <https://doi.org/10.3390/ijms18122526>
9. Morizane S., Gallo R. L. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. J. Dermatol. 2012; 39: 225–30. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x>
10. Morizane S., Yamasaki K., Mühleisen B. et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR 9 ligands. J. Invest. Dermatol. 2012; 132: 135–43. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.259>
11. Heidenreich R., Röcken M., Ghoreshi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. International Journal of Experimental Pathology, International Journal of Experimental Pathology. 2009; 90: 232–248. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2009.00669.x>
12. Wang X., Sun X., Qu X. et al. Overexpressed fibulin-3 contributes to the pathogenesis of psoriasis by promoting angiogenesis. Clin Exp Dermatol. 2018 [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.1111/ced.13720>
13. Kaliyadan F. The dermatoscopic auspitz sign. Indian Dermatol. Online J. 2018; 9: 290–291. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_309_17
14. Sankar L., Arumugam D., Boj S., et al. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. J Clin Diagn Res. 2017; 11 (3): EC 23–EC 27. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23039.9525>
15. Namiecińska M., Marciniak K., Nowak J. Z. VEGF as an angiogenic, neurotrophic, and neuroprotective factor. Postępy Hig Med Dosw [Online]. 2005; 59: 573–583.
16. Malecic N., Young H. S. Excessive angiogenesis associated with psoriasis as a cause for cardiovascular ischaemia. Exp Dermatol. 2017; 26 (4): 299–304. <https://doi.org/10.1111/exd.13310>
17. Holubar K., Fatović-Ferencić S. Papillary tip bleeding or the Auspitz phenomenon: A hero wrongly credited and a misnomer resolved. Journal of the American Academy of Dermatology. 48: 263–4. <https://doi.org/10.1067/mjd.2003.89>
18. Veale D., Yanni G., Rogers S., L. et al. Reduced synovial membrane macrophage numbers, elam-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 1993; Vol. 36, No. 7, pp. 893–900. <https://doi.org/10.1002/art.1780360705>
19. Reece R. J., Canete J. D., Parsons W. J. et al. Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism. 1999; Vol. 42, No. 7, pp. 1481–1484. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199907\)42:7<1481::AID-ANR23>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199907)42:7<1481::AID-ANR23>3.0.CO;2-E)
20. Pepper M. S. Manipulating angiogenesis: from basic science to the bedside. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1997; Vol. 17, No. 4, pp. 605–619. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.4.605>
21. O'Reilly M. S., Boehm T., Shing Y. et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. Cell. 1997; Vol. 88, No. 2, pp. 277–285. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81848-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81848-6)
22. W. Risau. Mechanisms of angiogenesis. Nature. 1997; Vol. 386, No. 6626, pp. 671–674.
23. Gerkowicz A., Socha M., Pietrzak A., et al. The role of VEGF in psoriasis: an update. Acta Angiologica 2018; 24 (4): 134–140. <https://doi.org/10.5603/AA.2018.0019>
24. Tomanek R. J., Holfield J. S., Reiter R. S. et al. Role of VEGF family members and receptors in coronary vessel formation. Dev. Dyn. 2002; 225: 233–240. <https://doi.org/10.1002/dvdy.10158>
25. Melincovic C. S., Boşca A. B., Şuşman S., et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J Morphol Embryol. 2018; 59 (2): 455–467.
26. Kim, J., Kong, J. S., Lee, S. et al. Angiogenic cytokines can reflect the synovitis severity and treatment response to biologics in rheumatoid arthritis. Exp Mol Med 2020. 52: 843–853. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0443-8>
27. Young H. S., Kamaly-Asl I. D., et al. Genetic interaction between placenta growth factor (PGF) and vascular endothelial growth factor A (VEGFA) in psoriasis. Clinical and Experimental Dermatology. 2019; 45 (3). <https://doi.org/10.1111/ced.14102>
28. Xu M., Hua Y., Qi Y., Meng G., Yang S. Exogenous hydrogen sulphide supplement accelerates skin wound healing via oxidative stress inhibition and vascular endothelial growth factor enhancement. Exp Dermatol. 2019; 28 (7): 776–785. <https://doi.org/10.1111/exd.13930>
29. Delmar M. The role of VEGF and thrombospondins in skin angiogenesis. J Dermatol Sci. 2000; 24 Suppl 1: S78–S84. [https://doi.org/10.1016/S0923-1811\(00\)00145-6](https://doi.org/10.1016/S0923-1811(00)00145-6)
30. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. Oncology. 2005; 69 Suppl 3: 4–10. <https://doi.org/10.1159/000088478>
31. Carmeliet P., Jain R. K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. Nature. 2011; 473 (7347): 298–307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>
32. Honorati M. C., Cattini L., Facchini A. IL-17, IL-1beta and TNF-alpha stimulate VEGF production by dedifferentiated chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage. 2004; 12(9): 683–691. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.05.009>
33. Hori R., Nakagawa T., Yamamoto N. et al. Role of prostaglandin E receptor subtypes EP2 and EP4 in autocrine and paracrine functions of vascular endothelial growth factor in the inner ear. BMC Neurosci. 2010; 11: 35. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-35>

33. Yamazaki Y., Morita T. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. *Mol Divers*. 2006; 10 (4): 515–527. <https://doi.org/10.1007/s10300-006-9027-3>
34. Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol*. 2006; 39 (5): 469–478. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2006.39.5.469>
35. Neufeld G., Cohen T., Shraga N., Lange T., Kessler O., Herzog Y. The neuropilins: multifunctional semaphorin and VEGF receptors that modulate axon guidance and angiogenesis. *Trends Cardiovasc Med*. 2002; 12 (1): 13–19. [https://doi.org/10.1016/s1050-1738\(01\)00140-2](https://doi.org/10.1016/s1050-1738(01)00140-2)
36. Marina M.E., Roman I.L., Constantin A.M., et al. VEGF involvement in psoriasis. *Clujul Med*. 2015; 88 (3): 247–252. <https://doi.org/10.15386/cjmed-494>
37. Veikkola T., Karkkainen M., Claesson-Welsh L., et al. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res*. 2000; 60 (2): 203–212.
38. Herzog B., Pellet-Mary C., Britton G., et al. VEGF binding to NRP1 is essential for VEGF stimulation of endothelial cell migration, complex formation between NRP1 and VEGFR2, and signaling via FAK Tyr407 phosphorylation. *Mol Biol Cell*. 2011; 22 (15): 2766–2776. <https://doi.org/10.1091/mmbc.E09-12-1061>
39. Parker M.W., Linkugel A.D., Goel H.L., et al. Structural basis for VEGF-C binding to neuropilin-2 and sequestration by a soluble splice form. *Structure*. 2015; 23 (4): 677–687. <https://doi.org/10.1016/j.str.2015.01.018>
40. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29 (6): 789–791. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179663>
41. Carmeliet P. VEGF gene therapy: stimulating angiogenesis or angioma-genesis? *Nat Med*. 2000; 6 (10): 1102–1103. <https://doi.org/10.1038/80430>
42. Lee S., Jilani S.M., Nikolova G.V., et al. Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors. *J Cell Biol*. 2005; 169 (4): 681–691. <https://doi.org/10.1083/jcb.200409115>
43. Baek J., Jang J.E., Kang C.M., et al. Hypoxia-induced VEGF enhances tumor survivability via suppression of serum deprivation-induced apoptosis. *Oncogene*. 2000; 19, 4621–4631. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203814>
44. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003; 9 (6): 669–676. <https://doi.org/10.1038/nm0603-669>
45. Kuzuya M., Ramos M.A., Kanda S., et al. VEGF protects against oxidized LDL toxicity to endothelial cells by an intracellular glutathione-dependent mechanism through the KDR receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21 (5): 765–770. <https://doi.org/10.1161/01.atv.21.5.765>
46. Tammela T., Enholm B., Alitalo K., Paavonen K. The biology of vascular endothelial growth factors. *Cardiovasc Res*. 2005; 65 (3): 550–563. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.12.002>
47. Yang J., Yan J., Liu B. Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity. *Front Immunol*. 2018; Vol. 9, p. 978. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00978>
48. Voron T., Marcheteau E., Pénat S., Colussi O., Tartour E., Taieb J., Terme M. Control of the immune response by pro-angiogenic factors. *Front Oncol*. 2014; Vol. 4, p. 70. <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00070>
49. Detmar M., Brown L.F., Schön M.P., et al. Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *J Invest Dermatol*. 1998; 111 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00262.x>
50. Xia Y.P., Li B., Hylton D., et al. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood*. 2003; 102 (1): 161–168. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-12-3793>
51. Simonetti O., Lucarini G., Goteri G., et al. VEGF is likely a key factor in the link between inflammation and angiogenesis in psoriasis: results of an immunohistochemical study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006; 19 (4): 751–760. <https://doi.org/10.1177/039463200601900405>
52. Rashed H., El-Bary E.A. Immunohistochemical evaluation of VEGF, surviving, bcl-2 protein and iNOS in the pathogenesis of psoriasis. *Egyptian Journal of Pathology*. 2012; 32 (1): 91–98. <https://doi.org/10.1097/01.jep.0000417556.36570.93>
53. Liew S.C., Das-Gupta E., Chakravarthi S., et al. Differential expression of the angiogenesis growth factors in psoriasis vulgaris. *BMC Res Notes*. 2012; 5: 201. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-201>
54. Moustou A.E., Alexandrou P., Stratigos A.J., et al. Expression of lymphatic markers and lymphatic growth factors in psoriasis before and after anti-TNF treatment. *An Bras Dermatol*. 2014; 89 (6): 891–897. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20143210>
55. Man X.Y., Yang X.H., Cai S.Q., et al. Immunolocalization and expression of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs) and neuropilins (NRPs) on keratinocytes in human epidermis. *Mol Med*. 2006; 12 (7–8): 127–136. <https://doi.org/10.1021/19/2006-00024>
56. Man X.Y., Yang X.H., Cai S.Q., et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on keratinocytes in psoriasis: regulated by calcium independent of VEGF. *J Cell Mol Med*. 2008; 12 (2): 649–660. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00112.x>
57. Jiang M., Li B., Zhang J., et al. Vascular endothelial growth factor driving aberrant keratin expression pattern contributes to the pathogenesis of psoriasis. *Exp Cell Res*. 2017; 360 (2): 310–319. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.09.021>
58. Flisiak I., Zaniewski P., Rogalska M., et al. Effect of psoriasis activity on VEGF and its soluble receptors concentrations in serum and plaque scales. *Cytokine*. 2010; 52 (3): 225–229. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.09.012>
59. Meki AR, Al-Shobaili H. Serum vascular endothelial growth factor, transforming growth factor β 1, and nitric oxide levels in patients with psoriasis vulgaris: their correlation to disease severity. *J Clin Lab Anal*. 2014; 28 (6): 496–501. <https://doi.org/10.1002/jcla.21717>
60. Andrys C., Borska L., Pohl D., et al. Angiogenic activity in patients with psoriasis is significantly decreased by Goeckerman's therapy. *Arch Dermatol Res*. 2007; 298 (10): 479–483. <https://doi.org/10.1007/s00403-006-0723-8>
61. Akman A., Dicle O., Yilmaz F., et al. Discrepant levels of vascular endothelial growth factor in psoriasis patients treated with PUVA, Re-PUVA and narrow-band UVB. *Photodermatol Photo-Immunol Photomed*. 2008; 24 (3): 123–127. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2008.00349.x>
62. Sudhesan A., Rajappa M., Chandrashekar L., et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms (rs699947, rs833061, and rs2010963) and psoriatic risk in South Indian Tamils. *Hum Immunol*. 2017; 78 (10): 657–663. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.08.004>
63. Young H.S., Summers A.M., Read I.R., et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006; 126 (2): 453–459. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700096>
64. Young H.S., Summers A.M., Bhushan M., et al. Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset. *J Invest Dermatol*. 2004; 122 (1): 209–215. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202X.2003.22107.x>
65. Li Y., Su J., Li F., et al. miR-150 regulates human keratinocyte proliferation in hypoxic conditions through targeting HIF-1 α and VEGFA: Implications for psoriasis treatment. *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0175459. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175459>
66. Zheng Y.Z., Chen C.F., Jia L.Y., et al. Correlation between microRNA-143 in peripheral blood mononuclear cells and disease severity in patients with psoriasis vulgaris. *Oncotarget*. 2017; 8 (31): 51288–51295. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17260>
67. Xu Y., Ji Y., Lan X., et al. miR203 contributes to IL17-induced VEGF secretion by targeting SOCS3 in keratinocytes. *Mol Med Rep*. 2017; 16 (6): 8989–8996. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7759>
68. Fearon U., Reece R., Smith J., et al. Synovial cytokine and growth factor regulation of MMPs/TIMPs: implications for erosions and angiogenesis in early rheumatoid and psoriatic arthritis patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999; Vol. 878, pp. 619–621. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07743.x>
69. Yamamoto T. Angiogenic and inflammatory properties of psoriatic arthritis. *ISRN Dermatol*. 2013; 2013: 630620. <https://doi.org/10.1155/2013/630620>
70. Ballara S., Taylor P.C., Reusch P., et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44 (9): 2055–2064. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200109\)44:9<2055::AID-ART355>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<2055::AID-ART355>3.0.CO;2-2)
71. Ballara S.C., Miotto J.M., Paleolog E.M. New vessels, new approaches: angiogenesis as a therapeutic target in musculoskeletal disorders. *Int J Exp Pathol*. 1999; 80 (5): 235–250. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2613.1999.00129.x>
72. Przepiera-Bedzak H., Fischer K., Brzoso M. Serum levels of angiogenic cytokines in psoriatic arthritis and SAPHO syndrome. *Pol Arch Med Wewn*. 2013; 123 (6): 297–302. <https://doi.org/10.20452/pamw.1772>
73. Barile S., Medda E., Nisticò L., et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms increase the risk to develop psoriasis. *Exp Dermatol*. 2006; 15 (5): 368–376. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2006.00416.x>
74. Buft C., Lim S., Greenwood C., Rahman P. VEGF, FGF1, FGF2 and EGF gene polymorphisms and psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007; 8: 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-1>
75. Han S.W., Kim G.W., Seo J.S., et al. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2004; Vol. 43, No. 9, pp. 1173–1177. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh281>
76. Veale D.J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 Suppl 2 (Suppl 2): ii26–ii29. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.031740>
77. Akman A., Yilmaz E., Mutlu H., et al. Complete remission of psoriasis following bevacizumab therapy for colon cancer. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34 (5): e202–e204. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02991.x>
78. Datta-Mitra A., Riar N.K., Raychaudhuri S.P. Remission of psoriasis and psoriatic arthritis during bevacizumab therapy for renal cell cancer. *Indian J Dermatol*. 2014 Nov; 59 (6): 632. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.143574>
79. Belasco J., Wei N. Psoriatic Arthritis: What is Happening at the Joint? *Rheumatol Ther*. 2019; 6 (3): 305–315. <https://doi.org/10.1007/s40744-019-0159-1>
80. Cantatore F.P., Maruotti N., Corrado A., Ribatti D. Anti-angiogenic effects of biotechnological therapies in rheumatic diseases. *Biologics*. 2017; 11: 123–128. <https://doi.org/10.2147/BTT.S143674>

