

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

№ 9 / 2025



Rheumatology
in general medical practice

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

РЕВМАТОЛОГИЯ в общей врачебной практике (1)



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал издательства
www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синецкая

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

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности
Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (К2).
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.

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

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 № 7711514 от 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
Индексы «Урал-Пресс»: 015670,
015671, 015672, 014355, 015673,
015674, 015675, 014400, 014160,
014824, 015676, 015677, 015678

Периодичность: 36 выпусков в год.
Подписано в печать 15.05.2025
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2025

Содержание

- 7 Коморбидность при ревматоидном артрите: есть ли связь с глюкокортикоидами?
А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина, В. П. Голоскова, М. С. Звоноренко, К. С. Солоденкова
- 11 Эффективность и безопасность терапии упадациитинибом у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике: результаты 12-месячного наблюдения
М. А. Борисова, Е. Н. Кольцова, Е. В. Волнухин, Е. С. Загвоздкина, В. В. Хонинова, А. Н. Ковшик, Н. А. Савенкова, Л. В. Теплова, Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, С. А. Рыженкова, Г. В. Лукина
- 18 Клинические особенности пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция при наличии гиперурикемии (данные пилотного исследования)
М. С. Елисеев, М. Н. Чикина, О. В. Желябина, Я. И. Кузьмина
- 23 Частота и факторы риска низкой минеральной плотности костной ткани у пациентов с системной склеродермией
А. О. Сорокина, О. В. Добровольская, Н. В. Торопцова
- 28 Современные методы немедикаментозного лечения остеоартрита коленного сустава. Обзор обновленных национальных клинических рекомендаций «Гонартроз 2024»
И. Б. Беляева, А. Д. Мохов, Д. Е. Мохов, Е. С. Жугрова
- 32 Постковидный синдром с позиции ревматолога: проблемы дифференциальной диагностики
Е. С. Аронова, Б. С. Белов, Г. И. Гряднева
- 37 Сывороточный кальпротектин в роли маркера активации аутоиммунитета при ревматических заболеваниях
С. С. Спицина, Л. Н. Шилова, Е. Э. Мозговая, С. А. Бедина, А. С. Трофименко
- 42 Синдром Когана как междисциплинарная проблема (обзор литературы)
Т. Р. Дудов, П. В. Корой, Н. Н. Гладких, А. В. Ягода, С. А. Козакова
- 47 Клинический случай желудочно-кишечного кровотечения у пациентки с системной склеродермией
Н. Ю. Тихомирова, Л. Н. Елисеева, Н. П. Белозерова, Е. С. Каменева, М. И. Бочарникова

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 (II квартал) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.12 Анестезиология и реаниматология,
- 3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),

- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (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 Sinit'ska

Alfred 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

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 (IIQ).

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.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication.

The Editorial Office is not responsible for content of ads.

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 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Price: free.

Signed for press: 15 May 2025.

© 2025 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Comorbidity in rheumatoid arthritis: is there a relation with glucocorticoids?**
A. R. Babaeva, E. V. Kalinina, V. P. Goloskova, M. S. Zvonorenko, K. S. Solodenkova
- 11 **Efficacy and safety of upadacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis in real-world clinical practice: 12-month follow-up results**
M. A. Borisova, E. N. Koltsova, E. V. Volnukhin, E. S. Zagvozdina, V. V. Khoninova, A. N. Kovshik, N. A. Savenkova, L. V. Teplova, E. N. Alexandrova, A. A. Novikov, S. A. Ryzhenkova, G. V. Lukina
- 18 **Clinical features in calcium pyrophosphate crystal deposition disease patients with hyperuricemia (data from a pilot study)**
M. S. Eliseev, M. N. Chikina, O. V. Zhelyabina, Ya. I. Kuzmina
- 23 **The frequency and risk factors of low bone mineral density in patients with systemic sclerosis**
A. O. Sorokina, O. V. Dobrovolskaya, N. V. Toroptsova
- 28 **Modern methods of non-drug treatment of osteoarthritis of the knee joint. Review of updated national clinical guidelines «Gonarthrosis 2024»**
I. B. Belyaeva, A. D. Mokhov, D. E. Mokhov, E. S. Zhugrova
- 32 **Postcovid syndrome from the perspective of a rheumatologist: problems of differential diagnosis**
E. S. Aronova, B. S. Belov, G. I. Gridneva
- 37 **Serum calprotectin as a marker of autoimmunity activation in rheumatologic diseases**
S. S. Spitsina, L. N. Shilova, E. E. Mozgovaya, S. A. Bedina, A. S. Trofimenko
- 42 **Cogan's syndrome as an interdisciplinary problem (literature review)**
T. R. Dudov, P. V. Koroy, N. N. Gladkikh, A. V. Yagoda, S. A. Kozakova
- 47 **A clinical case of gastrointestinal bleeding in a patient with systemic sclerosis**
N. Yu. Tikhomirova, L. N. Eliseeva, N. P. Belozeroval, E. S. Kameneva, M. I. Bocharnikova

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 (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12 Anesthesiology and resuscitation,
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),

- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (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 России (Москва)

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

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

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии 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 России (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 России (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 России (Москва)

Орлова Светлана Владимировна («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М. С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента 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)

Филатова Елена Глебовна («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (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

Беляева Ирина Борисовна (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор, доцент кафедры 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

Дубиков Александр Иванович (г. Владивосток), д.м.н., проф. ФГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, гл. внештатный ревматолог Департамента здравоохранения Приморского края

Дыдыкина Ирина Степановна (Москва), к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения эволюции ревматоидного артрита ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Елисеев Максим Сергеевич (Москва), к.м.н., зав. лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

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, I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University (Sechenov University)
(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, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University) (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, Pirogov Russian National Research Medical
University (Moscow, Russia)

Orlova S. V. (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.),
professor, head of Dept of Dietetics and Clinical
Nutritology, Chief Researcher, Peoples' Friendship
University of Russia n.a. Patrice Lumumba (Moscow,
Russia)

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), prof., Russian
Medical Academy for Continuing Professional
Education, First Moscow State Medical University
n.a. I.M. Sechenov, Central State Medical Academy
of the Administrative Department of the President of
Russia (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)

Filatova E. G., (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.),
prof. at I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University), Moscow, Russia

Scherbo S. N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.),
prof., Russian National Research Medical University
n.a. N.I. Pirogov (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)

Belyaeva I. B. (St. Petersburg), DMSci (habil.),
professor, associate professor the Department
of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary
Disability and Quality of Medical Care. E. E. Eichwald
of Mechnikov North-West State Medical University

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

Dydykina I. S. (Moscow), PhD Med, leading
researcher at Laboratory for Studying the Evolution of
Rheumatoid Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute
of Rheumatology (Moscow, Russia)

Eliseev M. S., PhD Med, head of Laboratory
of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

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

Коморбидность при ревматоидном артрите: есть ли связь с глюкокортикоидами?

А. Р. Бабаева¹, Е. В. Калинина¹, В. П. Голоскова¹, М. С. Звоноренко¹, К. С. Солоденкова²

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Коморбидность представляет важную медико-социальную проблему в связи с растущей распространенностью и повышенным риском неблагоприятных исходов. Ревматоидный артрит (РА) является заболеванием, для которого характерно частое сочетание с патологией внутренних органов, прежде всего с болезнями сердечно-сосудистой системы. Повышенный риск коморбидности при РА связан не только с иммунным воспалением, но и с нежелательными явлениями проводимой противоревматической терапии. Как показала клиническая практика, в числе препаратов, определяющих высокую частоту сердечно-сосудистых заболеваний, пищеварительной системы, метаболических нарушений, лидирующие позиции занимают глюкокортикоиды (ГК), часто применяемые при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. В представленной статье проведен анализ влияния ГК на течение РА и коморбидной патологии, на частоту неблагоприятных исходов. Приведены результаты собственных исследований, которые демонстрируют высокий уровень коморбидности у пациентов с развернутым и поздним РА, высокую частоту применения долгосрочной ГК-терапии. Установлено, что коморбидные пациенты достоверно реже достигают целей лечения и чаще находятся на терапии системными ГК. Полученные результаты подтверждают связь между длительной терапией системными ГК и коморбидностью, а также недостаточным ответом на базисную терапию пациентов с РА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коморбидность, ревматоидный артрит, глюкокортикоиды.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comorbidity in rheumatoid arthritis: is there a relation with glucocorticoids?

A. R. Babaeva¹, E. V. Kalinina¹, V. P. Goloskova¹, M. S. Zvonorenko¹, K. S. Solodenkova²

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

SUMMARY

Comorbidity is an important medical and social problem due to its increasing prevalence and increased risk of adverse outcomes. Rheumatoid arthritis (RA) is a disease that is often combined with pathology of internal organs, mostly with cardiovascular diseases. The increased risk of comorbidity in RA is associated not only with immune inflammation, but also with adverse effects of antirheumatic therapy. As clinical practice has shown, glucocorticoids (GC), used in immune-inflammatory rheumatic diseases, are the leading drugs that can impact on the frequency of cardiovascular diseases, the digestive system, and metabolic disorders. The effect of GC on the course of RA, on comorbidity, and on the frequency of adverse outcomes has been discussed in this article. Presented results of our own studies demonstrate a high level of comorbidity in patients with advanced and late RA, relatively high frequency of long-term GC therapy. It was found that comorbid patients significantly less often achieve treatment goals and are more often on systemic GC therapy. The obtained results confirm the relationship between long-term therapy with systemic GC and comorbidity, as well as an insufficient response to rational therapy in patients with RA.

KEYWORDS: comorbidity, rheumatoid arthritis, glucocorticoids.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Коморбидность и глюкокортикоиды при РА: анализ литературы

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой иммуновоспалительное ревматическое заболевание с преимущественным поражением периферических суставов по типу эрозивного артрита. Особенностью РА является его неуклонно прогрессирующий характер вследствие персистирующего системного воспаления, интенсивность которого определяет иммунологическую и клиническую активность. Системное воспаление рассматривается как важный фактор риска развития коморбидной патологии, прежде всего атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), интерстициальных заболеваний легких, метаболических нарушений, инфекционных процессов. Не случайно в действующих рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистой патологии у больных РА указано, что для оценки сердечно-сосудистого риска надо применять повышающий коэффициент 1,5 [1, 2].

Современная стратегия лечения РА предусматривает как можно более быстрое купирование активности заболевания, профилактику суставной деструкции, обеспечение полноценного качества жизни и социальной активности пациента. Доказано, что рациональная терапия РА существенно улучшает прогноз и снижает вероятность неблагоприятных исходов. В связи с этим практически значимой является концепция раннего РА, согласно которой уже в дебюте заболевания необходимо начать патогенетическое лечение, заключающееся в применении традиционных иммунодепрессантов (обычно метотрексата в целевой дозе). Для достижения быстрого противовоспалительного эффекта стартовая терапия включает глюкокортикоиды (ГК) в дозах 5–10 мг/сут в качестве bridge-терапии (моста) примерно на 3-месячный период (рек. ЕУЛЯР, 2019) с быстрым снижением дозы и полной отменой ГК в течение первых 6–12 месяцев [1, 3]. Такая тактика позволяет достигнуть быстрого клинического улучшения и избежать нежелательных явлений, связанных с приемом ГК.

В последние годы появились серьезные публикации по анализу соотношения польза/риск при использовании ГК, а также ситуации по применению ГК при РА в реальной клинической практике. Так, по данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (GLORIA-trial), было показано, что включение ГК в низких дозах позволяет статистически значимо снизить активность РА и замедлить прогрессирование артрита у пациентов старше 65 лет, при этом относительный риск нежелательных явлений, преимущественно нетяжелых инфекций, повысился умеренно – в 1,24 раза [4].

Основной проблемой краткосрочного режима ГК-терапии является невозможность полной отмены стероидов в рекомендованные сроки после bridge-терапии в связи с возвратом активности РА. В связи с этим у пациентов с РА, ранее включенных в рандомизированные исследования по оценке эффективности bridge-терапии, был проведен анализ длительности, интенсивности ГК-терапии в течение последующих 18 месяцев, а также вероятности ее полного прекращения. При этом авторами были учтены такие факторы, как пол, возраст, АЦЦП-статус пациентов, стартовая доза ГК, режим bridge-терапии, способ введения ГК. Было установлено, что более высокие дозы ГК, более длительный режим bridge-терапии, прием пероральных форм ГК ассоциированы с большей частотой продолженной ГК-терапии в течение последующего периода (до 18 мес наблюдения). При этом вероятность прекращения приема ГК статистически значимо уменьшается, если пациент остается на этой терапии в течение 1–2 лет [5, 6].

Высокая приверженность пациентов к продолжению приема ГК связана не только с реактивацией РА после их отмены, но и с развитием стероидозависимости вследствие подавления функциональной активности глюкокортикоидной оси по механизму негативной обратной связи. Супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при длительном приеме ГК неизбежно ведет к функциональной атрофии надпочечников и хронической надпочечниковой недостаточности. Проблема стероидозависимости выходит на первый план в связи с тем, что, по усредненным международным данным, примерно половина пациентов с РА остается на долгосрочной ГК-терапии и не могут ее прекратить, поскольку даже снижение дозы приводит к депрессии, астении, диспептическим нарушениям, нарастанию артралгии, снижению артериального давления [6, 7].

Для верификации надпочечниковой недостаточности используются лабораторные тесты: определение уровня кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) в крови. Наиболее информативным является АКТГ-стимуляционный тест, демонстрирующий повышение уровня кортизола после введения синтетического аналога АКТГ – тетракозактида в норме и отсутствие такого ответа у пациентов с надпочечниковой недостаточностью. Следует подчеркнуть, что АКТГ-стимуляционный тест применяется и для мониторинга эффективности заместительной терапии у пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью. Для минимизации риска гипoadrenalизма и реактивации РА у пациентов, находящихся на долгосрочной ГК-терапии, предлагаются две стратегии постепенной отмены ГК. Первая стратегия заключается в применении заместительной терапии гидрокортизоном на протяжении 6–12 месяцев, вторая – в очень медленном снижении дозы преднизолона – на 1 мг/сут в течение месяца.

По результатам исследования STAR существенных преимуществ у схемы с включением гидрокортизона не отмечено [7].

Важным клиническим аспектом долгосрочной ГК-терапии является ее негативное влияние на минеральный обмен и минеральную плотность костной ткани. Исследованиями последних лет (Weibe E. et al., 2022) было показано, что применение ГК у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (включено 1066 пациентов) в дозе <5 мг/сут не ведет к снижению минеральной плотности кости (МПК), тогда как доза >7,5 мг/сут продемонстрировала свое отрицательное действие на МПК, главным образом у пациентов с умеренной и высокой активностью РА [8].

Вместе с тем масштабное, долгосрочное исследование (ESPOIR) по оценке безопасности низкодозовой терапии ГК у пациентов с РА показало, что даже абсолютно показанное лечение ГК при раннем РА существенно повышает риск неблагоприятных исходов в последующем. В результате проспективного 10-летнего наблюдения за пациентами с ранним РА, получавшими ГК в дозе менее 5 мг/сут (средняя доза 1,9 мг/сут) продолжительностью не менее 6 мес, установлено, что неблагоприятные исходы в этой группе (397 человек) регистрировались достоверно чаще, чем в группе больных, не получавших ГК. Риск неблагоприятных событий при лечении ГК по результатам Сох-анализа в течение 10 лет превышает более чем в 6 раз (HR=6,83, 95% CI 2,29–20,35) [9].

Что касается приверженности врачей и пациентов к терапии ГК, то, согласно проведенным опросам специалистов из отдельных европейских стран, 90% опрошенных отмечают высокую эффективность ГК в купировании симптомов, считают, что ГК могут замедлить прогрессирование заболевания и в низких дозах редко провоцируют сердечно-сосудистую патологию, диабет и инфекции [10]. По результатам проекта GLORIA, в который были включены пациенты с РА из трех стран (США, Нидерланды, Португалия), установлено, что 78% пациентов на долгосрочной ГК-терапии отметили ее эффективность, но при этом более половины страдают от серьезных нежелательных явлений, 82% опрошенных беспокоятся о возможных неблагоприятных последствиях приема ГК [11].

Собственные результаты

В связи с обсуждаемыми проблемами ведения больных с РА в реальной практике мы провели собственные исследования по анализу частоты и спектра коморбидной патологии у пациентов с РА, частоты применения ГК в долгосрочном режиме, возможности достижения целей лечения, а также влиянию коморбидности и ГК-терапии на результаты лечения.

В исследование были включены 265 пациентов с установленным РА (критерии ACR/EULAR 2010), 48 мужчин (18,1%) и 217 женщин (81,8%) в возрасте от 18 до 90 лет (средний возраст составил 61,6±1,34 года). Большинство пациентов находились на продвинутой клинической стадии (168 человек, 63,39%) и поздней клинической стадии (97 человек, 36,6%). Активность заболевания, определенная с помощью DAS28, была высокой (>5,1) у 139 (52,4%) пациентов, умеренной (>3,2) у 117 (44,1%) пациентов, низкой (>2,6) у 9 (3,3%) пациентов. Серопозитивный РА был у 67,7% пациентов, АЦЦП-позитивный РА – у 66,4%, 145 пациентов (54,7%) были серопозитивны по обоим маркерам. 217 (81,9%) пациентов с РА получали традиционные иммунодепрессанты

(сDMARDS), 66 (24,9%) пациентов получали биологические препараты (bDMARDS) или ингибиторы JAK – синтетические таргетные препараты (stDMARDS), а 193 пациента (72,8%) применяли системную глюкокортикоидную терапию (ГК) длительностью более 12 месяцев.

На основании анамнеза, данных медицинских карт и дополнительных исследований коморбидная патология была диагностирована у 218 человек (82,2%), в то время как у 188 человек (70,9%) было 2 или более сопутствующих заболеваний внутренних органов и/или обмена веществ. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) были зарегистрированы у 182 (68,7%) человек, при этом ведущим заболеванием была артериальная гипертензия (АГ), подтвержденная у 177 человек (66,8%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 64 (24,2%). Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), выявленные у 128 человек (48,3%), были на втором месте по частоте. Третью позицию заняли хроническая болезнь почек (ХБП) и заболевания мочевыводящих путей, которые были выявлены у 88 человек (33,2%). Анемия встречалась реже: у 79 (29,8%) пациентов наблюдалась железодефицитная анемия или анемия смешанного генеза. Сочетание РА и эндокринных нарушений оказалось относительно редким: сопутствующий сахарный диабет 2 типа (СД2) наблюдался у 29 пациентов (10,9%), узловый зоб и/или аутоиммунный тиреоидит – у 18 (6,79%).

Что касается мультиморбидности, то сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и патологии желудочно-кишечного тракта было наиболее распространенным вариантом, диагностированным у 122 человек (46,0%), ассоциация сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП была выявлена у 67 человек (25,3%), а сочетание заболеваний желудочно-кишечного тракта и анемии – у 51 человека (19,2%). При анализе зависимости уровня и спектра сопутствующей патологии от профиля противоревматической терапии оказалось, что сердечно-сосудистые заболевания и заболевания желудочно-кишечного тракта достоверно чаще встречались у пациентов, получавших длительную терапию ГК. У людей с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и почек применение стандартной базисной терапии в оптимальных дозах было менее распространенным.

Коморбидная патология наблюдалась у 218 пациентов с РА, что составило 82,58%. Спектр сопутствующих заболеваний был представлен сердечно-сосудистой патологией (у 73,48% пациентов), заболеваниями ЖКТ и печени (48,48%), анемией (29,92%), заболеваниями почек и мочевыводящих путей (33,33%), заболеваниями дыхательной системы (17,04%), сахарным диабетом 2 типа (8,33%). Частота применения системных ГК оказалась достаточно высокой – 68,94%, у лиц с коморбидностью кумулятивная доза ГК оказалась достоверно выше (6,89 против 3,16 г; $p<0,01$).

По результатам стандартной рентгенографии суставов и позвоночника, ультразвуковой денситометрии и рентгеновской остеоденситометрии системный остеопороз (ОП) был диагностирован у 58,33% пациентов с РА, при этом у 7,95% в анамнезе имели место остеопоротические переломы. При сопоставлении частоты обнаружения ОП в группах пациентов с наличием коморбидности (218 человек) и без таковой (46 человек) оказалось, что системный ОП достоверно чаще регистрировался у коморбидных пациентов, чем у пациентов без коморбидности (138 человек (63,3%) против 16 чело-

век (34,78%), $\chi^2>4,0$; $p<0,05$). Наряду с этим наблюдалась ассоциация ОП с применением ГК-терапии: у пациентов, получавших ГК в дозе >5 мг в пересчете на преднизолон, ОП регистрировался с частотой 74,73% против 21,95% в группе, не получавшей ГК ($\chi^2>4,0$; $p<0,05$).

При анализе частоты достижения низкой активности РА либо ремиссии под воздействием проводимой на госпитальном этапе терапии были получены следующие результаты. Цели лечения, главным образом в виде низкой активности заболевания, были достигнуты у 121 пациента с РА (51,7%). Эти пациенты были отнесены к категории ответивших на лечение. Не было выявлено существенных различий между теми, кто ответил на лечение, и теми, кто не ответил на лечение, в отношении демографических характеристик и средней продолжительности РА. Вместе с тем нами подтверждена достоверная связь между наличием сопутствующей патологии, с одной стороны, и возрастом пациентов, а также продолжительностью заболевания – с другой стороны.

По результатам статистического анализа подтверждена ассоциация между недостаточным ответом на противоревматическую терапию и наличием коморбидности. Важными факторами, ассоциированными с рефрактерностью к проводимой терапии, оказались такие, как позднее начало рационального лечения с применением традиционных иммунодепрессантов, неадекватная доза метотрексата (МТ) в дебюте РА и применение системных ГК в долгосрочном режиме. Следует подчеркнуть, что у пациентов, получавших ГК, частота регистрации коморбидной патологии и мультиморбидности была значительно выше ($\chi^2>4$; $p<0,05$). Согласно χ^2 -критерию не было выявлено достоверных различий по спектру сопутствующей патологии между ответившими и не ответившими на лечение пациентами с РА. Вместе с тем разница между сравниваемыми группами при наличии мультиморбидности была существенной. У пациентов с тремя и более сопутствующими заболеваниями плохой ответ наблюдался примерно в 3 раза чаще, чем у лиц без коморбидности. При этом динамика индексов активности РА была наименьшей у пациентов с мультиморбидностью. Обращал на себя внимание тот факт, что не получено достоверных различий по частоте применения ГИБП в группах пациентов, достигших и не достигших цели лечения.

Обсуждение

Как следует из представленных результатов собственных исследований и наблюдений, подавляющее большинство пациентов с РА (83%) являются коморбидными. В реальной клинической практике преобладает контингент с развернутой либо поздней стадией РА, с умеренной либо высокой активностью заболевания. Как правило, пациенты недостаточно привержены к традиционной базисной терапии, основным компонентом которой является метотрексат. Зачастую имеет место позднее начало базисной терапии, более половины пациентов не получают целевой дозы метотрексата. Такой режим во многом способствует чрезмерному употреблению противовоспалительных препаратов, включая системные ГК. В большинстве случаев ГК-терапия не ограничивается 6-месячным периодом, а продолжается годами, приводя пациентов к стероидозависимости.