Статья поступила / Received 11.11.21

Получена после рецензирования / Revised 18.11.21

Принята к публикации / Accepted 18.11.21

Сведения об авторах

Приюто Ольга Александровна, д.м.н., проф., главный внештатный специалист-дерматовенеролог Минздрава Республики Крым, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. ORCID: 0000-0001-6515-1924

Петров Алексей Андреевич, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: ya.alexey2312@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4533-2415

Институт «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым

Автор для переписки: Петров Алексей Андреевич. E-mail: ya.alexey2312@yandex.ru

Для цитирования: Приуто О.А., Петров А.А. Патологический ангиогенез при псориазе и псориатическом артрите: патогенетическое значение и терапевтические перспективы. *Медицинский алфавит*. 2021; (33): 58–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-58-63>

About authors

Prutlo Olga A., DMSci (habil.), professor, chief freelance specialist-dermatovenerologist of the Ministry of Health of the Republic of Crimea, head of Dermatovenerology and Cosmetology Dept. ORCID: 0000-0001-6515-1924

Petrov Aleksey A., post-graduate student of Dept of Dermatovenerology and Cosmetology. E-mail: ya.alexey2312@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4533-2415

Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky, Simferopol, Crimea, Russia

Corresponding author: Petrov Aleksei A. E-mail: ya.alexey2312@yandex.ru

For citation: Prutlo O.A., Petrov A.A. Psoriasis and pathological angiogenesis: pathogenetic significance and therapeutic perspectives. *Medical alphabet*. 2021; (33): 58–63. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-58-63>

Остеопороз при ревматических заболеваниях



А. П. Евстигнеева

А. П. Евстигнеева

ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор исследований, в которых изучался остеопороз при ревматических заболеваниях, включая ревматоидный артрит, спондилоартрит, псориазический артрит, системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты. В обзоре освещены вопросы патогенеза, диагностики и лечения остеопороза при данных заболеваниях, представлены результаты эпидемиологических исследований, оценивающих факторы риска и распространенность остеопороза при ревматических заболеваниях. Отмечена высокая распространенность остеопороза и переломов при ревматических заболеваниях, превышающая популяционную, связанная прежде всего с системным и локальным воспалением, а также с приемом глюкокортикоидов. Указано, что существующие стратегии лечения ревматических заболеваний, направленные на подавление воспаления, в какой-то степени тормозят резорбцию костной ткани, но длительный прием глюкокортикоидов, напротив, усиливает ее. В обзоре представлены данные об основных препаратах для лечения остеопороза и подходы к лечению глюкокортикоидного остеопороза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз, переломы, минеральная плотность костной ткани, ревматоидный артрит, спондилоартрит, псориазический артрит, системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Osteoporosis in rheumatic diseases

L. P. Evstigneeva

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

SUMMARY

The article presents a review of studies that have examined osteoporosis in rheumatic diseases, including rheumatoid arthritis, spondylarthritis, psoriatic arthritis, systemic connective tissue diseases, and systemic vasculitis. The review discusses the pathogenesis, diagnosis and treatment of osteoporosis in these diseases, presents the results of epidemiological studies assessing the risk factors and the prevalence of osteoporosis in rheumatic diseases. There was a high prevalence of osteoporosis and fractures in rheumatic diseases, exceeding the population, associated primarily with systemic and local inflammation, as well as with the intake of glucocorticoids. It is indicated that the existing strategies for the treatment of rheumatic diseases may partially reduce bone loss, but long-term administration of glucocorticoids, on the contrary, increase bone resorption. The review presents data on the medications for the treatment of osteoporosis and approaches to the treatment of glucocorticoid osteoporosis.

KEY WORDS: osteoporosis, fractures, bone mineral density, rheumatoid arthritis, spondylarthritis, psoriatic arthritis, systemic connective tissue diseases, systemic vasculitis.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

1. Введение

Ревматические заболевания занимают значительное место в структуре общей заболеваемости населения [1]. Остеопороз (ОП) является одним из наиболее частых коморбидных состояний при ревматических заболеваниях [2, 3]. Его распространенность будет расти в ближайшие годы, учитывая старение ревматологических пациентов [4]. Переломы, связанные с ОП, приводят к инвалидизации и значительному снижению качества жизни, утяжеляя течение основного заболевания.

В патогенезе ОП при ревматических заболеваниях лежат те же механизмы, что и при развитии первичного ОП, но воспаление, иммобилизация и препараты, применяемые для лечения ревматических болезней, оказывают дополнительное влияние на потерю костной ткани и ухудшение ее качества [5]. Система RANKL/RANK/OPG (RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κ B, RANK – рецептор-активатор ядерного фактора κ B, OPG – остеопротегерин) и канонический Wnt – сигнальный путь (κ Wnt-СП) – важные звенья в патогенезе не только первичного ОП, но и в регуляции цитокин-зависимой резорбции костной ткани при ревматических болезнях. RANKL представляет собой цитокин семей-

ства факторов некроза опухоли, который связывается с RANK на клетках – предшественниках остеокластов, стимулируя дифференцировку остеокластов и активируя резорбцию кости. OPG – растворимый рецептор-ловушка, который экспрессируется остеобластами и нейтрализует RANKL, в результате чего процесс дифференцировки и активации остеокластов угнетается. Канонический Wnt – сигнальный путь (κ Wnt-СП) регулирует дифференцировку остеобластов, активируя транскрипцию генов, специфичных для остеобластов, и действует как главный регулятор остеогенеза. Активация κ Wnt-СП в остеобластах приводит к увеличению продукции OPG, вследствие чего угнетается активность остеокластов и уменьшается резорбция костной ткани. Ингибиторы κ Wnt-СП – белки семейства Диккоф-1 (Дкк-1) и склеростин снижают активность κ Wnt-сигнала и ведут к нарушению созревания остеобластов. Установлено, что RANKL экспрессируется на мембране активированных Т-лимфоцитов, синовиальных фибробластов и дендритных клеток, играющих важную роль в патогенезе ревматических заболеваний. Системная активация Т-лимфоцитов, лежащая в основе патогенеза многих ревматических заболеваний, создает

дисбаланс в системе RANKL/RANK/OPG с повышением секреции RANKL, что, наряду с усилением секреции ингибиторов κ Wnt-СП, приводит к тяжелому ОП [5]. В развитии ОП несомненна роль глюкокортикоидов (ГК), которые через систему RANKL/RANK/OPG, а также другие механизмы ведут к развитию ОП, ухудшению качества костной ткани и увеличению риска падений [6]. Российское исследование ГЛЮКОСТ, посвященное изучению риска развития глюкокортикоидного ОП и состояния медицинской помощи больным с глюкокортикоидным ОП, показало, что терапия пероральными ГК значительно увеличивала частоту переломов у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, особенно у людей старшего возраста. Каждый шестой больной с хроническим воспалительным заболеванием, когда-либо получавший длительную терапию ГК, имел один и более низкоэнергетический перелом [7].

Исследователями показано, что ОП при ревматических заболеваниях встречается чаще, чем в популяции. Так, среди пациентов, госпитализированных в ревматологическое отделение Свердловской областной клинической больницы, ОП у пациентов старших возрастных групп диагностирован у 35,5 %, доля больных, требующая лечения, по оценке FRAX (fracture risk assessment tool – алгоритм определения риска перелома), составляла 46,8 %, более трети пациентов имели низкоэнергетический перелом в анамнезе. Прием глюкокортикоидов увеличивал риск развития переломов более чем в 2,5 раза ($ОШ = 2,68$ [1,55–4,63]; $p = 0,004$) [8]. Похожие данные отмечены О. В. Добровольской и соавт.: в одномоментном исследовании у пациентов с ревматическими заболеваниями при проведении денситометрии частота ОП у женщин в постменопаузе при РА составила 31 %, при ССД – 43 %, что было достоверно больше, чем у пациентов с остеоартритом (17 %). Исследователями отмечена низкая частота лечения патогенетическими препаратами: их получали 25 % пациентов вместо 44 %, кому лечение данными препаратами было показано [9]. Высокая распространенность ОП выявлена не только у женщин в постменопаузе с ревматическими заболеваниями, но и у женщин репродуктивного возраста: сниженная минеральная плотность костной ткани (МПК) при ревматических заболеваниях (ревматоидный артрит, псориатический артрит, системная склеродермия) была обнаружена достоверно чаще в группе больных с ревматическими заболеваниями по сравнению со здоровым контролем (25 и 8 % соответственно; $p = 0,0213$) [10].

2. Артриты и спондилоартриты

2.1. Ревматоидный артрит

При ревматоидном артрите (РА) происходит как локальная, так и системная потеря костной ткани, сопровождающаяся уменьшением как губчатой, так и кортикальной кости [11, 12]. Патогенез потери костной массы на местном и системном уровнях связан преимущественно с воспалительным процессом и высвобождением цитокинов. Снижение костной плотности наблюдается на ранних стадиях РА и даже до клинических проявле-

ний болезни [13]. При ОП, связанном с РА, поражается вся кость, хотя кортикальная кость более восприимчива к потере костной массы [14]. Так, периферическая количественная компьютерная томография высокого разрешения показала, что пациенты с РА имеют повышенную кортикальную порозность и пониженную механическую прочность [15, 16, 17], что приводит к большему риску низкоэнергетических переломов по сравнению со здоровыми людьми [17]. Воспаление при РА в основном вызвано повышенной секрецией цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Эти цитокины могут прямо или косвенно активировать остеокласты, вызывая потерю костной массы, а также останавливать дифференцировку остеобластов. RANKL является одним из ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе локальной и системной потери костной ткани при РА [18]. У пациентов с РА гиперэкспрессия RANKL наблюдается во многих клетках, принимающих участие в воспалении, например в Т-лимфоцитах, что ведет к стимуляции остеокластогенеза [19, 20]. Кроме того, у подгруппы пациентов с РА вырабатываются антитела к OPG, присутствие которых ассоциируется с более высокой активностью заболевания и повышенной костной резорбцией [21]. С повышенным риском ОП и эрозий у пациентов с РА также ассоциируется повышение концентрации Дкк-1 (ингибитора κ Wnt-СП) [22, 23]. Продукция Дкк-1 усиливается воспалительными цитокинами, такими как ФНО- α [24], однако новые данные показали, что на усиление секреции Дкк-1 также может влиять паратиреоидный гормон (ПТГ), особенно при РА [23, 25]. Повышение Дкк-1, вызванное паратиреоидным гормоном, может, по крайней мере частично, объяснить риск ОП у пациентов с РА и низким уровнем витамина D [26, 27]. Другими независимыми факторами, связанными с повышенной резорбцией при РА, являются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [28, 29]. АЦЦП-позитивность связана с системным ОП [30, 31] даже до клинических проявлений РА [13]. Кроме того, у АЦЦП-положительных пациентов с РА околоуставной остеопороз наблюдается на ранних стадиях болезни [32]. Эти данные подтверждают гипотезу о прямой активации остеокластов антицитруллинированными белками [28]. У пациентов с РА наблюдается как снижение МПК, так и саркопения [33], что сопровождается повышенным риском падений и переломов [34].