При анализе спектра коморбидной патологии установлено, что сердечно-сосудистые заболевания присутствуют у 69% больных РА, причем у четверти пациентов имеет место ИБС с манифестными клиническими проявлениями. Болезни системы пищеварения, преимущественно пищеварительно-го тракта, регистрируемые у 48% пациентов, вполне могут рассматриваться как следствие чрезмерной противовоспалительной терапии, в т.ч. длительного приема ГК. Признаки нефропатии, патологии мочевыводящих путей и хронической болезни почек, обнаруженные у трети пациентов, также в определенной степени могут быть связаны с НПВП и ГК, которые напрямую влияют на клубочковый и канальцевый аппарат почки, способствуют инфекционным процессам. В свою очередь, наличие ХБП ограничивает интенсивность базисной терапии. Что касается метаболических нарушений, то у 11% больных имел место сахарный диабет 2 типа, манифестации которого, безусловно, способствовала терапия ГК, т.к. у большинства пациентов сахарный диабет развился на фоне лечения с включением ГК.

Особый интерес вызывает остеопороз у пациентов с РА, который зачастую носит комплексный генез, т.к. является следствием, как минимум, двух процессов: активного РА и коморбидной патологии. По нашим данным, остеопороз, подтвержденный у 58% больных с РА, в группе коморбидных пациентов регистрировался почти в 2 раза чаще, чем у лиц без коморбидности. Существенный вклад в снижение МПК вносит и ГК-терапия: в группе пациентов, получавших ГК в дозе 5 мг (в пересчете на преднизолон) и выше, остеопороз регистрировался в 3 раза чаще, чем у пациентов, не получавших ГК. Полученные результаты подтверждают необходимость более активной профилактики остеопороза и переломов у пациентов с РА на долгосрочной ГК-терапии.

Еще один важный практический аспект был в фокусе нашего внимания — это влияние коморбидности и характера проводимой терапии на достижение основной (ремиссия) либо альтернативной (низкая активность) цели лечения РА. Как следует из полученных нами результатов, коморбидность ассоциирована с худшим ответом на рациональную противоревматическую терапию, особенно при наличии трех и более сопутствующих заболеваний. При этом есть прямая связь между присутствием коморбидной патологии и длительным приемом ГК, даже в низких дозах. Следует подчеркнуть, что в группе пациентов, получавших долгосрочную терапию ГК, достижение цели лечения наблюдалось достоверно реже.

Заключение

Все изложенное выше позволяет сделать заключение о том, что РА относится к заболеваниям с высоким уровнем коморбидности. Сопутствующая патология при РА обусловлена не только традиционными факторами риска, но специфическими, болезнь-ассоциированными факторами, а также негативным влиянием противоревматической терапии. ГК остаются важным компонентом фармакотерапии РА, они позволяют быстро устранить активность воспаления, но долгосрочная ГК-терапия даже в низкодозовом режиме, которая в реальной практике имеет место более чем у половины пациентов, неизбежно ведет к ухудшению прогноза в связи с развитием ГК-индуцированной коморбидности и снижением ответа на базисное лечение. При определении оптимальной стратегии ведения пациента с РА необходимо учитывать индивидуальный портрет пациента, сопутствующую патологию, клиническую и иммунологическую активность основного заболевания, правильно взвесить соотношение риск/польза от применения ГК, минимизировать вероятность их применения в долгосрочном режиме, учитывать риск развития стероидозависимости и ГК-индуцированной коморбидности.

Список литературы / References

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Насонова Е.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. Nasonov E.L. M.: GEOTAR-Media, 2020. (In Russ.).
3. Фомичева О.А., Попкова Т.В., Круглый Л.Б. и др. Факторы прогрессирования и развития атеросклероза при ревматоидном артрите. Кардиология. 2021; 61(1): 12–21.
4. Fomicheva O.A., Popkova T.V., Krugly L.B. et al. Factors of progression and development of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Cardiology. 2021; 61(1): 12–21. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2021.1.1331
5. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 685–699.
6. Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D. et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. Ann Rheum Dis. 2022; 81: 925–936.
7. Van Ouwkerk L, Boers M, Emery P. et al. Individual patient data meta-analysis on continued use of glucocorticoids after their initiation as bridging therapy in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2023; 82: 468–475.
8. Xie W, Huang H, Li G. et al. Dynamical trajectory of glucocorticoids tapering and discontinuation in patients with rheumatoid arthritis commencing glucocorticoids with csDMARDs: a realworld data from 2009 to 2020. Ann Rheum Dis. 2021; 80: 997–1003.
9. Ruysen-Witrand A, Brusq C, Masson M. et al. Comparison of two strategies of glucocorticoid withdrawal in patients with rheumatoid arthritis in low disease activity (STAR): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. Ann Rheum Dis Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. DOI: 10.1136/ard-2024-226620
10. Wiebe E, Huser D, Schaumburg D. et al. Optimising both disease control and glucocorticoid dosing is essential for bone protection in patients with rheumatic disease. Ann Rheum Dis. 2022; 81: 1313–1322.
11. Roubille C, Coffy A, Rineval N. et al. ten-year analysis of very low-dose glucocorticoids in early RA (ESPOIR cohort) supports a time-dependent risk of severe outcomes // annrheumdis-2020-eular.3917. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.3917
12. Carvalho P.D. et al. Health professionals perspective on benefits and risks of low dose glucocorticoids in RA – an initiative under the GLORIA project // annrheumdis-2018-eular.6920. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6920
13. Carvalho P.D. et al. Patients perspective on the efficacy and risks of glucocorticoids in RA – an initiative under the GLORIA project // annrheumdis-2018-eular.7047. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7047

Статья поступила / Received 16.04.25

Получена после рецензирования / Revised 18.04.25

Принята к публикации / Accepted 18.04.25

Сведения об авторах

Бабеева Аида Руфатовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии¹. ORCID: 0000-0002-7588-8089

Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии¹. ORCID: 0000-0002-1762-6056

Голоскова Виктория Павловна, клинический ординатор по специальности «терапия»¹. ORCID: 0009-0007-7862-2132

Звоноренко Максим Сергеевич, ассистент кафедры факультетской терапии¹. ORCID: 0000-0002-5335-9151

Солоденкова Карина Сергеевна, доцент кафедры поликлинической терапии². ORCID: 0000-0003-3131-5737

About authors

Babaeva Aida R., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy¹. ORCID: 0000-0002-7588-8089

Kalinina Elena V., PhD Med, associate professor, associate professor at Dept of Faculty Therapy¹. ORCID: 0000-0002-1762-6056

Goloskova Victoria P., clinical resident in the internal diseases speciality¹. ORCID: 0009-0007-7862-2132

Zvonorenko Maksim S., assistant at Dept of Faculty Therapy¹. ORCID: 0000-0002-5335-9151

Solodenkova Karina S., C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Polyclinics Therapy². ORCID: 0000-0003-3131-5737

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

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

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

Для цитирования: Бабеева А.Р., Калинина Е.В., Голоскова В.П., Звоноренко М.С., Солоденкова К.С. Коморбидность при ревматоидном артрите: есть ли связь с глюкокортикоидами? Медицинский алфавит. 2025; (9): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-7-10>

For citation: Babaeva A.R., Kalinina E.V., Goloskova V.P., Zvonorenko M.S., Solodenkova K.S. Comorbidity in rheumatoid arthritis: is there a relation with glucocorticoids? Medical alphabet. 2025; (9): 7–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-7-10>



Эффективность и безопасность терапии упадацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике: результаты 12-месячного наблюдения

М. А. Борисова¹, Е. Н. Кольцова¹, Е. В. Волнухин¹, Е. С. Загвоздкина¹, В. В. Хонинова¹, А. Н. Ковшик¹,
Н. А. Савенкова¹, Л. В. Теплова¹, Е. Н. Александрова¹, А. А. Новиков¹, С. А. Рыженкова¹, Г. В. Лукина^{1,2}

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

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Упадацитиниб (УПА) – пероральный ингибитор янус-киназы, обладающий селективностью к JAK1 по сравнению с JAK2, JAK3 и тирозинкиназой 2. УПА продемонстрировал эффективность при лечении ревматоидного артрита (РА) с приемлемыми профилями безопасности. Мы проанализировали эффективность и безопасность УПА у пациентов с ревматоидным артритом, которые наблюдаются в межкрупном ревматологическом центре ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ».

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты (n=24) с высокой активностью РА (DAS28 5,1±1,1, SDAI 27,5±11,2, CDAI 24,5±9,7) и неадекватным ответом на синтетические БПВП (в основном метотрексат, 71%) и биологические препараты (в основном блокаторы ФНО-α, 24%). Большинство пациентов были среднего возраста (46,8±15,4), позитивными по ревматоидному фактору (88%) и антителам к циклическому цитрулинированному пептиду (84%), с умеренными функциональными нарушениями. УПА назначался внутрь в дозе 15 мг в день. Оценка эффективности терапии проводилась по критериям EULAR/ACR2010 г. и с использованием SDAI, CDAI, DAS28.

Результаты. УПА привел к достоверному (p<0,05) снижению активности РА. Исходно более чем у половины пациентов отмечалась высокая активность РА по SDAI (52%; n=12) и умеренная активность заболевания по CDAI (52%; n=12), DAS28 (58%; n=14). Через 6 мес терапии процент пациентов, достигших низкой активности заболевания по CDAI, составил 42,9% (n=6), через 12 мес – 75% (n=6). Через 12 мес терапии DAS28 составил 2,2 (1,2–3,3), SDAI – 7,6 (3–10,9), CDAI – 7,5 (3–10,5). Клиническое улучшение по критериям EULAR через 3 мес лечения зарегистрировано у 86,7%, через 6 мес – у 76,9%, через 9 мес – у 92,3% и через 12 мес – у 87,5%. Более чем у половины пациентов (53,3%) был достигнут хороший ответ через 3 мес терапии, у 70% – через 6 мес и у 87,5% – через 12 мес. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 14% пациентов, наиболее частыми НЯ были инфекции верхних дыхательных путей. Зарегистрирован один случай инфекции Herpes Zoster.

Заключение. УПА показал значительное улучшение клинического состояния у пациентов, у которых был неадекватный ответ на предыдущую терапию. УПА хорошо переносился. НЯ были зарегистрированы у небольшого числа пациентов и не потребовали госпитализации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: упадацитиниб, ревматоидный артрит, ингибиторы янус-киназ, генно-инженерная биологическая терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор Борисова М. А. оказывает консультативные услуги и/или получает гонорар за чтение лекций от компании ООО «Эббви».

Efficacy and safety of upadacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis in real-world clinical practice: 12-month follow-up results

М. А. Borisova¹, Е. Н. Koltsova¹, Е. В. Volnukhin¹, Е. С. Zagvozdina¹, В. В. Khoninova¹, А. Н. Kovshik¹,
Н. А. Savenkova¹, Л. В. Teplova¹, Е. Н. Alexandrova¹, А. А. Novikov¹, С. А. Ryzhenkova¹, Г. В. Lukina^{1,2}

¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

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

SUMMARY

Background/Purpose. Upadacitinib (UPA) is an oral Janus kinase inhibitor, which has selectivity of JAK1 over JAK2, JAK3, and tyrosine kinase 2. UPA demonstrated efficacy for the treatment of RA, with acceptable safety profiles. We analyzed efficacy and tolerability of UPA in small Russian cohort of patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods. Patients (n=24) with high RA activity (DAS28 5.1±1.1, SDAI 27.5±11.2, CDAI 24.5±9.7) and an inadequate response of synthetic DMARDs (mainly methotrexate, 71%) and biologics (mainly TNF-α blockers, 24%) were included in the study. The majority of patients were middle-aged (46.8±15.4), RF (88%) and ACPA (84%) positive, with moderate functional impairment – 1.6 (1.25–2). UPA were administered per os, 15 mg daily. The evaluation of the effectiveness of the therapy was carried out according to the EULAR/ACR2011 criteria and using SDAI, CDAI.