ОП обнаружен у 30–50 % пациентов с РА [9, 35, 36, 37]. Риск развития ОП при РА был тесно связан с продолжительностью и тяжестью заболевания, а также с возрастом и полом пациентов [35, 38]. Исследования показывают высокий риск ОП не только у женщин, но и у мужчин [8, 39]. Два метаанализа продемонстрировали, что риск переломов у пациентов с РА на 60–100 % выше, чем у здоровых людей в контрольной группе [40, 41]. Другой метаанализ, сфокусированный на переломах позвонков, подтвердил двукратное увеличение риска переломов позвонков у пациентов с РА [42]. В исследовании О. В. Добровольской и соавт. также показан высокий риск переломов позвонков, которые составляли

62 % от переломов всех локализаций [9]. При РА риск ОП высок не только у женщин в постменопаузе, но также у женщин в пременопаузе [10, 43] и у мужчин [39] по сравнению с контрольными группами. Следует отметить, что при расчете 10-летней вероятности переломов по модели FRAX ревматоидный артрит является самостоятельным фактором риска ОП. У больных РА в возрасте 50 лет и старше для оценки риска перелома калькулятор FRAX без внесения в алгоритм данных МПК бедра в достаточной мере выявляет среди больных РА лиц, нуждающихся в лечении ОП [44]. Как показала программа «Остеоскрининг Россия», высокий риск переломов имеют 42 % пациентов с РА. При этом отмечено, что при использовании алгоритма FRAX среди мужчин с РА риск переломов может недооцениваться и им предпочтительно проводить денситометрическое исследование аксиальных отделов скелета [45].

Несмотря на высокую распространенность ОП среди пациентов с РА, только около 45 % пациентов с РА получают препараты кальция и витамина D [46], и только 5,4 % пациентов с РА, среди тех, кто не принимает ГК, принимают бисфосфонаты [47]. Среди когорты из 11 669 пациентов с РА, наблюдавшихся в течение десяти лет, только половина пациентов с высоким риском переломов получала какие-либо препараты для лечения ОП [48].

ГК широко используются для лечения РА, и их эффективность в уменьшении воспаления широко признана [49, 50]. Тем не менее доказано, что ГК играют значимую роль в патогенезе ОП; переломы являются наиболее важными побочными эффектами, связанными с их применением [51]. Частота переломов у пациентов с РА, принимающих ГК, в два раза выше по сравнению с пациентами, не леченными ГК [52]. Несмотря на данные о вреде длительного приема ГК и (или) их приема в высоких дозах, остается неопределенность относительно вреда краткосрочного курса ГК в низких дозах при активном РА. Эти противоречия в значительной степени основаны на установленных преимуществах ГК в контроле активности заболевания [49, 50]. Метаанализ показал, что лечение ГК у пациентов с РА в большей степени ассоциировалось с отрицательным влиянием на МПК поясничного отдела позвоночника, чем с влиянием на МПК бедра и предплечья [53]. Другой, более поздний метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний по влиянию ГК на МПК при активном РА в ранней стадии заболевания показал, что пациенты, получавшие ГК, не имели различий в изменении МПК по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, в связи с чем исследователи предположили, что подавление воспаления при лечении ГК может уравновесить их неблагоприятное влияние на ремоделирование костной ткани [54]. При анализе риска переломов, в зависимости от принимаемых медикаментов, у пациентов с РА (11 412 человек) выявлено повышение риска переломов при приеме любых доз ГК более 3 месяцев: ОШ = 1,26 (95 % ДИ: 1,07–1,48) для дозы менее 7,5 мг и ОШ = 1,57 (95 % ДИ: 1,27–1,94) для дозы 7,5 мг и более в день [55]. Следует отметить, что, согласно российской версии FRAX, пере-

счет индивидуальной 10-летней вероятности переломов проводится при приеме ГК в течение 3 месяцев и более и зависит от дозы ГК [56].

В нескольких исследованиях изучалась эффективность базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в предотвращении потери костной массы у пациентов с РА. В целом исследования обнаружили возможное небольшое положительное влияние БПВП на плотность и метаболизм костей, вероятно, опосредованное уменьшением воспаления [57].

Некоторые разногласия остаются относительно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) по их влиянию на ОП при РА [18, 58]. Ингибиторы ФНО- α были первыми молекулами, изученными в этой области, с противоречивыми результатами в отношении МПК и маркеров метаболизма костной ткани [59, 60, 61]. Вариабельность этих результатов, вероятно, была связана с большим количеством вмешивающихся факторов (таких как дефицит витамина D и прием ГК). Недавно опубликованное исследование показало, что использование ингибиторов ФНО- α было связано с небольшим снижением риска перелома позвонков у пациентов с РА [55]. Ингибиторы ИЛ-6 и абатацепт показали обнадеживающие результаты в предотвращении потери костной массы при РА, достигая лучших результатов, чем ингибиторы ФНО- α , особенно в околосуставных участках и у АЦЦП-положительных пациентов [58, 62, 63]. Эти результаты можно объяснить гипотезой об активации остеокластов антицитрулинированными антителами [28]. Вместе с тем, недавно опубликованное исследование небольшого числа пациентов с РА показало, что 12-месячное лечение ритуксимабом вызывало снижение МПК шейки бедренной кости, несмотря на уменьшение активности заболевания [64]. Последнее было особенно очевидным у пациентов с дефицитом витамина D, так же, как и в исследовании при лечении ингибиторами ФНО- α [60].

Бисфосфонаты – это наиболее часто назначаемые препараты при постменопаузальном ОП. Доказательства эффективности бисфосфонатов в лечении ОП у пациентов с РА в значительной степени получены из экстраполяции данных клинических исследований ОП, вызванного глюкокортикоидами [65, 66, 67, 68], где РА представлял собой наиболее частое заболевание, требующее терапии ГК. В целом эти испытания продемонстрировали эффективность бисфосфонатов с точки зрения профилактики и лечения ГК-индуцированного ОП в субпопуляциях пациентов с РА. Более того, показано, что золедроновая кислота может тормозить образование эрозий при раннем РА при использовании вместе с метотрексатом [69].

Деносумаб – человеческое моноклональное антитело против RANKL с доказанной эффективностью в повышении МПК при ОП, вызванном ГК [70]. Антирезорбтивная активность деносумаба превышает таковую у бисфосфонатов и проявляется уже через 3 месяца приема [71]. Доказаны сопоставимый эффект по приросту МПК у пациентов с РА и постменопаузальным ОП при лечении деносумабом [72], а также снижение кортикальной порозности и увеличение механической прочности

у пациентов с РА, леченых деносумабом [73, 74]. В исследовании по изучению деносумаба при РА показано увеличение МПК по сравнению с исходным уровнем на 3,0% в поясничном отделе позвоночника и на 1,6% в проксимальном отделе бедра (что было значительно больше, чем в группе плацебо). В этом же исследовании деносумаб, добавленный к метотрексату, значительно ингибировал прогрессирование эрозии костей через 6 и 12 месяцев наблюдения [75]. В 2016 году еще одно клиническое испытание подтвердило положительный эффект деносумаба с точки зрения предотвращения эрозии костей при РА [76]. Более того, у пациентов с РА и ОП переход с пероральных бисфосфонатов на деносумаб приводил к значительно меньшему прогрессированию эрозии костей по сравнению с продолжением приема бисфосфонатов [77]. При РА терапия деносумабом позволяет достоверно увеличить МПК в позвоночнике и шейке бедра, стабилизировать МПК в дистальном отделе предплечья независимо от приема ГК [78].

В отличие от бисфосфонатов и деносумаба, при лечении терипаратидом в плацебо-контролируемом клиническом испытании не показано предотвращение эрозий при РА [79]. Вместе с тем терипаратид эффективен при лечении ОП, вызванного ГК [80], и у пациентов с РА может снижать риск как переломов позвонков и внепозвоночных переломов [81].

Помимо фармакологических методов лечения, всем пациентам с РА необходимы прием витамина D, препаратов кальция при недостаточном поступлении кальция с пищей и занятия физическими упражнениями [81]. Подключение к медикаментозной терапии ЛФК и физиотерапии позволяет контролировать активность заболевания, улучшает функциональную активность, уменьшает болевой синдром и общее состояние пациентов [82].

2.2. Спондилоартрит

Патологическое костеобразование в виде остеофитов является одним из признаков спондилоартритов (СпА), включая псориатический артрит (ПсА). В то же время, несмотря на образование остеофитов и анкилозирование позвоночника, ОП, по данным многоцентрового исследования (22 страны, 3984 человека), представляет собой частую патологию при СпА (остеопороз выявлен у 13% пациентов со СпА) [83]. Недавний метаанализ подтвердил данные о высокой распространенности ОП и переломов при СпА с неоднородностью данных в различных выборках: распространенность остеопороза колебалась от 11,7 до 34,4%, распространенность переломов варьировала от 11,0 до 24,6%. Неожиданно высокими оказались потребление алкоголя (58,0–61,0%), использование кортикостероидов (11,7–66,9%) и дефицит витамина D (26,0–76,0%) [84].

В целом ряде исследований выявлена высокая частота переломов позвонков при СпА, превышающая частоту внепозвоночных переломов. Так, по данным R. J. Weiss и соавт., при СпА в исследовании «случай – контроль» переломы позвонков встречались до семи раз чаще по сравнению с контролем (ОШ = 7,1; 95% ДИ: 6,0–8,4) и чаще,

чем при других ревматических болезнях, несмотря на то, что спондилоартритом чаще болеют молодые мужчины и реже по сравнению с другими воспалительными ревматическими заболеваниями используются ГК [85]. Другое исследование «случай – контроль» также показало повышенный риск клинических переломов позвонков при СпА (ОШ = 3,26; 95% ДИ: 1,51–7,02) при сравнении с пациентами без СпА. При этом риск невертебральных переломов статистически значимо не различался между пациентами со СпА и без СпА. Риск любых клинических переломов возрастал при сочетании СпА с воспалительным заболеванием кишечника (ОШ = 2,79; 95% ДИ: 1,10–7,08) [86]. Похожие результаты были получены в опубликованном позднее когортном исследовании, согласно которому риск клинических переломов позвонков при СпА превышал популяционный почти в два раза (ОР = 1,93; 95% ДИ: 1,39–2,68), при этом риск внепозвоночных переломов при СпА также был выше по сравнению с пациентами без СпА (ОР = 1,19; 95% ДИ: 1,02–1,39) [87].

По данным N. Montala и соавт., большинство переломов при СпА локализованы в грудном отделе позвоночника и по степени деформации являются легкими [88]. Российские исследователи, напротив, выявили наибольшую частоту переломов позвонков в шейном отделе, которые по типу деформаций были двояковогнутыми [89].

В прошлом ОП при СпА связывали с иммобилизацией из-за тяжести болезни и нарушения подвижности позвоночника [90]. Однако дальнейшие исследования показали, что потеря костной массы наблюдается уже в течение первых 10 лет от начала заболевания [91]. В настоящее время в патогенезе ОП при СпА рассматриваются как локальные, так и системные механизмы. Так, стало известно, что воспаление в позвоночнике может привести к локальной потере костной массы с риском перелома, особенно в местах с отеком костного мозга, выявленном по МРТ [92]. Сообщалось, что наличие поражений при МРТ, определяемых как отек костного мозга, в пять раз увеличивает риск низкой МПК позвоночника, а также является лучшей детерминантой низкой МПК бедра [93]. Ассоциация низкой МПК позвоночника и отека костного мозга по МРТ позвоночника показана при аксиальном дорентгенологическом СпА [94, 95], еще раз подтверждая раннее развитие ОП при СпА. В исследовании Е. Е. Губарь и соавт. у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом, несмотря на молодой возраст пациентов, сниженная МПК выявлена у 18,0% больных (у 14,0% пациентов – в позвоночнике, у 5,3% – в шейке бедренной кости) [95]. Системное воспаление, по крайней мере, частично отвечает за системную потерю костной массы у пациентов из-за провоспалительных цитокинов, что приводит к прямой активации остеокластогенеза [96]. Маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), отек костного мозга по МРТ, а также мужской пол были связаны с более низкой МПК при раннем аксиальном спондилоартрите (АкСп) [91]. Уменьшение толщины кортикального слоя, по данным периферической количественной компьютерной томографии высокого разрешения, было

показано уже в первые 2 года от начала болезни у мужчин с ранним дорентгенологическим АксСп [97]. Другим фактором, влияющим на снижение МПК и повышение риска переломов позвонков, явился Дкк-1 (ингибитор Wnt), концентрация которого возрастала при повышении СРБ [98]. В патогенезе ОП при СпА, как многофакторного заболевания, играют роль и другие известные факторы риска, в том числе генетическая предрасположенность [5].

Таким образом, воспаление при СпА может приводить к развитию ОП двумя путями: во-первых, вызывая общую потерю костной массы из-за системных негативных эффектов, во-вторых, локально воздействуя на участки с воспалительным отеком.

Особенностью диагностики остеопороза и прогнозирования риска последующих переломов при СпА является завышение показателей МПК при оссификации позвоночника, более выраженное у мужчин. У каждого пятого пациента с СпА имеются изменения формы тел позвонков при нормальной МПК, что заставляет предположить, что для формирования полноценного представления о состоянии аксиального скелета и адекватной коррекции лечения больных требуется сочетанное применение рентгенологического исследования позвоночного столба и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [99]. Использование TBS (Trabecular Bone Score, трабекулярный костный индекс) может помочь в оценке риска последующих переломов, поскольку на TBS не влияет оссификация позвоночника [100].

Для профилактики ОП у пациентов со СпА может рассматриваться базисная терапия, направленная на снижение активности заболевания. Учитывая ключевую роль воспаления в потере костной массы, ожидается, что противовоспалительные препараты могут оказать положительное влияние на костную ткань. Вместе с тем данные о влиянии нестероидных противовоспалительных препаратов на ОП при СпА ограничены. Показано, что у пациентов со СпА, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты, риск клинических переломов снижался (ОШ = 0,65; 95 % ДИ: 0,50–0,84) [94]. При этом имела значение регулярность приема нестероидных противовоспалительных препаратов: риск клинических переломов повышался у тех, кто принимал препараты нерегулярно [95]. В исследовании Т. А. Раскиной и соавт. продемонстрированы стабилизация МПК в шейке бедра и повышение в позвоночнике за период лечения 36 месяцев, которое авторы связали с кальцификацией паравертебральных тканей, а не с истинным возрастанием костной плотности в позвонках [101]. В этом же исследовании лечение инфликсимабом в сочетании с НПВП в течение 36 месяцев привело к достоверному повышению МПК как в позвоночнике, так и в шейке бедра, при этом повышение МПК в позвоночнике было более умеренным по сравнению с пациентами, принимающими НПВП [101].

По данным метаанализа с включением ГИБП, показана эффективность ингибиторов ФНО- α , с точки зрения МПК у пациентов со СпА [102], но данные об изменениях частоты переломов все еще отсутствуют [103]. Авторы объяснили это высоким бременем воспаления в течение

длительного периода болезни, которое могло вызвать тяжелый ОП до начала действия ингибиторов ФНО- α . Другое объяснение этого заключается в том, что у пациентов со СпА страдает качество костной ткани. Авторы полагают, что более раннее начало лечения ингибиторами ФНО- α может предотвратить снижение МПК и новые переломы [103].

Важно отметить, что переломы позвонков часто упускают из виду в повседневной клинической практике, поскольку рентгенограммы грудного отдела позвоночника часто не проводятся, в то время как большинство переломов позвонков происходит именно в грудном отделе позвоночника. Более того, у пациентов с СпА часто упускают из виду боль в спине, которая является признаком перелома позвонков, так как большинство пациентов уже страдают от боли в спине, вызванной самой болезнью [103].

На сегодняшний день не было проведено двойных слепых рандомизированных клинических испытаний антирезорбтивных или остеонаболических агентов в популяции СпА, поэтому к ним применимы рекомендации по лечению и ведению постменопаузального, мужского и стероидного ОП.

2.3. Псориаз и псориатический артрит

При ПсА также отмечен более высокий риск ОП и переломов по сравнению с популяционным. Когортное исследование, опубликованное в 2017 году, с включением 9788 пациентов (17 % получали таблетированные ГК) выявило повышенный риск переломов любых локализаций при сравнении с контролем: ОР = 1,26 (95 % ДИ: 1,06–1,27), который оставался выше популяционного после поправки на известные факторы риска ОП: ОР = 1,16 (95 % ДИ: 1,06–1,27) [104]. Систематический обзор наблюдательных исследований, опубликованный в 2020 году [105], подтвердил повышение риска переломов у пациентов с псориазом и ПсА. При этом переломы встречались в том числе у пациентов нормальной МПК и без известных факторов риска развития ОП [105]. В исследовании, оценивающем частоту ОП и переломов среди пациентов, наблюдавшихся в ревматологическом отделении Свердловской областной клинической больницы среди пациентов с ПсА (средний возраст – $56,1 \pm 6,2$ года), по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии ОП выявлен в 13,0 % случаев, а частота остеопоротических переломов составила 21,7 % [8].

Влияние терапии на риск остеопороза при ПсА изучено недостаточно. Метотрексат, наиболее часто применяемый препарат из группы БПВП, не показал себя как фактор риска остеопороза в выборках пациентов с РА, псориазом и ПсА [106, 107]. В ряде исследований оценено влияние ГИБП на МПК и риск переломов. В исследовании А. Szentpetery и соавт. при лечении ингибиторами ФНО- α пациентов с псориазом и ПсА в течение 3 лет показаны стабилизация МПК в позвоночнике и уменьшение в шейке бедра [108], что отличалось от результатов исследования эффективности ингибиторов ФНО- α при СпА, где наблюдался прирост МПК при лечении в течение 3 лет

лечения как в позвоночнике, так и в шейке бедра [101]. При лечении ингибиторами ФНО- α при ПсА продемонстрировано улучшение микроархитектоники костной ткани по периферической компьютерной томографии высокого разрешения в исследовании «случай – контроль» [109], но снижение риска переломов, как и при СпА, не доказано.

Для лечения ОП при ПсА применяется терапия антиостеопоротическими препаратами с теми же рекомендациями, как и при лечении пациентов с постменопаузальным, мужским и стероидным ОП.

3. Системные заболевания соединительной ткани и системные васкулиты

3.1. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) – это хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое имеет сложную патофизиологию и широкий спектр клинических проявлений, затрагивающих потенциально все ткани и системы организма, среди которых вовлекается и костная ткань, как под влиянием заболевания, так и под влиянием лечения [110]. Более того, кость поражается как в суставах, так и на системном уровне, вызывая ОП и низкоэнергетические переломы [110, 111]. Распространенность остеопении при СКВ составляет от 25,0 до 74,0 %, остеопороза – от 1,4 до 68,0 % [110]. Распространенность варьирует в зависимости от исследуемой популяции, возраста, лечения, поражения органов и др. факторов. Эта же вариабельность распространенности наблюдается и при оценке переломов, особенно позвонков, поскольку они клинически остаются невыявленными довольно часто. Так, в работе, выполненной на базе Северо-Западного государственного медицинского университета имени И. И. Мечникова, показана высокая частота переломов позвонков при СКВ (46,5 %), из них в 55,0 % случаев они не имели значимых клинических проявлений и были выявлены только при целенаправленном исследовании [112].

В когортном исследовании 47 709 пациентов с СКВ (19,8 % с волчаночным нефритом), сопоставимых с 190 836 пациентами сравнения без СКВ, риск переломов был в два раза выше, чем у пациентов группы сравнения (ОР = 2,09; 95 % ДИ: 1,85–2,37). Пациенты с волчаночным нефритом имели наибольший риск переломов по сравнению с контролем (ОР = 3,06; 95 % ДИ: 2,24–4,17), при этом риск переломов при нефрите в 1,6 раза был выше, чем у пациентов с СКВ без нефрита (ОР = 1,58; 95 % ДИ: 1,20–2,07). Поправка на прием ГК и сопутствующие заболевания лишь немного снизила эти риски [113]. В систематическом обзоре (14 544 пациента с СКВ) показан повышенный риск переломов любых локализаций до и после коррективной на вмешивающиеся факторы (нескорректированный ОР = 2,07; 95 % ДИ: 1,46–2,94; $p < 0,001$; скорректированный ОР = 1,22; 95 % ДИ: 1,05–1,42; $p = 0,01$). Наибольший риск выявлен для переломов позвонков (ОР = 2,97; 95 % ДИ: 1,71–5,16; $p < 0,001$) [114]. В российском исследовании РЕНЕССАНС среди пациентов с СКВ и необратимыми органами по-

вреждениями, госпитализированных в клинику НИИР имени В. А. Насоновой, большинство из которых составляли женщины (средний возраст – $34,91 \pm 11,10$ года), ОП по денситометрии был выявлен у 6 % пациентов [115]. В другом российском исследовании, проведенном на базе НИИ КиЭР (Волгоград), снижение МПК наблюдалось у 37,04 % пациентов (большинство составляли женщины, средний возраст – $37,49 \pm 2,39$ года) [116]. Представленные данные показывают высокую распространенность остеопороза и остеопении при СКВ у лиц молодого возраста, в первую очередь связанную с активностью СКВ и приемом ГК. По мнению авторов, несмотря на то что ассоциация между назначением ГК и развитием повреждений, в том числе ОП, более чем очевидна, существует и другая точка зрения, согласно которой своевременное назначение адекватных доз ГК и цитостатиков приводит к снижению активности СКВ, уменьшению частоты и тяжести обострений и тем самым способствует снижению риска развития повреждений [115].

Патофизиология потери костной массы при СКВ сложна и многофакторна, в ней учитываются традиционные факторы риска, факторы риска, связанные с заболеванием, и факторы, связанные с лечением [110]. Исследования продемонстрировали влияние иммунного воспаления на остеобласты, остеокласты и остециты, в основном обусловленное ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α через стимуляцию дифференцировки и активности остеокластов, с одной стороны, и ингибирования активности остеобластов – с другой [19]. Эти эффекты реализуются через ось RANKL/RANK/OPG и Wnt-сигнальный путь [24].

Еще один важный механизм развития ОП – метаболический, в котором основную роль играют витамин D и паратиреоидный гормон (ПТГ). Пациентам с СКВ рекомендуется избегать солнечного света и пользоваться солнцезащитными кремами широкого спектра действия, что нарушает выработку эндогенного витамина D. Кроме того, пациенты с нефритом могут иметь нарушение гидроксилирования витамина D в почках [117]. В нескольких исследованиях показано, что дефицит витамина D распространен среди пациентов с СКВ и является фактором риска потери костной массы [114]. В небольшом исследовании ювенильной СКВ низкая МПК выявлена у 15 % пациентов в дебюте заболевания, а также обнаружена связь между низкой МПК и низким уровнем кальция в сыворотке крови и повышением уровня ПТГ [118]. Определенную роль в снижении МПК при СКВ играют половые гормоны, в частности было описано снижение уровня дегидроэпиандростерона у пациентов с СКВ, по сравнению с контролем, и его более низкий уровень при высокой активности СКВ по сравнению с низкой [119]. Кроме того, более низкие уровни гормона были связаны с более низкой МПК у пациентов с СКВ в пременопаузе [120].

В нескольких исследованиях и нескольких метаанализах изучались факторы риска ОП и переломов у пациентов с СКВ с неоднородными результатами, по крайней мере частично, из-за наличия вмешивающихся переменных (например, активности заболевания, неоднородности

проявлений СКВ или протокола лечения и оценки результатов). Исследования противоречивы в отношении корреляции между активностью заболевания и потерей костной массы при СКВ. Снижение МПК ассоциировано с повышением возраста, низким весом, повышением индекса повреждения, маркерами воспаления, нарушением функции почек [121], низким индексом массы тела, дефицитом витамина D, постменопаузой [122], с повышением числа беременностей, постменопаузой, повышением индекса повреждения [123]. Несомненную роль в развитии ОП играют препараты, используемые для лечения данного заболевания, в первую очередь ГК. В исследовании «случай – контроль» показана ассоциация низкой МПК с кумулятивной дозой ГК. Связи низкой МПК с приемом противомаларийных и иммуносупрессивных препаратов не выявлено [124].

3.2. Системная склеродермия

Системная склеродермия (ССД) – это заболевание соединительной ткани, характеризующееся фиброзом тканей и поражением микрососудов. Поскольку при ССД поражаются многие органы и системы, предполагается, что ОП при ССД наблюдается чаще по сравнению с популяцией. Действительно, в исследованиях [125–130] выявлены снижение МПК и повышенный риск ОП и переломов. По данным исследований, распространенность ОП при ССД составила от 3,0 до 51,1 %, переломов – от 0,0 до 38,0 % [125]. Выявлена высокая частота переломов позвонков, распространенность которых варьировала от 13 % [128] до 24–25 % [131, 132]. Примечательно, что большинство переломов выявлялись в грудном отделе позвоночника, но переломы данной локализации не оказывали влияния на функцию легких [128].

При сравнении ССД, РА и контроля была выявлена похожая частота ОП и переломов при ССД и РА, превышающая частоту в контроле (частота ОП при ССД – 30 %, при РА – 32 %, в контроле – 11 %, Частота переломов при ССД – 35 %, при РА – 33 %, в контроле – 10 %) [132].

Факторами риска ОП при ССД являлись: диффузная форма склеродермии [126, 125, 129, 131]; продолжительность болезни [129, 130]; семейный анамнез ОП [125]; возраст [125, 128]; менопауза [125]; поражение внутренних органов [125, 126], в том числе легких [128]; снижение индекса массы тела [127, 128]; снижение уровня 25(ОН)D [125, 130, 131], связанное с ним повышение ПТГ [131] и кумулятивная доза ГК [130]. Ассоциация кальциноза со снижением МПК показала противоречивые результаты: выявлено как влияние кальциноза на снижение МПК [125], так и отсутствие связи [129]. Имеется много причин для этой неоднородности факторов риска, например разные размеры выборки, разные методы оценки потери костной массы (Т-критерий вместо Z-критерия у более молодых пациентов), неполная оценка возможных факторов, влияющих на МПК или разная частота лечения ГК и витамином D.