Results. UPA led to a significant (p<0.05) decrease activity of RA. Initially, more than half of the patients have high activity of the RA by SDAI (52%; n=12), and moderate disease activity by CDAI (52%; n=12), DAS28 (58%; n=14). After 6 months of therapy, the percentage of patients achieving low disease activity by CDAI was 42.9% (n=6), after 12 months was 75% (n=6), respectively. After 12 month of therapy DAS28 was 2.2 (1.2–3.3), SDAI was 7.6 (3–10.9), CDAI was 7.5 (3–10.5). Clinical improvement according to EULAR criteria after 3 months of treatment was registered in 86.7%, after 6 months was 76.9%, after 9 months 92.3% and after 12 months was 87.5%. More than half of patients (53.3%) achieved a good response after 3 months of therapy, 70% – after 6 months and 87.5% – after 12 months. Adverse events (AE) were registered in 14% patients, the most frequent AE were upper respiratory tract infections. One case of Herpes Zoster infection was registered.

Conclusion. UPA has shown significant improvement clinical status in patients who had an inadequate response to previous therapy. UPA was well tolerated. AE were registered in a small number of patients.

KEYWORDS: upadacitinib, rheumatoid arthritis, Janus kinase inhibitors, JAK inhibitors, biologics.

CONFLICT OF INTEREST. Author Borisova M. A. provides consulting services and/or receives fees for lecturing from Ebbvie LLC.

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. Пик заболеваемости ревматоидного артрита приходится на возраст 40–55 лет [2], но достаточно часто заболевание развивается и в более молодом возрасте. Развитие РА приводит к снижению трудоспособности и ухудшению качества жизни пациентов [3]. Поэтому основными целями лечения заболевания является строгий контроль активности РА и достижение ремиссии или низкой активности РА [4–6]. Прогресс в изучении патогенеза РА, расшифровке общих закономерностей иммунных реакций, в установлении важнейшей биологической роли цитокинов, внутриклеточных сигнальных путей обусловил достижения в лечении РА за последние годы. В результате появились препараты с различными механизмами действия, способные эффективно контролировать активность заболевания [7, 8].

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России [9], в лечении РА используются несколько классов препаратов: синтетические базисные противовоспалительные препараты (с-БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические препараты (тс-БПВП). К тс-БПВП относятся ингибиторы янус-киназ, это новое семейство препаратов, которые занимают особое место в лечении РА благодаря своему механизму действия [10–12]. Ингибиторы янус-киназ оказывают селективное действие на внутриклеточную сигнальную систему JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), включающую в себя янус-киназы, белок-трансдуктор и активатор транскрипции [13]. Многие цитокины, в том числе провоспалительные, реализуют свои эффекты посредством активации пути JAK-STAT [14]. При связывании цитокинов с рецепторами I/II типа JAK фосфорилируют и активируют молекулы STAT. Затем STAT димеризуются и мигрируют в ядро, где они регулируют экспрессию целевых генов [15, 16]. Механизм действия ингибиторов янус-киназ значительно отличается от антицитокинового действия некоторых ГИБП, которые специфически блокируют уникальный цитокин на внеклеточном уровне [17].

Существует 4 изоформы JAK – JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназа 2 (TYK2). JAK1 участвует в передаче сигналов воспалительных цитокинов (в том числе интерлейкина (ИЛ)-6 и интерферона (ИФН)- γ , в то время как JAK2 играет ключевую роль в созревании эритроцитов, тромбоцитов и миелоидных клеток, а сигналы JAK3 участвуют в иммунном надзоре и функции лимфоцитов [14, 16, 18]. Взаимодействие с различными комбинациями изоформ JAK приводит к широкому спектру различных биологических эффектов [14]. К основным представителям класса ингибиторов JAK относятся: тофацитиниб (ТОФА), блокирующий JAK1/JAK3; барицитиниб (БАРИ), блокирующий JAK1/JAK2; упадацитиниб (УПА), блокирующий JAK1>JAK2, JAK3 [19]. Ингибиторы янус-киназ успешно применяются для лечения различных

ревматических заболеваний, в том числе РА. Класс-специфическими эффектами ингибиторов янус-киназ являются относительно быстрое наступление противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта препаратов [19]. Применение ингибиторов янус-киназ при РА приводит к уменьшению активности заболевания, замедлению рентгенологического прогрессирования РА, улучшению качества жизни пациентов [20].

УПА, селективный, обратимый, пероральный ингибитор JAK-1, был одобрен в ноябре 2019 г. в Российской Федерации для лечения больных с РА в суточной дозе 15 мг/сут [21]. Пять рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) III фазы SELECT продемонстрировали эффективность и безопасность применения УПА в лечении пациентов с РА, как в комбинации с метотрексатом (МТ), так и в монотерапии [22–26]. В то же время требуется изучение препарата в условиях реальной клинической практики, поскольку применение УПА у разных категорий пациентов, в том числе с тяжелой сопутствующей патологией, неэффективностью предшествовавшей терапии (в т. ч. ингибиторами янус-киназ), позволит расширить представление о терапевтических эффектах УПА и получить дополнительную информацию о безопасности терапии УПА.

Настоящая работа посвящена анализу результатов проспективного наблюдательного 12-месячного исследования небольшой когорты пациентов, получавших УПА в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе межклубного ревматологического центра ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А. С. Логинова ДЗМ». Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет; достоверный диагноз РА высокой или средней степени активности, полностью соответствующий критериям EULAR/ACR 2010 г. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism); информированное согласие, подписанное пациентом; назначение пациенту УПА; недостаточный эффект или развитие нежелательных явлений на фоне предшествующей терапии (сБПВП, ГИБП, тс-БПВП) в течение не менее 6 мес; отрицательный тест на беременность у женщин детородного возраста. Критериями исключения являлись активная бактериальная или вирусная инфекция, носительство вируса гепатита В, рецидивирующий Herpes zoster, онкологические заболевания в течение ближайших 5 лет, демиелинизирующие заболевания, тяжелая органная недостаточность, аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе, беременность и кормление грудью.

Пациентам, включенным в исследование, врачом-ревматологом проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России [9]. Клиническая оценка включала подсчет числа припухших и болезненных суставов, производилась общая оценка состояния

здоровья врачом (ОЗСВ) и пациентом (ОЗСП) по 100 мм визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценка утомляемости и боли по ВАШ пациентом, оценка функционального состояния по индексу HAQ. Лабораторное обследование включало общий клинический, биохимический и иммунологический анализы крови, анализ мочи. Уровни СРБ (верхняя граница нормы 5 мг/л) и РФ (верхняя граница нормы 15 МЕ/мл) определялись методом иммунонефелометрии на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия), АЦЦП (Axis Shield Diagnostics) определялся иммуноферментным методом, Великобритания (верхняя граница нормы – 5 Ед/мл). Оценка клинических и лабораторных показателей проводилась до начала лечения и далее каждые 3 мес наблюдения. До начала терапии и каждые 6 мес пациентам проводились Диаскин-тест и рентгенография органов грудной клетки.

Эффективность терапии по критериям Европейской антиревматической лиги оценивалась 1 раз в 3 мес. До начала терапии и каждые 3 мес определялся процент пациентов с ремиссией, низкой, умеренной и высокой активностью заболевания по следующим индексам: DAS 28-СОЭ и DAS 28-СРБ: <2,6 балла – ремиссия; ≤3,2 балла – низкая активность заболевания; >3,2 и ≤5,1 балла – умеренная активность заболевания; >5,1 балла – высокая активность заболевания; SDAI (Simplified Disease Activity Index) ≤3,3 балла – ремиссия; ≤11 баллов – низкая активность заболевания; >11 и ≤26 баллов – умеренная активность заболевания; >26 баллов – высокая активность заболевания; CDAI (Clinical Disease Activity Index) ≤2,8 балла – ремиссия; ≤10 баллов – низкая активность заболевания; >10 и ≤22 баллов – умеренная активность заболевания; >22 баллов – высокая активность заболевания.

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (δ), медиана, 25-й и 75-й перцентили; для качественных переменных – частота. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа: χ^2 (критерий Пирсона), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более 2 групп). Корреляционные взаимосвязи оценивались при помощи метода Пирсона. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Всего в исследовании приняли участие 24 пациента, наблюдавшиеся ревматологами ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ» в период 2021–2024 гг. Пациенты включались в исследование последовательно.

Результаты

Клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в *таблице*. Большинство пациентов были женщины (92 %) среднего возраста ($46,8 \pm 15,4$),

позитивные по РФ (88 %) и АЦЦП (84 %), с высокой активностью заболевания, преимущественно II рентгенологической стадией и умеренным снижением функциональных способностей. Медиана продолжительности заболевания составила 6 лет. В связи с высокой активностью заболевания 20 % больных до начала лечения УПА принимали глюкокортикоиды (ГК), средняя доза ГК в пересчете на преднизолон составляла $5,8 \pm 2$ мг/сут. Четверть пациентов имели внесуставные проявления РА, в основном ревматоидные узелки. У всех больных отмечалась неэффективность предшествовавшей базисной противовоспалительной терапии (метотрексат [МТ], лефлуномид [ЛЕФ], сульфасалазин [ССЗ], гидроксихлорохин [ГКХ]). Основным базисным препаратом был МТ (71 %), вторым по распространенности – ЛЕФ (30 %). Средняя доза МТ составляла $16,4 \pm 7$ мг/нед $41,7\%$ ($n=10$) пациентов получали комбинацию БПВП, встречались следующие комбинации: ССЗ+ГКХ, ЛЕФ+ГКХ, МТ+ГКХ, МТ+ССЗ, МТ+ЛЕФ. У 24 % пациентов отмечалась неэффективность предшествовавшей терапии ГИБП, в основном ингибиторами-ФНО- α . В анамнезе у двух пациентов регистрировалась неэффективность трех ГИБП. Медиана боли по ВАШ и ОЗСП составляла 50 (40–70) и 60 (50–65), что говорит о значительном влиянии заболевания на состояние пациента.

Таблица
Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с РА, получающих терапию УПА

Показатель	Упадацитиниб (n=24)
Пол: мужчины/женщины, %	8/92
Возраст, годы, М $\pm$ δ	$46,8 \pm 15,4$
Длительность заболевания, Ме (ИР)	6 (3–7)
DAS 28/SDAI/CDAI М $\pm$ δ	$5,1 \pm 1,1$ / $27,5 \pm 11,2$ / $24,5 \pm 9,7$
Внесуставные проявления, n (%)	4 (25%)
HAQ, Ме (ИР)	1,6 (1,25–2)
Терапия БПВП, n (%): Метотрексат	17 (71%)
Терапия БПВП, n (%): Лефлуномид	7 (30%)
Предшествовавшая терапия ГИБП	6 (24%)
Прием ГК, n (%)	5 (20%)
СРБ, мг/л Ме (ИР)	$17,2 (11,5–30)$
РФ, n (%)	22 (88%)
АЦЦП, n (%)	21 (84%)

Начиная с 3 мес терапии лечение УПА приводило к достоверному снижению уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ), количества припухших и болезненных суставов (*рис. 1, 2*).

Наиболее резкое падение уровня острофазовых маркеров, как и числа припухших и болезненных суставов, отмечается к третьему месяцу терапии с тенденцией к снижению к 9 мес лечения. Максимальное улучшение общей ОЗСП регистрировалось к 12 мес лечения, медиана ОЗСП составила 27,5 (5–45), в то время как до лечения

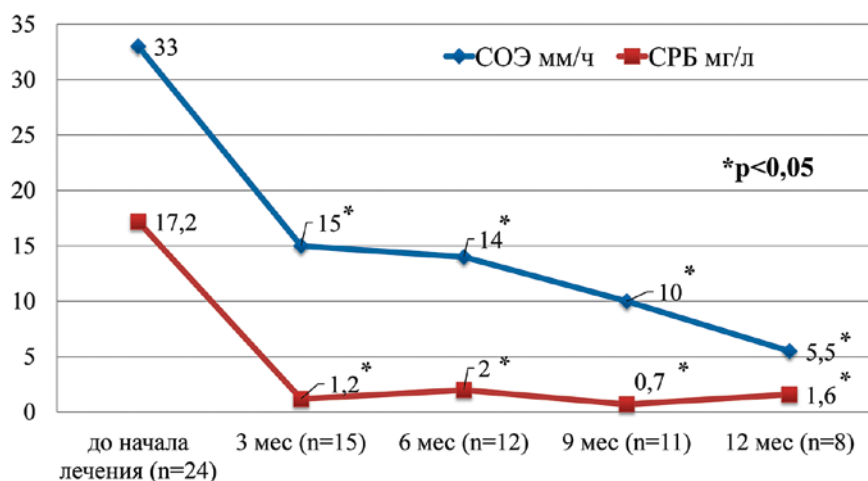


Рисунок 1. Динамика уровней (Ме) СОЭ и СРБ на фоне терапии УПА

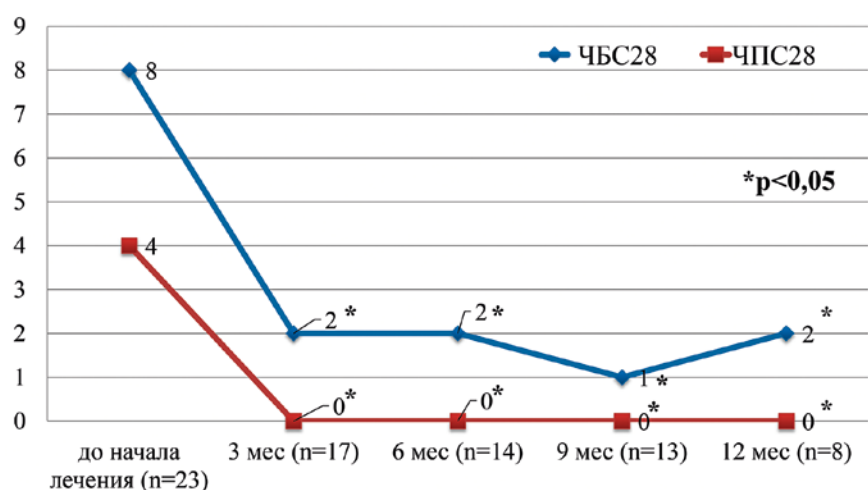


Рисунок 2. Динамика уровней (Ме) ЧБС28 и ЧПС28 на фоне терапии УПА

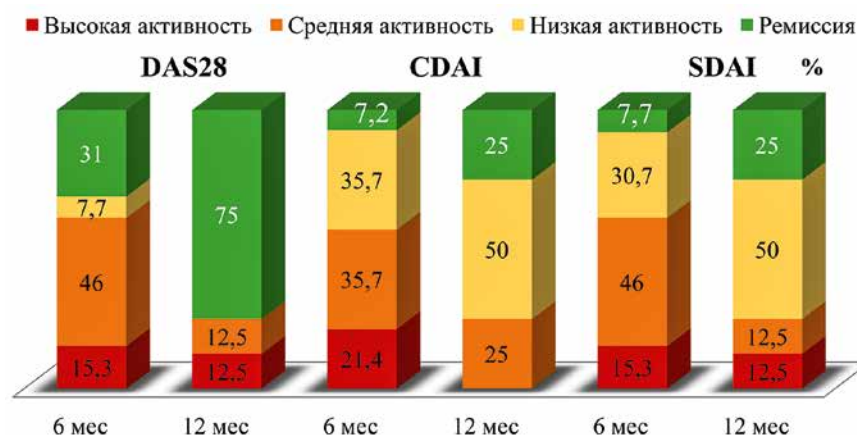


Рисунок 3. Активность РА по индексам DAS28, SDAI, CDAI на фоне терапии УПА

Ме ОЗСП составляла 60 (50–65). Через 12 мес терапии УПА DAS 28 составил 2,2 (1,2–3,3), SDAI – 7,6 (3–10,9), CDAI – 7,5 (3–10,5).

Высокая активность заболевания регистрировалась у большинства пациентов по индексу SDAI – 52 % (n=12), по индексам CDAI – 52,2 % (n=12), DAS28-COЭ – 58 % (n=14) превалировала средняя активность заболевания. Более половины пациентов достигли низкой активности заболевания по индексам CDAI, SDAI после 3 мес терапии, 56,25 % (n=9) и 57,1 (n=8). По индексу DAS 28 процент таких пациентов был несколько меньше 41,2 % (n=7). В то же время наибольший процент ремиссий к 3 мес лечения зарегистрирован

по индексу DAS 28 – 35,3 % (n=6), а по индексам CDAI, SDAI составлял 6,25 % (n=1) и 14,3 % (n=2) соответственно. После 6 мес лечения процент пациентов, достигших низкой активности заболевания по индексам DAS 28, CDAI, SDAI, составлял 38,5 % (n=5), 42,9 % (n=6) и 38,5 % (n=5) соответственно, после 12 мес – 75 % (n=6), 75 % (n=6) и 75 % (n=6) соответственно. Наибольший процент пациентов в ремиссии РА регистрировался по индексу DAS 28 после 12 мес наблюдения и составил 75 % (n=6). Четверть пациентов находились в ремиссии по индексам SDAI и CDAI через 12 мес наблюдения (рис. 3).

Клиническое улучшение по критериям EULAR через 3 мес лечения зарегистрировано у 86,7 % (n=13), через 6 мес – у 76,9 % (n=10), через 9 мес – у 92,3 % (n=12) и через 12 мес – у 87,5 % (n=7). Более чем у половины пациентов (53,3 %) был достигнут хороший ответ через 3 мес терапии, почти у 70 % – через 6 мес и у 87,5 % – через 12 мес (рис. 4).

Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 14 % пациентов, наиболее частыми НЯ были инфекции верхних дыхательных путей. Зарегистрирован один случай инфекции Herpes Zoster.

Обсуждение

Несмотря на то что УПА активно применяется ревматологами по всему миру для лечения РА, данные реальной клинической практики ограничены.

В исследовании «РАКУРС» [21], проведенном на базе ФГБНУ «НИИР им В. А. Насоновой», куда был включен 41 пациент с РА, оценивали первые результаты применения УПА в Российской Федерации, длительность наблюдения составила 12 нед. Терапия УПА приводила к статистически значимому снижению всех индексов активности РА (DAS 28, CDAI, SDAI), уменьшению утренней скованности, снижению ЧБС, ЧПС, ОСЗВ, ОСЗП, СОЭ и СРБ. Наибольший процент пациентов с ремиссией заболевания регистрировался по индексу DAS 28-СРБ – 26,7 % (n=8). Половина пациентов достигла низ-

кой активности заболевания по индексу SDAI (n=15). Полученные результаты в целом согласуются с результатами нашего исследования и говорят о достаточно быстром наступлении терапевтического эффекта УПА. Авторами был проведен анализ влияния УПА на качество жизни (КЖ) и функциональный статус пациентов. 98,5 % больных отметили улучшение КЖ, 33,3 % пациентов отметили выраженное улучшение функционального состояния по индексу HAQ.

В 2021 г. исследователи из США представили постерный доклад на EULAR [27], посвященный анализу применения УПА к 3-му месяцу лечения. В исследование были включены 252 пациента, из которых 38,2 % получали УПА в качестве монотерапии. Особой группой интереса были пациенты с предшествовавшей терапией тофацитинибом (ТОФА). По индексу CDAI после 3 мес 11,9 и 42,5 % пациентов находились в ремиссии и низкой активности соответственно. Среди 113 пациентов, ранее получавших ТОФА, ремиссии и низкой активности по CDAI достигли 14 и 46 % пациентов соответственно.

Bessette L. и соавт. [28] представили результаты 6-месячного наблюдения исследования CLOSE-UP, в котором приняли участие 392 пациента с РА. Ремиссии по индексу DAS28-СРБ достигли 63,5 % (191/301) пациентов к 6-му месяцу наблюдения. Результаты применения УПА во всех субгруппах, в т.ч. монотерапии и у пациентов с предшествовавшей терапией ингибиторами янус-киназ, были сопоставимы. НЯ были зарегистрированы у 50,3 % (197/392), СНЯ – в менее 5 % случаев (19/392), из них 3 смерти. Было зарегистрировано 10 случаев развития инфекции *Herpes zoster*. Публикация результатов 2-летнего наблюдения ожидается в 2025 г.

Сходные результаты получены исследователями из Германии, среди 286 пациентов, получавших УПА в течение 6 мес, 25 % достигли ремиссии, а 75 % – низкой активности по CDAI [29].

Несколько постерных докладов из США было посвящено результатам применения УПА в течение

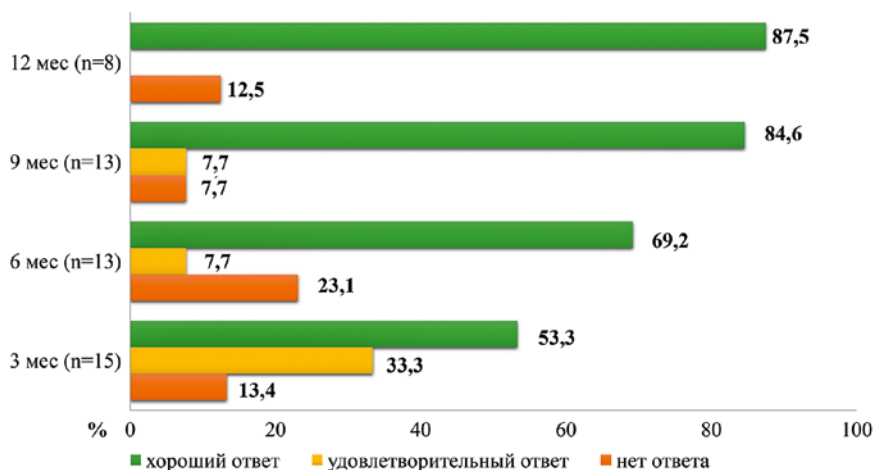


Рисунок 4. Эффективность терапии по критериям EULAR

6 мес, представленным на EULAR 2021. Данные публикации были основаны на данных регистров CORONA (n=300) [30] и OM1 RA registry (n=1892) [31]. Доля пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП или ингибиторов янус-киназ в данных популяциях была значительной (79 и 50 % соответственно). К 6 мес терапии клиническое улучшение по CDAI отмечалось у 38 и 36 % пациентов соответственно. Кроме того, по данным регистра CORONA, у 36–44 % пациентов отмечалось улучшение функционального состояния по индексу HAQ, уменьшение уровня боли и слабости по ВАШ [30].