Одна из возможных причин повышенной распространенности ОП при ССД заключается в том, что существуют некоторые факторы риска ОП, которые могут быть более

частыми у пациентов с ССД по сравнению с общей популяцией, например мальабсорбция, связанная с поражением желудочно-кишечного тракта, преждевременная недостаточность яичников при лечении циклофосфамидом, более низкий индекс массы тела, вызванный мальабсорбцией [133], а также прием системных ГК, хотя эти лекарства при ССД используются реже, чем при других системных ревматических заболеваниях. Имеются также данные о более низком качестве костной ткани при ССД. Е. Koumakis *et al.* [134] и В. Ruaro *et al.* [135], оценив TBS при ССД, показали, что пациенты с ССД имели более низкие значения по сравнению с контролем, но схожие с пациентами с РА.

В связи с тем, что для диагностики остеопороза и решения вопроса о необходимости лечения используются разные инструменты, представляются интересными результаты исследования, проведенного в НИИР имени В. А. Насоновой в выборке 136 больных с ССД (110 женщин и 26 мужчин, средний возраст $59,3 \pm 7,5$ года). Результаты исследования показали, что высокий риск переломов, по FRAX, выявлен у 37,3 % женщин и не выявлен ни у кого из мужчин. По результатам двухэнергетической рентгеновской денситометрии, число пациентов с ОП увеличилось среди женщин до 45,5 %, среди мужчин – до 23,0 %. При пересчете риска переломов по FRAX после добавления показателей денситометрии высокий и очень высокий риск выявлен у 60,9 % женщин и у 11,5 % мужчин. В целом, по данным комплексной оценки, лечение ОП было показано у 65,4 % больных ССД, но алгоритм FRAX без включения показателей денситометрии оказался недостаточно информативен для выявления пациентов, нуждающихся в лечении ОП, особенно среди мужчин [136].

3.3. Синдром Шегрена

Исследования, которые оценивали МПК при первичном синдроме Шегрена (ПСШ), немногочисленны. Одно небольшое исследование 128 китайских пациенток с ПСШ (86 женщин в постменопаузе) выявило остеопению у 32,8 % и остеопороз у 51,6 %, но только 6 пациентов имели в анамнезе низкотравматические переломы [137]. В другом ретроспективном исследовании, проведенном на Тайване, участвовали пациенты с РА, СКВ и ПСШ, которым проводилось исследование минеральной плотности костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии и оценивались переломы. Среди 118 пациентов с ПСШ частота остеопоротических переломов составила 33,1 %. Авторы, рассчитав FRAX, с измерением МПК или без него, сделали вывод о том, что FRAX, адекватно оценивая риск переломов при РА, недооценивает риск переломов у пациентов с СКВ и ПСШ, даже после стратификации по возрасту и терапии ГК [138]. В популяционном исследовании, проведенном в Германии, распространенность ОП при синдроме Шегрена изучалась по статистическим картам пациентов, обратившихся к ревматологу с диагнозом синдрома Шегрена (код МКБ М35.0). За двухлетний период выявлен 5961 пациент с синдромом Шегрена

(средний возраст – 66 лет, 90 % составляли женщины, у 58 % синдром Шегрена был вторичным в основном при РА и СКВ). Контрольную группу составили пациенты, также наблюдавшиеся у ревматолога, но без аутоиммунных заболеваний, сопоставимые по полу и возрасту. У всех пациентов была оценена коморбидность, в том числе ОП, частота которого составила 26 % при первичном СШ и 38 % – при вторичном СШ. В контроле ОП зарегистрирован у 10 % пациентов без аутоиммунных воспалительных заболеваний [139].

3.4. Полимиозит, дерматомиозит

У пациентов с полимиозитом (ПМ) и дерматомиозитом (ДМ), в лечении которых используются высокие дозы ГК, имеется ожидаемо высокая частота ОП и переломов, которая была подтверждена рядом исследований. В выборке пациентов с ДМ/ПМ остеопороз выявлялся чаще по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту, полу и индексу массы тела (в позвоночнике – 20,0 и 3,8 %, $p = 0,007$; в шейке бедра – у 27,5 и 10,3 %, $p = 0,016$ соответственно). Такая же закономерность выявлена для переломов, которые при ДМ/ПМ наблюдались чаще по сравнению с контролем (17,9 против 5,1 % соответственно, $p = 0,040$). Пациенты с остеопорозом и переломами при ДМ/ПМ, по сравнению с пациентами без остеопороза/переломов, были старше, имели меньше индекс массы тела, женщины чаще были в периоде постменопаузы [140].

При сравнении ДМ/ПМ с РА было обнаружено, что распространенность ОП, диагностированного по денситометрии, выше в группе ДМ/ПМ по сравнению с РА (13,5 и 7,0 % соответственно, $p = 0,045$), но частота переломов статистически значимо не различалась между группами (75 и 68 %) [141].

Наиболее часто при ДМ/ПМ выявлялись переломы позвонков, причем у 46 % пациентов они были бессимптомные [142]. Через 3 года пациентам этого же исследования (исходно 100 пациентов с ПМ/ДМ, средний возраст 35,5 года) было предложено повторно выполнить рентгенограммы грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции. Обследование проведено у 31 человека (17 из них ранее имели переломы позвонков). За данный период общее количество деформированных позвонков увеличилось с 27 до 51. У пациентов с ранее выявленными переломами позвонков риск последующих переломов возрос более чем в пять раз по сравнению с пациентами, исходно не имеющими переломов позвонков (76,50 и 14,28 %) [143].

3.5. Системные васкулиты

Остеопороз при системных васкулитах может возникать на фоне васкулита или быть осложнением гормональной терапии. При гигантоклеточном артериите (ГКА), которым болеют лица старше 50 лет и основным препаратом в лечении являются ГК, остеопороз является частой коморбидной патологией. Ретроспективное когортное исследование, проведенное в Великобритании, подсчитало, что риск перелома при гигантоклеточном артериите

увеличился на 67 % (ОР = 1,67; 95 % ДИ 1,49–1,88), при ревматической полимиалгии, часто ассоциированной с ГКА, – на 63 % (ОР = 1,63; 95 % ДИ 1,54–1,73) по сравнению с контрольной популяцией. Наиболее частыми были переломы позвонков. Риск переломов был выше при высокой дозе ГК по сравнению с низкой суточной дозой. Авторы исследования отметили низкую частоту назначения бисфосфонатов, которая составляла всего 13 % у пациентов, леченных ГК [144].

При АНЦА-васкулите исследовались остеопороз и остеопения у пациентов, получающих лечение ГК и ЦФ в течение 50 месяцев (48 мужчин и 51 женщина, из них 73 % в постменопаузе, кумулятивная доза ГК составила 10,9 г, кумулятивная доза ЦФ – 34,1 г). Остеопения или остеопороз, по денситометрии, выявлены у 92 % женщин в постменопаузе, 64 % женщин в пременопаузе и у 71 % мужчин. С Z-критерием коррелировала кумулятивная доза ГК, корреляции с ЦФ получено не было [145]. В другом проспективном исследовании у пациентов с АНЦА – ассоциированным васкулитом через 7 лет от начала лечения ОП был зарегистрирован у 14,1 % пациентов [146].

В проспективном исследовании французской исследовательской группы по васкулиту оценено 118 пациентов с узелковым полиартериитом и микроскопическим полиангиитом без факторов неблагоприятного прогноза. На последнем контрольном визите после периода длительного лечения (в среднем $98,2 \pm 41,9$ месяца) ОП был выявлен у 16 % пациентов [147].

3.6. Лечение остеопороза при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах

Исследований, оценивающих эффективность и безопасность антирезорбтивных или остеонаболических препаратов у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и васкулитами, не было, в связи с чем к ним применимы рекомендации по лечению постменопаузального, мужского и глюкокортикоидного остеопороза. При этом рекомендации по глюкокортикоидному ОП представляются наиболее актуальными в связи с частым назначением ГК этой категории пациентов. Следует уделять внимание оптимальному лечению основного заболевания и ограничению его неблагоприятного воздействия на костную ткань. Большое значение придается рациональному питанию с достаточным содержанием белка, увеличению потребления продуктов, богатых кальцием и витамином D, поддержанию нормальной массы тела, регулярным физическим упражнениям в соответствии с общим состоянием, прекращению курения и ограничению употребления алкоголя. Необходимо оценить риск падений и, при необходимости, принимать меры для его уменьшения [148, 149]. При назначении фармакологических препаратов следует взвешивать соотношение пользы и риска и учитывать вероятность беременности у женщин детородного возраста, особенно при лечении бисфосфонатами, которые проникают через плаценту и могут вызвать нежелательное воздействие на кости развивающегося плода, а также накапливаются в кости и рециркулируют в организме после прекра-

щения лечения ими. Экстраполируя опыт лечения бисфосфонатами молодых женщин, лечившихся по поводу тяжелого остеопороза при беременности и лактации, можно пролагать, что бисфосфонаты не следует назначать при планировании беременности в ближайшее время, а в случае лечения бисфосфонатами рекомендуется отменить их за 6 месяцев до планирования беременности [150]. Исследователями показано, что при лечении бисфосфонатами большинство матерей и младенцев не продемонстрировали серьезных побочных эффектов, однако наблюдались случаи укорочения периода гестации, низкой массы тела и преходящей гипокальциемии новорожденных [151]. В лечении системных заболеваний в отечественной литературе описан опыт лечения альфакальцидолом пациентов с остеопорозом при СКВ [116], согласно которому применение препарата в дозе 0,5–1,0 мкг в течение 12 месяцев привело к повышению МПК в среднем на 3,9%, повышению концентрации остеокальцина и кальция крови, снижению изначально повышенной концентрации Cross-laps в моче, чего не наблюдалось при лечении карбонатом кальция 1000 мг в день. По данным российских исследователей, лечение остеопороза у пациентов с ССД бисфосфонатами через год терапии привело к повышению МПК в позвоночнике [152].

4. Лечение глюкокортикоидного остеопороза

Показанием для назначения антиостеопоротических препаратов у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, которым проводится или планируется длительная (3 месяца и более) терапия таблетированными ГК, является наличие любого из следующих критериев [153]:

- возраст 70 лет и старше;
- низкоэнергетические переломы в анамнезе или на фоне приема ГК;
- высокие дозы ГК (7,5 мг и более в сутки в преднизолоновом эквиваленте);
- при измерении МПК Т-критерий равен или менее –1,5 стандартного отклонения;
- высокий 10-летний риск переломов по FRAX, превышающий порог вмешательства.

Показанием для назначения антиостеопоротических лекарственных средств у женщин в пременопаузе и мужчин моложе 50 лет, которым проводится или планируется длительная (3 месяца и более) терапия ГК ОГК, является наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе или на фоне приема ОГК. При отсутствии низкоэнергетических переломов, но наличии низкой МПК (Z-критерий равен или менее –2 SD), решение о назначении лечения остеопороза принимается при учете всех факторов риска и на основе тщательного рассмотрения всей клинической ситуации [153]. Препаратами выбора у молодых пациентов и детей являются пероральные бисфосфонаты, однако отсутствие данных об отсроченных результатах лечения ОП в этих возрастных группах может привести как к недостаточному, так и чрезмерному их использованию [154].

Помимо основных антиостеопоротических препаратов, для лечения ГК-остеопороза могут рассматриваться активные метаболиты витамина D. Метаанализ рандомизированных клинических исследований продемонстрировал, что они имеют большую эффективность в предотвращении потери МПК и уменьшении риска переломов позвонков по сравнению не только с плацебо или отсутствием лечения, но и с нативным витамином D или монотерапией препаратами кальция [155]. В отечественных клинических рекомендациях активные метаболиты являются препаратами второго выбора у больных с глюкокортикоидным остеопорозом [153].

Выводы

Ревматические заболевания представляют собой широкий спектр состояний, характеризующихся воспалением и повреждением различных структур. Костная ткань вовлекается в процесс при многих ревматических заболеваниях в связи с локальным и системным воспалительным процессом, лечением глюкокортикоидами и наличием других факторов риска, вследствие чего вторичный остеопороз является частой коморбидностью при ревматических заболеваниях. Ревматологи, терапевты и врачи общей практики должны знать о повышенном риске ОП у ревматологических пациентов для своевременной профилактики ОП и переломов, а также для адекватного лечения антиостеопоротическими препаратами.