P. Youssef и соавт. [32] недавно опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором была проведена оценка эффективности УПА (n=2624) по сравнению с другими ингибиторами янус-киназ и ингибиторами ФНО-α, длительность наблюдения составляла 26,6 мес (95 % ДИ 24,4–29,9). 73 % пациентов достигли ремиссии по индексу DAS28-СРБ(3) к 3-му месяцу терапии. Процент пациентов, достигших ремиссии по индексу DAS28-СРБ(3), был достоверно выше по сравнению с пациентами, получавшими и-ФНО-α и другие ингибиторы янус-киназ. Удержание терапии УПА было более длительным по сравнению с другими ингибиторами янус-киназ и и-ФНО-α. Также удержание в группах моно- и комбинированной терапии достоверно не отличалось.

Данное исследование, хотя и не обладает большой статистической мощностью, отражает основные эффекты терапии УПА. Результаты применения УПА в условиях реальной клинической практики крайне важны, так как позволяют расширить представления о терапевтическом потенциале препарата, а также проанализировать его эффективность у пациентов с различным анамнезом предшествовавшей терапии, сопутствующей патологией, функциональным статусом, отследить долгосрочные результаты применения препарата.

Таким образом, результаты РПКИ и результаты реальной клинической практики свидетельствуют о высоком терапевтическом потенциале УПА, заключающемся в достаточно быстром развитии клинического эффекта и хорошем удержании терапии препаратом у пациентов с РА. В то же время необходимо помнить о рисках развития или реактивации герпетической инфекции на фоне терапии данным препаратом. Новых сигналов безопасности не выявлено, и ожидаются более долгосрочные данные с полным последующим наблюдением.

Список литературы / References

- Насонов Е., Насонов Е.А., Авдеева А.С., Дибров Д. А. Ревматоидный артрит как клинко-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. Научно-практическая ревматология. 2023; 61 (3): 276–291. Nasonov E. Nasonov E. A., Avdeeva A. S., Dibrov D. A. Revmatoidnyy artit kak kliniko-immunologicheskij sindrom: fokus na seronegativnyy subtip zabolevaniya. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2023; 61 (3): 276–291. (In Russ.).
- Насонов Е.А., Каратаев Д.Е. Ревматоидный артрит. С 17. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.А. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 448 с.

- Nasonov E.L., Karateev D.E. Revmatoidnyy artrit. S17. V kn.: Rossijskie klinicheskie rekomendacii. Revmatologiya / pod red. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2020. 448 s. (In Russ.).
3. Amirdzanova V.N., Kaigorodova E.Y., Savenkova N.A. Kachestvo zhizni bol'nyh revmatoidnym artritom, poluchayushchih etanercept. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2009; 47 (4): 73–76. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1153>
 4. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 3–15.
 5. Van Vollenhoven R. Treat-to-target in rheumatoid arthritis – are we there yet? Nat Rev Rheumatol. 2019 Jan 30. DOI: 10.1038/s41584-019-0170-5
 6. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. Lancet. 2017; 389 (10086): 2338–48. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 31491-5
 7. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. В кн.: Биологическая терапия в ревматологии / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. 3-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2015. 336 с. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. В кн.: Биологическая терапия в ревматологии. / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. 3-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2015. 336 с. (In Russ.).
 8. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 4–7.
 9. Nasonov E.L., Lila A.M. Revmatoidnyy artrit: dostizheniya i nereshennyye problemy. Terapevticheskij arhiv. 2019; 91 (5): 4–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000259
 10. Ревматоидный артрит [Электронный ресурс] // Рубрикатор клинических рекомендаций / Ассоциация ревматологов России. 2024 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 [дата обращения: 30.01.2025].
 11. Revmatoidnyy artrit [Elektronnyy resurs] // Rubrikator klinicheskikh rekomendacij / Associaciya revmatologov Rossii. 2024 g. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 [data obrashcheniya: 30.01.2025]. (In Russ.).
 12. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Эффективность и безопасность упадацинитоба при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (5): 532–543.
 13. Nasonov E.L., Lila A.M. Effektivnost' i bezopasnost' upadacitiniba pri revmatoidnom artrite. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2020; 58 (5): 532–543. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2020-532-543
 14. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A. et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. Nat Rev Drug Discov. 2017; 16 (12): 843–862. DOI: 10.1038/nrd.2017.201
 15. Nasonov E.L., Lila A.M. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019; 57 (1): 8–16 (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
 16. Новиков П.И., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ в лечении ревматоидного артрита. Клин. фармакол. тер., 2017; 26 (4): 26–32.
 17. Novikov P.I., Moiseev S.V. Ingibitory yanus-kinaz v lechenii revmatoidnogo artrita. Klin. farmakol. ter. 2017; 26 (4): 26–32. (In Russ.).
 18. Tanaka Y. A review of upadacitinib in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2020 Sep; 30 (5): 779–787. DOI: 10.1080/14397595.2020.1782049. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32530345.
 19. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. Drugs. 2017 Apr; 77 (5): 521–546. DOI: 10.1007/s40265-017-0701
 20. Sanmarti R., Corominas H. Upadacitinib for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Comprehensive Review. J. Clin. Med. 2023; 12: 1734. <https://doi.org/10.3390/jcm12051734>
 21. Fragoulis G.E., Brock J., Basu N., McInnes I.B., Siebert S. The role for JAK inhibitors in the treatment of immune-mediated rheumatic and related conditions. J. Allergy Clin. Immunol. 2021; 148: 941–952.
 22. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. Immunol Rev. 2009 Mar; 228 (1): 273–87. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x
 23. Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (2): 131–148.
 24. Nasonov E.L., Korotaeva T.V. Ingibitory Yanus-kinaz pri immunovospalitel'nykh zabolevaniyakh: 10 let klinicheskoy praktiki v revmatologii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2022; 60 (2): 131–148. (In Russ.).
 25. Nash P. Clinical use of Jak 1 inhibitors for rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2021 May 5; 60 (Suppl 2): i31–i38. DOI: 10.1093/rheumatology/keab265
 26. Amirjanova VN, Karateev AE, Pogozheva EY, Baranov AA, Mazurov VI, Samigullina RR, Anoshenkova ON, Lapkina NA, Grineva Tyu, Nasonov EL, Lila AM. The first experience of using Upadacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis in real clinical practice (results of the multicenter project "RACURS"). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2021; 59 (5): 571–577 (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2021-571-577
 27. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018; 391 (10139): 2503–12.
 28. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomised controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (11): 1788–800.
 29. Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018; 391 (10139): 2513–24.
 30. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. Lancet. 2019; 393 (10188): 2303–11.
 31. Van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with moderately-to-severely active rheumatoid arthritis (SELECT-EARLY): a multicenter, multi-country, randomized, double-blind, active comparator-controlled trial. Arthritis Rheumatol. 2020; 72 (10): 1607–20.
 32. Gibofsky A., Dhillon B., Pearson M.E., Tundia N., Song Y., Dunlap K., Wright G. POS0666 treatment effectiveness of upadacitinib at 3 months in US patients with rheumatoid arthritis from the united rheumatology normalized integrated community evidence (NICE[ITM]) real-world data. Ann. Rheum. Dis. 2021; 80: 575–576.
 33. Bessette L, Chan J, Chow A, Lisnevskaja L, Richard N, Fournier PA, Liazoghli D, Girard T, Haaland D. Real-World Effectiveness of Upadacitinib for Treatment of Rheumatoid Arthritis in Canadian Patients: Interim Results from the Prospective Observational CLOSE-UP Study. Rheumatol Ther. 2024 Jun; 11 (3): 563–582. DOI: 10.1007/s40744-024-00651-8
 34. Witte T., Kiltz U., Haas F., Riecher E., Prothmann U., Adolf D., Holland C., Hecht R., Rössler A., Famulla K. et al. Effectiveness of Upadacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis in German Real-World Practice: Interim Results from a Post-Marketing Observational Study [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (Suppl. S10): S78–S81. Available online: <https://acrabstracts.org/abstract/effectiveness-of-upadacitinib-in-patients-with-rheumatoid-arthritis>
 35. Kremer JM, Tundia N, McLean R, et al POS0435 Characteristics and 6-month outcomes among real-world patients with rheumatoid arthritis initiating upadacitinib: analysis from the CORONA registry. Annals of the Rheumatic Diseases 2021; 80: 446.
 36. Bergman M., Tundia N., Bryant A., Topuria I., Brecht T., Dunlap K., Gibofsky A. POS0436 patient characteristics and outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with upadacitinib: The OM1 RA registry. Ann. Rheum. Dis. 2021; 80: 446–447.
 37. Youssef P., Ciciello S., Tahir T. et al. Real-World Persistence and Effectiveness of Upadacitinib versus Other Janus Kinase Inhibitors and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Australian Patients with Rheumatoid Arthritis. Rheumatol Ther. 2025; 12: 173–202. <https://doi.org/10.1007/s40744-024-00736-4>

Статья поступила / Received 14.04.25
Получена после рецензирования / Revised 16.04.25
Принята к публикации / Accepted 18.04.25

Сведения об авторах

Борисова Мария Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник¹.
ORCID: 0000-0002-3674-8518
Кольцова Екатерина Николаевна, к.м.н., зав. отделом ОМО и КЭР².
ORCID: 0000-0002-5202-4878
Волнухин Евгений Владимирович, к.м.н., зав. дневным стационаром межклубным ревматологическим центром¹. ORCID: 0000-0001-6360-4264
Загвоздкина Евгения Сергеевна, к.м.н., ревматолог¹.
ORCID: 0000-0002-2727-2677
Хонинова Валентина Владимировна, ревматолог¹. ORCID: 0009-0003-7907-0721
Ковшик Антон Николаевич, ревматолог¹. ORCID: 0000-0002-6608-5460
Савенкова Надежда Алексеевна, к.м.н., зав. отделением ревматологии¹.
ORCID: 0000-0002-9677-6334
Теплова Людмила Валерьевна, к.м.н., зав. межклубным ревматологическим центром¹. ORCID: 0000-0002-6371-521X
Александрова Елена Николаевна, д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии¹. ORCID: 0000-0003-4074-5907
Новиков Александр Александрович, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии¹. ORCID: 0000-0002-2738-2956
Рыженкова Софья Алексеевна, ординатор¹. ORCID: 0009-0006-5624-6191
Лукина Галина Викторовна, д.м.н., зав. отделом ревматологии¹, ведущий научный сотрудник². ORCID: 0000-0001-7958-5926

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

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Автор для переписки: Борисова Мария Александровна. E-mail: mrs.mbrs@yandex.ru

About authors

Borisova Maria A., PhD Med, senior researcher¹. ORCID: 0000-0002-3674-8518
Koltsova Ekaterina N., PhD Med, Head of organizational and methodological department¹. ORCID: 0000-0002-5202-4878
Volnukhin Evgeniy V., PhD Med, head of Day Hospital¹. ORCID: 0000-0001-6360-4264
Zagvozdina Evgenia S., PhD Med, rheumatologist¹. ORCID: 0000-0002-2727-2677
Khoninova Valentina V., rheumatologist¹. ORCID: 0009-0003-7907-0721
Kovshik Anton N., rheumatologist¹. ORCID: 0000-0002-6608-5460
Savenkova Nadezhda A., PhD Med, head of Rheumatology Dept¹. ORCID: 0000-0002-9677-6334
Teplava Lyudmila V., PhD Med, head of Interdistrict Rheumatology Center¹. ORCID: 0000-0002-6371-521X
Aleksandrova Elena N., DM Sci (habil.), head of Clinical Immunology Laboratory¹. ORCID: 0000-0003-4074-5907
Novikov Alexander A., Dr Bio Sci, leading researcher at Laboratory of Clinical Immunology¹. ORCID: 0000-0002-2738-2956
Ryzenkova Sofya A., resident¹. ORCID: 0009-0006-5624-6191
Lukina Galina V., DM Sci (habil.), head of Dept of Rheumatology¹, leading researcher². ORCID: 0000-0001-7958-5926

¹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

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

Corresponding author: Borisova Maria A. E-mail: mrs.mbrs@yandex.ru

For citation: Borisova M.A., Koltsova E.N., Volnukhin E.V., Zagvozdina E.S., Khoninova V.V., Kovshik A.N., Savenkova N.A., Teplova L.V., Alexandrova E.N., Novikov A.A., Ryzenkova S.A., Lukina G.V. Efficacy and safety of upadacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis in real-world clinical practice: 12-month follow-up results. Medical alphabef. 2025; (9): 11–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-11-16>



Клинические особенности пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция при наличии гиперурикемии (данные пилотного исследования)

М. С. Елисеев, М. Н. Чикина, О. В. Желябина, Я. И. Кузьмина

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

РЕЗЮМЕ

Имеются предположения, что гиперурикемия (ГУ) часто может сопутствовать болезни депонирования пирофосфата кальция (БДПК) и влиять на клинические проявления заболевания.

Цель исследования – определение частоты ГУ и ее клинической значимости у пациентов с БДПК.

Материалы и методы. В исследование было включено 213 пациентов с установленным диагнозом БДПК. Всем пациентам определялся сывороточный уровень мочевой кислоты (МК), после чего больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ГУ (за ГУ принимался уровень $МК \geq 360$ мкмоль/л): пациенты с БДПК и ГУ ($n=75$) и с БДПК и без ГУ ($n=138$). Проведена сравнительная характеристика групп по клиническим проявлениям заболевания, коморбидности, принимаемой терапии, лабораторным показателям крови.

Результаты. По возрасту группы не отличались. ГУ была выявлена у 75 из 213 (35,2%) пациентов. Средний уровень сывороточной МК в группе с БДПК и ГУ составил $444,6 \pm 77,7$ мкмоль/л, в группе с БДПК и без ГУ – $273,2 \pm 53,0$ мкмоль/л. У пациентов с БДПК и ГУ чаще определялась хроническая болезнь почек (18,7% vs 8,7%), повышение паратгормона ($39,0 [29,8; 61,0]$ пмоль/л vs $29,8 [18,4; 41,5]$ пмоль/л). Также при БДПК и ГУ чаще выявлялись артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД) (для всех $p < 0,05$), ожирение ($p < 0,01$). Среди пациентов с БДПК и ГУ было больше лиц с хроническим артритом (60,0% vs 45,0%), и у них чаще вовлекались голеностопные суставы (24,0% vs 13,0%). Медиана сывороточного уровня с-реактивного белка также была выше ($3,8 [1,7; 6,7]$ мг/л vs $2,1 [0,8; 5,9]$ мг/л).

Заключение. Высокая частота ГУ при БДПК (35,2%) и их сочетание друг с другом предопределяют большую вероятность наличия сопутствующих заболеваний и обменных нарушений (ожирение, АГ, ХСН, СД), а также создают условия для развития хронического воспаления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперурикемия, БДПК, фенотипы БДПК, коморбидность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы данной работы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы не получали гонорар за статью.

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных дегенеративных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с состоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей» № 125020501433–4.

Clinical features in calcium pyrophosphate crystal deposition disease patients with hyperuricemia (data from a pilot study)

M. S. Eliseev, M. N. Chikina, O. V. Zhelyabina, Ya. I. Kuzmina

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

SUMMARY

There are suggestions that Hyperuricemia (HU) can often accompany calcium pyrophosphate deposition (CPPD) disease and affect the clinical manifestations of it.

The aim was to determine the frequency of HU and its clinical significance in patients with CPPD.

Materials and Methods. The study included 213 patients with an established diagnosis of CPPD. The serum uric acid (sUA) level was determined in all patients, after which the patients were divided into 2 groups depending on the presence of sUA level (sUA level of ≥ 360 mmol/l was taken as HU): patients with CPPD and HU ($n=75$) and with CPPD and without HU ($n=138$). A comparative characteristic of the groups was carried out according to the clinical manifestations of the disease, comorbidity, therapy taken, and laboratory blood parameters.

Results. The groups did not differ in age. HU was detected in 75 out of 213 patients (35.2%). The average sUA level in the group with CPPD and HU was 444.6 ± 77.7 mmol/l, in the group with CPPD without HU – 273.2 ± 53.0 mmol/l. In patients with CPPD and HU, chronic kidney disease was more frequently detected (18.7% vs 8.7%) and increased parathyroid hormone level ($39.0 [29.8; 61.0]$ pmol/l vs $29.8 [18.4; 41.5]$ pmol/l). Hypertension, chronic heart failure (CHF), diabetes mellitus (DM) (for all $p < 0.05$), and obesity ($p < 0.01$) were also more frequently detected with CPPD and HU. Among the patients with CPPD and HU there were more people with chronic arthritis (60.0% vs 45.0%), and their ankle joints were more often involved (24.0% vs 13.0%). The median serum c-reactive protein level was also higher ($3.8 [1.7; 6.7]$ mg/l vs $2.1 [0.8; 5.9]$ mg/l).

Conclusion. The high frequency of HU in CPPD (35.2%) and their combination with each other determines the high probability of comorbidity and metabolic disorders (obesity, hypertension, CHF, DM), and also creates conditions for the development of chronic inflammation.

KEYWORDS: hyperuricemia, CPPD, phenotypes of CPPD, comorbidity.

CONFLICT OF INTEREST. The authors of this work declare that they have no conflicts of interest.

The authors did not receive any royalties for the article.

The work was carried out within the framework of the fundamental scientific topic "Development of approaches to phenotyping autoinflammatory degenerative rheumatic diseases based on a comparative study of biochemical, immunological and genetic factors associated with the state of bone, cartilage, muscle and adipose tissue" No. 125020501433–4.

Введение

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) относится к группе микрокристаллических артритов и проявляется воспалением и повреждением тканей в местах отложения кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) [1]. Болезнь относится к одному из самых распространенных воспалительных ревматических заболеваний [2]. Частота БДПК прогрессивно нарастает с возрастом: вероятность выявления рентгенологического хондрокальциноза (ХК) коленных суставов, основного признака депонирования кристаллов ПФК, используемого в диагностике заболевания, составляет 3,7% в возрасте 55–59 лет и 17,5% у лиц в возрастном диапазоне от 80 до 84 лет [3].

Клинические проявления БДПК вариабельны, и наличие депозитов кристаллов ПФК может быть как бессимптомным, так и характеризоваться наличием тяжелого хронического полиартрита, однако наиболее типичным проявлением заболевания является острый артрит, во многом напоминающий классический приступ артрита при подагре, что, особенно в первые годы от начала изучения БДПК, закрепило за ней термин «псевдоподагра» [4]. Схожесть некоторых клинических проявлений данных заболеваний – результат идентичного механизма развития воспаления, связанного с опосредованной кристаллами как уратов, так и пирофосфатов, активации NLRP3 инфламасомы с последующим синтезом провоспалительных цитокинов, наиболее важным из которых является интерлейкин (ИЛ)-1 β [5]. Доказано, что активно вмешиваться в иммунные реакции организма может и растворенная мочевая кислота (МК), особенно при ее высокой концентрации в крови (гиперурикемии [ГУ]) [6]. И кроме негативного влияния ГУ на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, функцию почек, рассматривается возможность участия ГУ в прогрессии других ревматических заболеваний, – остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит [7, 8].

Помимо этого, предполагается, что БДПК, ГУ и подагра имеют некоторые общие факторы риска, такие как пожилой и старческий возраст, прием мочегонных препаратов, снижение почечной функции [9]. Также, вероятно, по причине эпитакии весьма высока вероятность одновременного выявления кристаллов моноурата натрия (МУН) и ПФК в синовиальной жидкости (1,82% у пациентов с диагнозом подагры и 9,09% – с диагнозом БДПК) [10]. Крупное исследование, основанное на анализе медицинской помощи при Министерстве по делам ветеранов США, установило положительную ассоциацию между подагрой и БДПК (отношение шансов (ОШ) – 2,82 (95% доверительный интервал [ДИ] 2,69–2,95) [11]. Можно предположить, таким образом, что и ГУ часто может сопутствовать БДПК и, возможно, ассоциироваться с тяжестью и особенностями течения заболевания. Однако подобные исследования до настоящего времени не проводились.

Таким образом, целью данной пилотной работы было установить частоту ГУ у пациентов с БДПК, а также выявить клинические особенности БДПК при сочетании с ГУ.

Материалы и методы исследования

Данная работа (часть одномоментного когортного исследования, направленного на выявление клинических особенностей пациентов с БДПК при сочетании с ГУ) проведена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Критерии включения:

- установленный диагноз БДПК (соответствие критериям D. McCarty (1966 г.)) [12];
- возраст ≥ 18 лет;
- подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- наличие других микрокристаллических артритов (подагры, гидроксиапатитной артропатии) или любого другого ревматического заболевания, протекающего с симптомами артрита;
- наличие онкологических заболеваний на момент начала исследования.

Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов, частота развития приступов артрита в год. Лабораторные исследования включали: клинический анализ крови, определение сыровоточного уровня глюкозы, креатинина, МК, АСТ, АЛТ, С-реактивного белка (СРБ), общего кальция, магния, паратгормона. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI. Клинический фенотип БДПК определялся согласно классификации рабочей группы EULAR 2011 г. [13].

ГУ определялась как сыровоточный уровень МК >360 мкмоль/л. Сравнивалась частота средних значений уровней исследуемых параметров у пациентов с наличием или отсутствием ГУ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных – медиана, 25-й и 75-й перцентили, $M \pm SD$. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна – Уитни, по качественным – χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 213 пациентов с БДПК, средний возраст участников составил $59,5 \pm 12,9$ года. Среди включенных пациентов женщин было 137 (64,3%), мужчин, соответственно, 76 (35,7%). Средний уровень МК в общей выборке составил $335,9 \pm 104,1$ мкмоль/л. ГУ была выявлена у 75 пациентов, что составило 35,2% от общего числа участников. Частота выявления ГУ у мужчин составила