Список литературы / References

1. Галушко Е. А., Насонов Е. Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–9. Galushko E. A., Nasonov E. L. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46 (1): 32–9.
2. Гордеев А. В., Галушко Е. А., Насонов Е. Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (4): 362–365. Gordeev A. V., Galushko E. A., Nasonov E. L. The concept of multimorbidity in rheumatological practice. Scientific and practical rheumatology. 2014; 52 (4): 362–365.
3. Ziade N., El Khoury B., Zoghbi M. et. al. Prevalence and pattern of comorbidities in chronic rheumatic and musculoskeletal diseases: the COMORD study. Sci Rep. 2020 May 6; 10 (1): 7683.
4. Smith E., Hoy D. G., Cross M. et. al. The global burden of other musculoskeletal disorders: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. Ann. Rheum. Dis. 2014; 73: 1462–1469.
5. Adami G., Fassio A., Rossini M. et. al. Osteoporosis in Rheumatic Diseases. Int J Mol Sci. 2019 Nov 22; 20 (23): 5867.
6. Баранова И. А. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение. Современная ревматология. 2008; 2: 31–39. Baranova I. A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention, treatment. Modern rheumatology. 2008; 2: 31–39.
7. Баранова И. А., Ершова О. Б., Анаев Э. Х. и др. Оценка частоты и факторов риска низкоэнергетических переломов скелета по данным опроса вольных хроническими воспалительными заболеваниями. Результаты многоцентрового исследования российской ассоциации по остеопорозу ГЛЮКОСТ. Остеопороз и остеопатия. 2014; 17 (3): 9–14. Baranova I. A., Ershova O. B., Anaev E. Kh. and others. Estimation of the frequency and risk factors of low-energy skeletal fractures according to a survey of volunteers with chronic inflammatory diseases. Results of a multicenter study of the Russian osteoporosis association GLUCOST. Osteoporosis and Osteopathy. 2014; 17 (3): 9–14.
8. Гладкова Е. Н., Кожемякина Е. В., Евстигнеева Л. П. и др. Остеопороз и ассоциированные с ним переломы у пациентов старшего возраста с воспалительными ревматическими заболеваниями. Остеопороз и остеопатия. 2015; 2 (9–14). Gladkova E. N., Kozhemyakina E. V., Evstigneeva L. P. et al. Osteoporosis and associated fractures in older patients with inflammatory rheumatic diseases. Osteoporosis and Osteopathy. 2015; 2 (9–14).
9. Добровольская О. В., Ефремова А. О., Демин Н. В., Торопцова Н. В. Минеральная плотность костной ткани и риск переломов у больных ревматическими заболеваниями. Медицинский совет. 2020; (8): 120–127. Dobrovol'skaya O. V., Efremova A. O., Demin N. V., Toroptsova N. V. Bone mineral density and fracture risk in patients with rheumatic diseases. Medical Advice. 2020; (8): 120–127.

10. Добровольская О.В., Демин Н.В., Смирнов А.В. и др. Минеральная плотность костной ткани у женщин репродуктивного возраста с ревматическими заболеваниями. Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике». 2019. Т. 2. 37 (412). С. 7–11.
11. McInnes I.B., Scheft G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New Engl. J. Med.* 2011; 365: 2205–2219.
12. Adami G., Saag K.G. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019; 21: 34.
13. Kleyer A., Finzel S., Rech J. et al. Bone Loss Before the Clinical Onset of Rheumatoid Arthritis in Subjects with Anticitrullinated Protein Antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 854–860.
14. Haugeberg G., Helgelveit K.B., Forre O. et al. Generalized Bone Loss in Early Rheumatoid Arthritis Patients Followed for Ten Years in the Biologic Treatment Era. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2014; 15: 289.
15. Zhu T.Y., Griffith J.F., Qin L. et al. Alterations of Bone Density, Microstructure, and Strength of the Distal Radius in Male Patients with Rheumatoid Arthritis: A Case-Control Study with HR-pQCT. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29: 2118–2129.
16. Simon D., Kleyer A., Stemmler F. et al. Age- And Sex-Dependent Changes of Intra-Articular Cortical and Trabecular Bone Structure and the Effects of Rheumatoid Arthritis. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 32: 722–730.
17. Stemmler F., Simon D., Liphardt A.M. et al. Biomechanical Properties of Bone are Impaired in Patients with ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis and Associated with the Occurrence of Fractures. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77: 973–980.
18. Roffa D., Fassio A., Rossini M. et al. Osteoporosis in Inflammatory Arthritides: New Perspective on Pathogenesis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec 1; 7: 613–720.
19. Takayanagi H. New Developments in Osteoimmunology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8: 684–689.
20. Fessler J., Husic R., Schwetz V. et al. Senescent T-Cells Promote Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 95.
21. Hauser B., Riches P.L., Gilchrist T. et al. Autoantibodies to osteoprotegerin are associated with increased bone resorption in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Aug; 74 (8): 1631–2.
22. Ma Y., Zhang X., Wang M. et al. The Serum Level of Dickkopf-1 in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 59: 227–232.
23. Rossini M., Viapiana O., Adami S. et al. In Patients with Rheumatoid Arthritis, Dickkopf-1 Serum Levels are Correlated with Parathyroid Hormone, Bone Erosions and Bone Mineral Density. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015; 33: 77–83.
24. Diarra D., Stolina M., Polzer K. et al. Dickkopf-1 is a Master Regulator of Joint Remodeling. *Nat. Med.* 2007; 13: 156–163.
25. Viapiana O., Fracassi E., Troplini S. et al. Sclerostin and DKK1 in Primary Hyperparathyroidism. *Calcif. Tissue Int.* 2013; 92: 324–329.
26. Adami G., Rossini M., Bogliolo L. et al. An Exploratory Study on the Role of Vitamin D Supplementation in Improving Pain and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2018; 29: 1059–1062.
27. Brance M.L., Brun L.R., Lioi S. et al. Vitamin D Levels and Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol. Int.* 2015; 35: 499–505.
28. Kocjan R., Harre U., Scheft G. ACPA and Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2013; 15: 366.
29. Orsolini G., Viapiana O., Rossini M. et al. Anti-CCP Antibodies and Bone. *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20: 63.
30. Orsolini G., Caimmi C., Viapiana O. et al. Titer-Dependent Effect of Anti-Citrullinated Protein Antibodies on Systemic Bone Mass in Rheumatoid Arthritis Patients. *Calcif. Tissue Int.* 2017; 101: 17–23.
31. Bugatti S., Bogliolo L., Vitolo B. et al. Anti-Citrullinated Protein Antibodies and High Levels of Rheumatoid Factor are Associated with Systemic Bone Loss in Patients with Early Untreated Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18: 226.
32. Simon D., Kleyer A., Englbrecht M. et al. A Comparative Analysis of Articular Bone in Large Cohort of Patients with Chronic Inflammatory Diseases of the Joints, the Gut and the skin. *Bone*. 2018; 116: 87–93.
33. Мясоедова С.Е., Рубцова О.А., Мясоедова Е.Е. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артрите. *Клиницист*, 2016, т. 10, № 3: 41–45.
34. Мясоедова С.Е., Рубцова О.А., Мясоедова Е.Е. Body composition and bone mineral density in women with rheumatoid arthritis. *Clinician*, 2016, Vol. 10, No. 3: 41–45.
35. Добровольская О.В., Фекистов А.Ю., Ефремова А.О. и др. Остеопороз и саркопения у женщин с ревматоидным артритом. *Современная ревматология*. 2020; 14 (2): 84–89.
36. Dobrovolskaya O.V., Fekistov A.Yu., Efremova A.O. et al. Osteoporosis and sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 2020; 14 (2): 84–89.
37. Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A. et al. Bone Mineral Density and Frequency of Osteoporosis in Female Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from 394 Patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 522–530.
38. Sinigaglia L., Nervetti A., Mela Q. et al. A multicenter Cross-Sectional Study on Bone Mineral Density in Rheumatoid Arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* 2000; 27: 2582–2589.
39. Hauser B., Riches P.L., Wilson J.F. et al. Prevalence and Clinical Prediction of Osteoporosis in a Contemporary Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*. 2014; 53: 1759–1766.
40. Mori Y., Kuwahara Y., Chiba S. et al. Bone Mineral Density of Postmenopausal Women with Rheumatoid Arthritis Depends on Disease Duration Regardless of Treatment. *J. Bone Miner. Metab.* 2017; 35: 52–57.
41. Kweon SM, Sohn DH, Park JH et al. Male patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of osteoporosis: Frequency and risk factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun; 97 (24): e11122.
42. Jin S., Hsieh E., Peng L. et al. Incidence of Fractures Among Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoporos. Int.* 2018; 29: 1263–1275.
43. Xue A.L., Wu S.Y., Jiang L. et al. Bone Fracture Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Medicine*. 2017; 96: e6983.
44. Chen B., Cheng G., Wang H., Feng Y. Increased Risk of Vertebral Fracture in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Medicine*. 2016; 95: e5262.
45. Fassio A., Idolazzi L., Jaber M.A. et al. The negative bone Effects of the Disease and of Chronic Corticosteroid Treatment in Premenopausal Women Affected by Rheumatoid Arthritis. *Reumatismo*. 2016; 68: 65–71.
46. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л. Возможности использования калькулятора 10-летней вероятности переломов FRAX® у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57 (3): 284–288.
47. Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Nasonov E.L. Possibilities of using the FRAX® 10-year fracture probability calculator in patients with rheumatoid arthritis. *Scientific and practical rheumatology*. 2019; 57 (3): 284–288.
48. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Демин Н.В. и др. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия». *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (3): 310–315.
49. Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Demin N.V. et al. Risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the Osteoscreening Russia program. *Scientific and practical rheumatology*. 2018; 56 (3): 310–315.
50. Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. Prevalence of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis and Evaluation of Their Monitoring: Results of an International, Cross-Sectional Study (COMORA). *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 62–68.
51. Richards J.S., Cannon G.W., Hayden C.L. et al. Adherence with Bisphosphonate Therapy in US Veterans with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 1864–1870.
52. Ozen G., Kamen D.L., Mikuls T.R. et al. Trends and Determinants of Osteoporosis Treatment and Screening in patients with Rheumatoid Arthritis Compared to Osteoarthritis. *Arthritis Care Res.* 2018; 70: 713–723.
53. Chatzidionysiou K., Emamikia S., Nam J. et al. Efficacy of Glucocorticoids, Conventional and Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A Systematic Literature Review Informing the 2016 Update of the EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 1102–1107.
54. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит. Российские клинические рекомендации. Под редакцией Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 17–57.
55. E.L. Nasonov, D.E. Karateev. Rheumatoid arthritis. Russian clinical guidelines. Edited by E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 17–57.
56. Дыдыкина И.С., Торопцова Н.В., Никитинская О.А. Остеопороз (первичный и глюкокортикоидный). Под редакцией Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 274–289.
57. Dydykina I.S., Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A. Osteoporosis (primary and glucocorticoid). Edited by E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media, 2017. 274–289.
58. Balasubramanian A., Wade S.W., Adler R.A. et al. Glucocorticoid Exposure and Fracture Risk in a Cohort of US Patients with Selected Conditions. *J. Bone Miner. Res.* 2018; 33: 1881–1888.
59. Siu S., Haraoui B., Bissonnette R. et al. Meta-Analysis of Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Glucocorticoids on Bone Density in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis Trials. *Arthritis Care Res.* 2015; 67: 754–764.
60. Blavnsfeldt A.B.G., De Thurah A., Thomsen M.D. et al. The Effect of Glucocorticoids on Bone Mineral Density in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Bone*. 2018; 114: 172–180.
61. Ozen G., Pedro S., Wolfe F., Michaud K. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug; 78 (8): 1041–1047.
62. Клинические рекомендации «Остеопороз». [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.endocrincentr.ru> [дата обращения: 28.05.2021].
63. Clinical guidelines 'Osteoporosis'. [Electronic resource]. URL: <https://www.endocrincentr.ru> [date of access: 28.05.2021].
64. Barreira S.C., Fonseca J.E. The Impact of Conventional and Biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs on Bone Biology. *Rheumatoid Arthritis as a Case Study*. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016; 51: 100–109.
65. Orsolini G., Fassio A., Rossini M. et al. Effects of Biological and Targeted Synthetic DMARDs on Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Pharmacol. Res.* 2019; 147: 104354.
66. Zerbini C.A.F., Clark P., Mendez-Sanchez L. et al. Biologic Therapies and Bone Loss in Rheumatoid Arthritis. *Osteoporos. Int.* 2017; 28: 429–446.
67. Adami G., Orsolini G., Adami S. et al. Effects of TNF Inhibitors on Parathyroid Hormone and Wnt Signaling Antagonists in Rheumatoid Arthritis. *Calcif. Tissue Int.* 2016; 99: 360–364.
68. Fassio A., Adami G., Gatti D. et al. Inhibition of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-alpha) in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Results in Acute Changes of Bone Modulators. *Int. Immunopharmacol.* 2018; 67: 487–489.
69. Tada M., Inui K., Sugioka Y. et al. Abatacept Might Increase Bone Mineral Density at Femoral Neck for Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Practice: Airtight Study. *Rheumatol. Int.* 2018; 38: 777–784.
70. Chen Y.M., Chen H.H., Huang W.N. et al. Tocilizumab Potentially Prevents Bone Loss in Patients with Anticitrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE*. 2017; 12: e0188454.
71. Wheaton G., Elshahaly M., Naraghi K. et al. Changes in Bone Density and Bone Turnover in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Rituximab. Results from an Exploratory, Prospective Study. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0201527.
72. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al. Alendronate for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group*. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 292–299.

66. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K. et al. Zoledronic Acid and Risedronate in the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis (HORIZON): A Multicentre, Double-Blind, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2309–2318.
67. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Intermittent Intravenous Ibendronate Injections Reduce Vertebral Fracture Risk in Corticosteroid-Induced Osteoporosis: Results from a Long-Term Comparative Study. *Osteoporos. Int.* 2003; 14: 801–807.
68. Jarrett S.J., Conaghan P.G., Sloan V.S. et al. Preliminary Evidence for a Structural Benefit of the New Bisphosphonate Zoledronic Acid in Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 1410–1414.
69. Saag K.G., Wagman R.B., Geusens P. et al. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled, Double-Dummy, Non-Inferiority Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6: 445–454.
70. Банщикова Н.Е., Лелягина Е.А., Омелченко В.О., Королев М.А. Антирезорбтивная активность деносумаба при лечении остеопороза у больных с ревматоидным артритом. *Остеопороз и остеопатия.* 2018. Т. 21. № 2. С. 4–11.
71. Banishchikova N.E., Lelyagina E.A., Omelchenko V.O., Korolev M.A. Antiresorptive activity of denosumab in the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporosis and Osteopathy.* 2018. Vol. 21. No. 2. P. 4–11.
72. Добровольская О.В., Коваленко П.С., Торопцова Н.В. и др. Сравнительная оценка эффективности деносумаба у больных ревматоидным артритом и постменопаузальным остеопорозом: результаты 1-годичного исследования в клинической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (2): 160–165.
73. Dobrovolskaya O.V., Kovalenko P.S., Toroptsova N.V. et al. Comparative evaluation of the efficacy of denosumab in patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis: results of a 1-year study in clinical practice. *Scientific and practical rheumatology.* 2019; 57 (2): 160–165.
74. Zebaze R., Libanati C., McClung M.R. et al. Denosumab Reduces Cortical Porosity of the Proximal Femoral Shaft in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2016; 31: 1827–1834.
75. Sharp J.T., Tsuji W., Ory P. et al. Denosumab Prevents Metacarpal Shaft Cortical Bone Loss in Patients with Erosive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2010; 62: 537–544.
76. Cohen S.B., Dore R.K., Lane N.E. et al. Denosumab Treatment Effects on Structural Damage, Bone Mineral Density, and Bone Turnover in Rheumatoid Arthritis: A Twelve-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1299–1309.
77. Takeuchi T., Tanaka Y., Ishiguro N. et al. Effect of Denosumab on Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: A Dose-Response Study of AMG 162 (Denosumab) in Patients with Rheumatoid Arthritis on Methotrexate to Validate Inhibitory Effect on Bone Erosion (DRIVE)-a 12-Month, Multicenter, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75: 983–990.
78. Ebina K., Hirao M., Hashimoto J. et al. Impact of Switching Oral Bisphosphonates to Denosumab or Daily Teriparatide on the Progression of Radiographic Joint Destruction in Patients with Biologic-Naive Rheumatoid Arthritis. *Osteoporos. Int.* 2018; 29: 1627–1636.
79. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Смирнов А.В. и др. Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды. *Современная ревматология.* 2018; 12 (2): 50–57.
80. Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Smirnov A.V. et al. Experience of using denosumab in the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids. *Modern rheumatology.* 2018; 12 (2): 50–57.
81. Solomon D.H., Kay J., Duryea J. et al. Effects of Teriparatide on Joint Erosions in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 1741–1750.
82. Saag K.G., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *New Engl. J. Med.* 2007; 357: 2028–2039.
83. Rafterman H.G., Lems W.F. Pharmacological Management of Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients: A Review of the Literature and Practical Guide. *Drugs Aging.* 2019 Dec; 36 (12): 1061–1072.
84. Мясоедова С.Е., Рубцова О.А. Эффективность комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий больных ревматоидным артритом с учетом коморбидности по остеопорозу. *Курортная медицина.* 2016. № 2. С. 76–79.
85. Myasoedova S.E., Rubtsova O.A. The effectiveness of a complex of treatment and rehabilitation measures for patients with rheumatoid arthritis, taking into account the comorbidity of osteoporosis. *Spa medicine.* 2016. No. 2. P. 76–79.
86. Molto A., Etcheto A., Van Der Heijde D. et al. Prevalence of Comorbidities and Evaluation of Their Screening in Spondyloarthritis: Results of the International Cross-Sectional ASAS-COMOSPA Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75: 1016–1023.
87. Ramirez J., Nieto-Gonzalez J.C., Curbelo Rodriguez R. et al. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis and Fractures in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018; 48: 44–52.
88. Weiss R.J., Wick M.C., Ackermann P.W., Montgomery S.M. Increased Fracture Risk in Patients with Rheumatic Disorders and Other Inflammatory Diseases – A Case-Control Study with 53,108 Patients with Fracture. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 2247–2250.
89. Vosse D., Landewe R., Van Der Heijde D. et al. Ankylosing Spondylitis and the Risk of Fracture: Results from a Large Primary Care-Based Nested Case-Control Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 1839–1842.
90. Munoz-Ortego J., Vestergaard P., Rubio J.B. et al. Ankylosing Spondylitis is Associated with an Increased Risk of Vertebral and Nonvertebral Clinical Fractures: A Population-Based Cohort Study. *J. Bone Miner. Res.* 2014; 29: 1770–1776.
91. Montaña N., Juanola X., Collantes E. et al. Prevalence of Vertebral Fractures by Semiautomated Morphometry in Patients with Ankylosing Spondylitis. *J. Rheumatol.* 2011; 38: 893–897.
92. Акулова А.И., Гайдукова И.З., Мысин М.А. и др. Фенотипирование позвонков у больных со спондилоартритами. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224–6150)* 2016. Том 6. № 6.
93. Akulova A.I., Gaidukova I.Z., Mysyn M.A. et al. Phenotyping of vertebrae in patients with spondyloarthritis. *Bulletin of medical Internet conferences (ISSN 2224–6150)* 2016. Volume 6. No. 6.
94. Ghazali I., Ghazi M., Noujaj A. et al. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis and Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Bone.* 2009; 44: 772–776.
95. van der Weijden M.A.C., Claushuis T.A.M., Nazari T. et al. High Prevalence of Low Bone Mineral Density in Patients within 10 Years of Onset of Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review. *Clin. Rheumatol.* 2012; 31: 1529–1535.
96. Maas F., Spoorenberg A., Van Der Slik B.P.G. et al. Clinical Risk Factors for the Presence and Development of Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res.* 2017; 69: 694–702.
97. Briot K., Durnez A., Paternotte S. et al. Bone Oedema on MRI is Highly Associated with Low Bone Mineral Density in Patients with Early Inflammatory Back Pain: Results from the DESIR Cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72: 1914–1919.
98. Akgol G., Kamanli A., Ozgocmen S. Evidence for Inflammation-Induced Bone Loss in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Rheumatology.* 2014; 53: 497–501.
99. Губарь Е.Е., Дубинина Т.В., Дёмина А.Б. и др. Изменяется ли минеральная плотность кости при раннем аксиальном спондилоартрите? *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (Прил. 1): 29–32.
100. Gubar E.E., Dubinina T.V., Demina A.B. et al. Does bone mineral density change in early axial spondyloarthritis? *Scientific and practical rheumatology.* 2016; 54 (Appendix 1): 29–32.
101. Scheff G., David J.P. The multiple faces of autoimmune-mediated bone loss. *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Dec; 6 (12): 698–706.
102. Neumann A., Haschka J., Kleyer A. et al. Cortical Bone Loss is an Early Feature of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2018; 20: 202.
103. Rossini M., Viapiana O., Idolazzi L. et al. Higher Level of Dickkopf-1 is Associated with Low Bone Mineral Density and Higher Prevalence of Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Calcif Tissue Int.* 2016 May; 98 (5): 438–45.
104. Гайдукова И.З., Дорогойкина К.Д., Акулова А.И. и др. Компрессионные изменения тел позвонков у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит. *Фарматека.* 2017; 18: 36–40.
105. Gaidukova I.Z., Dorogoiikina K.D., Akulova A.I. and other Compression changes in the vertebral bodies in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Pharmateca.* 2017; 18: 36–40.
106. Nam SW, Sung YK, Kim D. et al. The usefulness of trabecular bone score in patients with ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med.* 2020 Jun 30.
107. Раскина Т.А., Малышенко О.С., Пирогова О.А. и др. Влияние противовоспалительной терапии на минеральную плотность кости у больных анкилозирующим спондилитом: результаты проспективного наблюдения. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016; 1 (1): 6–15.
108. Raskina T.A., Malysheva O.S., Pirogova O.A. et al. The effect of anti-inflammatory therapy on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: results of a prospective follow-up. *Fundamental and clinical medicine.* 2016; 1 (1): 6–15.
109. Haroon N.N., Sriganthan J., Al Ghanim N. et al. Effect of TNF-Alpha Inhibitor Treatment on Bone Mineral Density in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 44: 155–161.
110. Beek K.J., Rusman T., Van Der Weijden M.A.C. et al. Long-Term Treatment with TNF-Alpha Inhibitors Improves Bone Mineral Density but Not Vertebral Fracture Progression in Ankylosing Spondylitis. *J. Bone Miner. Res.* 2019; 34: 1041–1048.
111. Ogdie A., Harter L., Shin D. et al. The Risk of Fracture Among Patients with Psoriatic Arthritis and Psoriasis: A Population-Based Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76: 882–885.
112. Chen TL, Lu JW, Huang YW et al. Bone Mineral Density, Osteoporosis, and Fracture Risk in Adult Patients with Psoriasis or Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med.* 2020; 9 (11): 3712. Published 2020 Nov 19.
113. Cranney AB, McKendry RJ, Wells GA. et al. The effect of low dose methotrexate on bone density. *J Rheumatol.* 2001 Nov; 28 (11): 2395–9.
114. Patel S, Patel G, Johnson D. et al. Effect of low dose weekly methotrexate on bone mineral density and bone turnover. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (2): 186–187.
115. Szentpetery A., McKenna M., Murray B. et al. Periarticular bone gain at proximal interphalangeal joints and changes in bone turnover markers in response to tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid and psoriatic arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2013; 40 (5): 653–662.
116. Simon D., Kleyer A., Bayat S. et al. Effect of Disease-Modifying anti-Rheumatic Drugs on Bone Structure and Strength in Psoriatic Arthritis Patients. *Arthritis Res. Ther.* 2019; 21: 162.
117. Bullink I.E.M., Lems W.F. Lupus and Fractures. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2016; 28: 426–432.
118. Mahmoud K., Zayat A., Vital E.M. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2017; 29: 486–492.
119. Шкиреева С.Ю., Лесняк О.М., Зоткин Е.Г. Бессимптомные компрессионные переломы позвонков у женщин в постменопаузе с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (1): 26–31.
120. Shkireeva S.Yu., Lesnyak O.M., Zotkin E.G. Asymptomatic compression fractures of the vertebrae in postmenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Scientific and practical rheumatology.* 2017; 55 (1): 26–31.
121. Tedeschi S.K., Kim S.C., Guan H. et al. Comparative Fracture Risks Among United States Medicaid Enrollees with and Those without Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1141–1146.
122. Wang X., Yan S., Liu C. et al. Fracture Risk and Bone Mineral Density Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoporos. Int.* 2016; 27: 1413–1423.

115. Асеева Е. А., Соловьев С. К., Ключкина Н. Г. и др. Необратимые органические повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (PENECCAN). Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (4): 404–411. Aseeva E. A., Soloviev S. K., Klyukina N. G. et al. Irreversible organ damage in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (RENAISSANCE). Scientific and practical rheumatology. 2016; 54 (4): 404–411.
116. Заводовский Б. В., Сивородова Л. Е., Полякова Ю. В. Возможности альфа-кальцидола при фармакологической коррекции нарушений ремоделирования костной ткани у больных системной красной волчанкой. Символ науки: Международный научный журнал. 2015; 8: 258–260. Zavadovsky B. V., Sivordova L. E., Polyakova Yu. V. Possibilities of alfacalcidol in pharmacological correction of bone remodeling disorders in patients with systemic lupus erythematosus. Science symbol: International Scientific Journal. 2015; 8: 258–260.
117. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 2019; 78: 736–745.
118. Lim S. H. L., Benseler S. M., Tyrrell P. N. et al. Low Bone Mineral Density is Present in Newly Diagnosed Paediatric Systemic Lupus Erythematosus Patients. Ann. Rheum. Dis. 2011; 70: 1991–1994.
119. Lahita R. G., Bradlow H. L., Ginzler E. et al. Low Plasma Androgens in Women with Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 1987; 30: 241–248.
120. Formiga F., Moga I., Nolla J. M. et al. The Association of Dehydroepiandrosterone Sulphate Levels with Bone Mineral Density in Systemic Lupus Erythematosus. Clin. Exp. Rheumatol. 1997; 15: 387–392.
121. Almedhed K., Forsblad D'Elia H., Kvist G. et al. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in Female SLE Patients-Extended Report. Rheumatology. 2007; 46: 1185–1190.
122. Bultink I. E. M., Lems W. F., Kostense P. J. et al. Prevalence of and Risk Factors for Low Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum. 2005; 52: 2044–2050.
123. Lakshminarayanan S., Walsh S., Mohanraj M., Rothfield N. Factors Associated with Low Bone Mineral Density in Female Patients with Systemic Lupus Erythematosus. J. Rheumatol. 2001; 28: 102–108.
124. Cramarossa G., Urowitz M. B., Su J. et al. Prevalence and Associated Factors of Low Bone Mass in Adults with Systemic Lupus Erythematosus. Lupus. 2017; 26: 365–372.
125. Omair M. A., Pagnoux C., McDonald-Blumer H., Johnson S. R. Low Bone Density in Systemic Sclerosis. A Systematic Review. J. Rheumatol. 2013; 40: 1881–1890.
126. Frediani B., Baldi F., Falsetti P. et al. Bone Mineral Density in Patients with Systemic Sclerosis. Ann. Rheum. Dis. 2004; 63: 326–327.
127. Sampaio-Barros P. D., Costa-Paiva L., Filardi S. et al. Prognostic Factors of Low Bone Mineral Density in Systemic Sclerosis. Clin. Exp. Rheumatol. 2005; 23: 180–184.
128. Caimmi C., Caramaschi P., Barausse G. et al. Bone Metabolism in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. Calcif. Tissue Int. 2016; 99: 23–29.
129. Di Munno O., Mazzantini M., Massei P. et al. Reduced Bone Mass and Normal Calcium Metabolism in Systemic Sclerosis with and without Calcinosi. Clin. Rheumatol. 1995; 14: 407–412.
130. Добровольская О. В., Демин Н. В., Смирнов А. В. и др. Состояние минеральной плотности кости у пациентов с системной склеродермией. Современная ревматология. 2019; 13 (1): 58–63. Dobrovol'skaya O. V., Demin N. V., Smirnov A. V. et al. The state of bone mineral density in patients with systemic sclerosis. Modern Rheumatology. 2019; 13 (1): 58–63.
131. Atteritano M., Sorbara S., Bagnato G. et al. Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers and Fractures in Patients with Systemic Sclerosis: A Case Control Study. PLoS One. 2013; 8: e66991.
132. Avouac J., Koumakis E., Toth E. et al. Increased Risk of Osteoporosis and Fracture in Women with Systemic Sclerosis: A Comparative Study with Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res. 2012; 64: 1871–1878.
133. Loucks J., Pope J. E. Osteoporosis in Scleroderma. Semin Arthritis Rheum. 2005; 34: 678–682.
134. Koumakis E., Avouac J., Winzenrieth R. et al. Trabecular Bone Score in Female Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Rheumatoid Arthritis and Influence of Glucocorticoid Exposure. J. Rheumatol. 2015; 42: 228–233.
135. Ruaro B., Casabella A., Paolino S. et al. Dickkopf-1 (Dkk-1) Serum Levels in Systemic Sclerosis and Rheumatoid Arthritis Patients: Correlation with the Trabecular Bone Score (TBS) Clinical. Rheumatol. 2018; 37: 3057–3062.
136. Ефремова А. О., Торопцова Н. В., Добровольская О. В. и др. Риск переломов и потребность в антиостеопоротическом лечении у больных системной склеродермией. Современная ревматология. 2021; 15 (1): 32–37. Efremova A. O., Toroptsova N. V., Dobrovol'skaya O. V. et al. The risk of fractures and the need for antioosteoporotic treatment in patients with systemic sclerosis. Modern Rheumatology. 2021; 15 (1): 32–37.
137. Hu Z., Zhu S., Zhang B. Impaired Bone Health in Patients with Primary Sjogren's Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2016; 68 (Suppl. 10).
138. Lai E. L., Huang W. N. Ten-Year Fracture Risk by FRAX and Osteoporotic Fractures in Patients with Systemic Autoimmune Diseases. Lupus. 2019; 28: 945–953.
139. Albrecht K., Dörner T., Redeker I. et al. Comorbidity and health care utilisation in persons with Sjögren's syndrome: a claims data analysis. Clin Exp Rheumatol. 2020 Jul-Aug; 38 Suppl 126 (4): 78–84.
140. de Andrade DC, de Magalhães Souza SC, de Carvalho JF. et al. High frequency of osteoporosis and fractures in women with dermatomyositis/polymyositis. Rheumatol Int. 2012 Jun; 32 (6): 1549–53.
141. Vincze Z., Bodoki L., Szabó K. et al. The risk of fracture and prevalence of osteoporosis is elevated in patients with idiopathic inflammatory myopathies: cross-sectional study from a single Hungarian center. BMC Musculoskelet Disord. 2020; 21 (1): 426.
142. Gupta L., Lawrence A., Adavath S., Misra R. Prevalence and predictors of asymptomatic vertebral fractures in inflammatory myositis. Int J Rheum Dis. 2018 Mar; 21 (3): 725–731.
143. Ganguly S., Lawrence A., Gupta L. Prevalent vertebral fractures incur high risk of future fractures in inflammatory myositis. Clin Rheumatol. 2021 Apr; 40 (4): 1431–1436.
144. Paskins Z., Whittle R., Sultan A. A. et al. Risk of Fracture Among Patients with Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Population-Based Study. BMC Medicine. 2018; 16: 4.
145. Boomsma M. M., Stegeman C. A., Kramer A. B. et al. Prevalence of Reduced Bone Mineral Density in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis and the Role of Immunosuppressive Therapy: A Cross-Sectional Study. Osteoporos. Int. A. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA. 2002; 13: 74–82.
146. Robson J., Doll H., Suppiah R. et al. Damage in the Anca-Associated Vasculitides: Long-Term Data from the European Vasculitis Study Group (EUVAS) Therapeutic Trials. Ann. Rheum. Dis. 2015; 74: 177–184.
147. Samson M., Puechal X., Devilliers H. et al. Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial on 118 Patients with Polyarteritis Nodosa or Microscopic Polyangiitis without Poor-Prognosis Factors. Autoimmun. Rev. 2014; 13: 197–205.
148. Rozenberg S., Bruyère O., Bergmann P. et al. How to manage osteoporosis before the age of 50. Maturitas. 2020 Aug; 138: 14–25.
149. Торопцова Н. В. Глюкокортикоидный остеопороз: диагностика, профилактика и лечение. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (4): 423–429. N. V. Toroptsova Glucocorticoid osteoporosis: diagnosis, prevention and treatment. Scientific and practical rheumatology. 2014; 52 (4): 423–429.
150. Jia P., Wang R., Yuan J. et al. A case of pregnancy and lactation-associated osteoporosis and a review of the literature. Arch Osteoporos. 2020 Jun 25; 15 (1): 94.
151. Stathopoulos IP, Liakou CG, Katsalira A. et al. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. Hormones (Athens). 2011 Oct-Dec; 10 (4): 280–91.
152. Добровольская О. В., Демин Н. В., Смирнов А. В., Торопцова Н. В. Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. Медицинский совет. 2019; 9: 72–79. Dobrovol'skaya O. V., Demin N. V., Smirnov A. V., Toroptsova N. V. The state of bone mineral density and the need for anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women with systemic sclerosis. Medical Advice. 2019; 9: 72–79.
153. Баранова И. А., Торопцова Н. В., Лесняк О. М. Основные положения клинических рекомендаций «Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше». Остеопороз и остеопатия. 2014; 17 (3): 34–37. Baranova I. A., Toroptsova N. V., Lesnyak O. M. The main provisions of the clinical guidelines 'Diagnosis, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis in men and women 18 years of age and older.' Osteoporosis and Osteopathy. 2014; 17 (3): 34–37.
154. Торопцова Н. В. Глюкокортикоидный остеопороз: представление и обсуждение новых клинических рекомендаций Американского колледжа ревматологов. Остеопороз и остеопатия. 2017; 20 (3): 114–120. N. V. Toroptsova Glucocorticoid osteoporosis: presentation and discussion of new clinical guidelines from the American College of Rheumatology. Osteoporosis and Osteopathy. 2017; 20 (3): 114–120.
155. de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. Osteoporos Int. 2004; 15 (8): 589–602.

Статья поступила / Received 17.11.21

Получена после рецензирования / Revised 20.11.21

Принята к публикации / Accepted 20.11.21

Сведения об авторе

Евстигнеева Людмила Петровна, д.м.н., зав. ревматологическим отделением. E-mail: levstigneyeva@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4010-1888

ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

Для переписки: Евстигнеева Людмила Петровна. E-mail: levstigneyeva@mail.ru.

Для цитирования: Евстигнеева Л. П. Остеопороз при ревматических заболеваниях. Медицинский алфавит. 2021; (33): 64–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-64-75>

About author

Evstigneeva Lyudmila P., DMSci (habil.), head of Rheumatology Dept. E-mail: levstigneyeva@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4010-1888

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

For correspondence: Evstigneeva Lyudmila P. E-mail: levstigneyeva@mail.ru.

For citation: Evstigneeva L. P. Osteoporosis in rheumatic diseases. Medical alphabet. 2021; (33): 64–75. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-64-75>



2021

Образовательные школы РНМОТ для терапевтов

10 сентября, Сочи

24 сентября, Ставрополь

8 октября, Белгород

29 октября, Казань

12 ноября, Псков

26 ноября, Воронеж

3 декабря, Оренбург

10 декабря, Владимир

18+ Реклама

Зарегистрироваться на сайте **rnmot.ru**

Подписка на журнал
2022 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия **«Ревматология в общей врачебной практике»**

Стоимость печатной версии журнала при подписке через редакцию составляет 500 руб. за номер, электронной версии – 350 руб. за номер.

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Р/с № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия **«Ревматология в общей врачебной практике»** – 2 выпуска в год.

Цена: 1000 руб. в год (печатная версия) или 700 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются только если вы прислали адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail: **medalfavit_pr@bk.ru**, или **podpiska.ma@mail.ru**.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе **Издательство медицинской литературы**.

ЮБИЛЕЙНЫЙ

X Национальный конгресс

ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ, ЭСТЕТИЧЕСКАЯ
МЕДИЦИНА И КОСМЕТОЛОГИЯ

РЕКОНСТРУКЦИЯ ФОРМЫ
УПРАВЛЕНИЕ ВРЕМЕНЕМ

plastsur.ru

12-14 декабря 2021

Центр Международной Торговли

Участие в мероприятии БЕСПЛАТНОЕ!

Конгресс-оператор:

Ассоциация «Междисциплинарный Медицинский Альянс»

Телефоны: +7 (495) 174-70-07

Электронная почта: plastsur@mdma.msk.ru

Реклама

16+

Системные иммуновоспалительные заболевания: научные исследования и реальная клиническая практика

Москва, Русаковская, 24, Отель Холидей Инн
Moscow, Rusakovskaya, 24, Hotel Holiday Inn



Systemic Inflammatory Diseases:
Research and Real Clinical Practice

Annual Scientific and Practical Conference
Named after V.A. Nasonova with International
Participation



09-11.12 /2021/

Ежегодная научно-практическая конференция
имени В.А. Насоновой с международным участием



Аркоксия®

для УСТРАНЕНИЯ БОЛИ^{*4}

Эффективнее
других НПВП^{**1-3}

Начало действия
через 28 минут^{#4}

Работает
24 часа^{&5}

*** для полного и частичного УСТРАНЕНИЯ БОЛИ**

ПРЕПАРАТ АРКОКСИЯ® ПОКАЗАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ, КРАТКОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ УМЕРЕННОЙ ОСТРОЙ БОЛИ ПОСЛЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ, СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА, РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА, БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫХ С ОСТРЫМ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

** Эторикоксиб обладал наибольшей вероятностью уменьшения боли по шкале WOMAC по данным сетевого мета-анализа оценки эффективности терапии НПВП остеоартрита коленных суставов¹. Эторикоксиб обладал наибольшей вероятностью улучшения показателей PGA, BASFI и ASAS20 по данным сетевого мета-анализа оценки эффективности терапии НПВП анкилозирующего спондилита². После перевода на эторикоксиб 52% пациентов с остеоартритом коленного и/или тазобедренного сустава, ранее принимавших другие НПВП, сообщили о клинически значимом уменьшении боли по шкале WOMAC³.
Медиана начала действия (ощутимое уменьшение боли при применении эторикоксиба в дозе 90 мг после стоматологической операции).
& Общая оценка боли пациентами, принимавшими эторикоксиб 90 мг после хирургической экстракции зубов, на протяжении 24 часов была ниже по сравнению с плацебо (p<0.001).

PGA – Physician Global Assessment – общая оценка заболевания врачом; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – Батский функциональный индекс анкилозирующего спондилита; ASAS20 – уменьшение активности АС на 20% и более по критериям ASAS; ASAS – The Assessment of Ankylosing Spondylitis International Society – Международное общество изучения анкилозирующего спондилита; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

1. Jung SY, et al. Med Rheumatol. 2018 Nov;28(6):1021-1028. doi: 10.1080/14997595.2018.1439694; 2. Fan M, et al. Exp Ther Med. 2020 Apr;19(4):3031-3041. doi: 10.3892/etm.2020.8564; 3. Lin HY, et al. Int J Rheum Dis. 2010 May;13(2):144-50. doi: 10.1111/j.1756-185X.2010.01468.x; 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аркоксия®; 5. Daniels SE, et al. Clin J Pain. 2011 Jan;27(1):3-8. doi: 10.1097/ajp.0b013e3181e0d639.

Ключевая информация по безопасности и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения АРКОКСИЯ®.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Лечение хронической боли в нижней части спины. Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полный или неполный синдром бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин < 25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Воспалительные заболевания кишечника. Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA). Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Подтвержденная гиперкалиемия. Прогрессирующие заболевания почек. **ПОВЫШЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ:** (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм, головная боль, головокружение, слабость, сердцебиение, повышение АД, эсхимозы, отеки, задержка жидкости, гриппоподобный синдром, повышение "печеночных" трансаминаз.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБОГО ПРЕПАРАТА, УПОМЯНУТОГО В ДАННОМ МАТЕРИАЛЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДОСТАВЛЯЕМОЙ КОМПАНИЕЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. КОМПАНИЯ MSD НЕ РЕКОМЕНДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ СПОСОБАМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ ОПИСАННЫХ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 119021 Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе д. 11 стр. 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru. RU-CXB-00487; 2021-11. Реклама