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с БДПК с ГУ и без ГУ

Сравниваемые характеристики	ГУ (n=75)	Без ГУ (n=138)	p
Общая характеристика			
Мужчины/женщины, n (%)	37/38 (49,3/50,7)	39/99 (28,3/71,7)	0,002
Возраст, г., M±SD	61,1±12,1	58,7±13,3	0,2
ИМТ, кг/м², M±SD	30,1±5,7	28,1±5,8	0,01
ИМТ>30 кг/м², n (%)	39 (52,0)	46 (33,3)	0,008
Употребление алкоголя, n (%)	14 (18,6)	15 (10,9)	0,1
Курение, n (%)	10 (13,3)	17 (12,3)	0,8
Сопутствующие заболевания			
ОА, n (%)	45 (60,0)	89 (64,5)	0,5
АГ, n (%)	52 (69,3)	71 (51,4)	0,01
ИБС, n (%)	23 (30,6)	33 (23,9)	0,3
Инфаркт миокарда, n (%)	3 (4,0)	3 (2,1)	0,4
ХСН, n (%)	12 (16,0)	10 (7,2)	0,045
Инсульт, n (%)	3 (4,0)	5 (3,6)	0,9
ХБП, n (%)	14 (18,7)	12 (8,7)	0,03
СД 2, n (%)	17 (22,6)	15 (10,8)	0,02
Тромбоз, n (%)	4 (5,3)	3 (2,1)	0,2
Гиперпаратиреоз, n (%)	10 (13,3)	11 (7,9)	0,2
Принимаемая терапия			
Прием сахароснижающих препаратов, n (%)	12 (16,0)	17 (12,3)	0,5
Прием НПВП, n (%)	66 (88,0)	118 (85,5)	0,6
Прием препаратов кальция, n (%)	22 (29,3)	46 (33,3)	0,5
Прием гипотензивных препаратов, n (%)	54 (72,0)	66 (47,8)	0,0007
Прием салицилатов, n (%)	17 (22,6)	29 (21,0)	0,8
Прием диуретиков, n (%)	20 (26,6)	35 (25,3)	0,8
Лабораторные показатели			
МК, мкмоль/л, M±SD	444,6±77,7	273,2±53,0	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	6,2±1,7	6,0±1,5	0,3
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	5,6±1,3	5,8±1,3	0,4
АЛТ, ед/л, Ме [25; 75 перцентиль]	21,1 [15,5; 29,1]	18,7 [14,0; 25,1]	0,08
АСТ ед/л, Ме [25; 75 перцентиль]	19,8 [17,1; 26,0]	19,9 [16,7; 24,0]	0,9
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	87,4±29,3	70,0±15,8	<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73м², M±SD	78,7±21,0	86,6±18,5	0,005
СКФ <60 мл/мин/1,73м², n (%)	14 (18,7)	12 (8,7)	0,03
Кальций общий, ммоль/л, Ме [25; 75 перцентиль]	2,4 [2,4; 2,5]	2,4 [2,3; 2,5]	0,2
Магний, ммоль/л, Ме [25; 75 перцентиль]	0,9 [0,8; 0,9]	0,9 [0,8; 0,9]	0,9
Паратгормон, пмоль/л [25; 75 перцентиль]	39,0 [29,8; 61,0]	29,8 [18,4; 41,5]	0,004
СОЭ, мм/ч, Ме [25; 75 перцентиль]	10 [5,0; 17,5]	10 [6,0; 15,0]	0,9
СРБ мг/л, Ме [25; 75 перцентиль]	3,8 [1,7; 6,7]	2,1 [0,8; 5,9]	0,09
Фенотипы БДПК			
Хронический артрит, n (%)	45 (60,0)	62 (45,0)	0,035
Острый артрит, n (%)	9 (12,0)	18 (13,0)	0,8
ОА и кристаллами ПФК, n (%)	12 (16,0)	39 (28,3)	0,045
Бессимптомный ХК, n (%)	9 (12,0)	19 (13,7)	0,7
Клиническая характеристика			
ВАШ боли в суставах, мм, M±SD	56,5±13,0	55,2±15,4	0,5
Частота обострений в год, Ме [25; 75 перцентиль]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,1
Артралгии, n (%)	33 (44,0)	71 (51,4)	0,3
Локализация артрита			
Коленные суставы, n (%)	52 (69,3)	85 (61,6)	0,2
Голеностопные суставы, n (%)	18 (24,0)	18 (13,0)	0,04
1 плюснефаланговый сустав, n (%)	6 (8,0)	7 (5,1)	0,4
Плечевые суставы, n (%)	9 (12,0)	17 (12,3)	0,9
Лучезапястные суставы, n (%)	5 (6,6)	17 (12,3)	0,15
Пястнофаланговые суставы, n (%)	3 (4,0)	7 (5,1)	0,7

Примечание. ГУ – гиперурикемия; ИМТ – индекс массы тела; ОА – остеоартрит; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД 2 – сахарный диабет 2 типа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; МК – мочевая кислота; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ПФС – плюснефаланговый сустав.

48,7% (37 из 76 пациентов), у женщин – 27,7% (38 из 137 пациентов) ($p=0,0027$). Среднее значение ИМТ равнялось $28,81 \pm 5,79$ кг/м².

Сравнительная характеристика пациентов в сформированных группах – пациенты БДПК и ГУ ($n=75$) и пациенты БДПК без ГУ ($n=138$) – представлена в *таблице 1*.

По большинству сравниваемых параметров, включая возраст, группы были сопоставимы. Полученные отличия среди пациентов с ГУ касались следующих параметров: пол (среди пациентов без ГУ женщин было почти в 2 раза больше, чем мужчин), ИМТ (в группе с ГУ он был достоверно больше ($30,1 \pm 5,7$ кг/м²), чем в группе без ГУ ($28,1 \pm 5,8$ кг/м²) ($p=0,02$). ИМТ более 30 кг/м² был выявлен в группе с ГУ у 39 пациентов (52%), без ГУ – у 46 пациентов (33,3%), что было статистически значимым ($p=0,008$).

У пациентов с ГУ достоверно чаще выявлялись артериальная гипертензия (АГ) ($p=0,01$), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ($p=0,045$), хроническая болезнь почек (ХБП) ($p=0,03$) и сахарный диабет (СД) ($p=0,02$).

Гипотензивную терапию достоверно чаще получали пациенты с ГУ, чем пациенты без ГУ (72,0% vs 47,8%, $p=0,0007$), тогда как различий в частоте приема диуретиков и других лекарственных препаратов обнаружено не было.

Сывороточный уровень СРБ был больше в группе пациентов с ГУ ($3,8 [1,7; 6,7]$ мг/л vs $2,1 [0,8; 5,9]$ мг/л), но различия не были статистически достоверными ($p=0,09$). Также у пациентов с ГУ в сравнении с пациентами без ГУ были выше значения креатинина ($87,4 \pm 29,3$ мкмоль/л vs $70,0 \pm 15,8$ мкмоль/л, $p<0,0001$) и паратгормона ($39,0 [29,8; 61,0]$ пмоль/л vs $29,8 [18,4; 41,5]$ пмоль/л, $p=0,004$). При этом частота гиперпаратиреоза в группах была сопоставимой.

Хронический артрит встречался статистически чаще в группе с ГУ в сравнении с пациентами из группы без ГУ ($p=0,035$). Общее число пациентов с воспалительными фенотипами (хронический и острый артриты) в группе с ГУ и без ГУ составило 54 (72%) и 80 (58%) человек соответственно.

Таблица 2

Локализация артрита у пациентов БДПК с воспалительными фенотипами с ГУ (n=54) и без ГУ (n=80)

Локализация артрита	ГУ (n=54)	Без ГУ (n=80)	p
Коленные суставы, n (%)	38 (70,3)	54 (67,5)	0,7
Голеностопные суставы, n (%)	17 (31,5)	13 (16,3)	0,04
Плечевые суставы, n (%)	7 (12,9)	11 (13,8)	0,9
Лучезапястные суставы, n (%)	5 (9,3)	14 (17,5)	0,2
Пястнофаланговые суставы, n (%)	2 (3,7)	5 (6,3)	0,5

Сравнительная характеристика по локализации артрита у пациентов с воспалительными фенотипами в группах с ГУ и без ГУ представлена в *таблице 2*.

У пациентов с ГУ достоверно чаще наблюдался артрит голеностопных суставов ($p=0,04$), для других локализаций артрита различий установлено не было.

Обсуждение

Данное пилотное исследование первое целенаправленно нацеленное на установление распространенности и клинической значимости ГУ у пациентов с диагнозом БДПК.

Ранее было установлено, что подагра, которой априори сопутствует ГУ и которая, по сути, является ее исходом, – одно из ассоциированных с БДПК заболеваний. По данным С. Kleiber Balderrama и соавт., где в большой выборке из 25 157 пациентов с БДПК изучались ее возможные ассоциации, подагра была второй по силе после гиперпаратиреоза [11]. При этом есть вероятность обнаружить в синовиальной жидкости как кристаллы ПФК, так и ураты у пациентов без анамнеза подагры (12 из 17 случаев сочетанного выявления указанных кристаллов в синовиальной жидкости, по данным Y. B. Jaccard и соавт.) [14]. Однако, по данным F. Oliviero и соавт. [15], кристаллы ПФК обнаруживались при подагре всего в 0,66 % случаев, что было много реже, чем при других ревматических заболеваниях. Столь же редко (0,80 % случаев) кристаллы МУН обнаруживались у пациентов с острым артритом при БДПК. Таким образом, учитывая, что кристаллы МУН в синовиальной жидкости могут обнаруживаться и при бессимптомной ГУ со схожей частотой (по данным, у 1 из 19 пациентов с бессимптомной ГУ и в 2 случаях из 9 при бессимптомной ГУ и сниженной функцией почек [14]), гипотеза эпитакии как основной причины сочетания БДПК и подагры, как минимум, не бесспорна. И хотя частота ГУ при БДПК до настоящего времени не изучалась, именно это может быть причиной ассоциации подагры и БДПК. По нашим данным, ГУ присутствовала у 35,2 % пациентов с БДПК при выборе в качестве критерия ГУ (уровень >360 мкмоль/л) независимо от половой принадлежности. Однако даже если установить в качестве порогового уровня ГУ у мужчин уровень МК сыворотки >420 мкмоль/л, то и в этом случае наличие ГУ составит у мужчин 26,3 % (20 из 76 пациентов) и 27,2 % в полной выборке. Это превышает популяционную частоту ГУ в Российской Федерации как в целом, так и в отдельных возрастных группах [16].

Среди возможных причин, которые могут быть рассмотрены в этой связи, – возраст, так как нарастание частоты выявления как ХК, так и подагры ГУ прямо с ним коррелирует [17, 18], а среди обследованных нами больных с БДПК большинство были пожилого или старческого возраста.

При ГУ ожидаемо чаще обнаруживались АГ, ХСН, СД 2, а также ожирение, что полностью соответствует современной концепции о взаимосвязи высокого уровня МК с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе по результатам

менделевской рандомизации [19]. Интересно, что хотя, по данным А. Abhishek и соавт. [20], ИМТ во втором ($26,51–30,82$ мг/кг²) и третьем ($\geq 30,83$ мг/кг²) тертиле в сравнении с первым (ИМТ $\leq 26,50$ мг/кг²) был обратно связан с ХК, в нашей популяции пациентов с БДПК, как и в данной работе, средние значения ИМТ были близки к пороговому значению для ожирения ($28,81 \pm 5,79$ мг/кг² в нашей работе и $29,37 \pm 5,35$ мг/кг² в работе А. Abhishek и соавт. соответственно). То есть, с одной стороны, при ожирении и избыточной массе тела обнаружить ХК сложнее, но с другой – у большей части пациентов с БДПК ИМТ выше нормативных значений (>25 мг/кг²).

Другим важным результатом нашей работы был установленный факт отсутствия различий в частоте приема пациентами БДПК с и без ГУ мочегонных препаратов, которые способствуют как развитию ГУ [21], так и, по некоторым данным, ХК [22, 23]. Предполагаемый механизм влияния диуретиков на образование кристаллов ПФК – свойственная их длительному приему гипомagneмия [23], однако в некоторых крупных исследованиях, как и в нашем случае, ассоциаций между ХК и мочегонными препаратами выявлено не было [11].

Более закономерными представляются выявленные у наших пациентов различия в средних уровнях сывороточного креатинина, СКФ и частота клинически значимой ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73м²), свидетельствующие о худшей функции почек при наличии ГУ. Факт указанной связи давно известен, и ГУ может быть причиной развития и прогрессии ХБП [24], наличие которой, в свою очередь, вероятно, фактор риска развития БДПК [11].

Еще одним показателем, средние значения которого в группах были отличны, был сывороточный уровень паратгормона (при ГУ он был достоверно выше). Можно предположить неслучайность этих результатов. Так, установлено, что у пациентов с подагрой значительно более высокие концентрации паратиреоидного гормона, чем у пациентов без подагры [25], а гиперпаратиреоз, в свою очередь, – один из самых мощных факторов, потенцирующих образование кристаллов ПФК и развитие БДПК [11]. И хотя, по нашим данным, достоверных различий в частоте выявления гиперпаратиреоза в группах выявлено не было (при ГУ гиперпаратиреоз выявлялся в 13,3 % случаев, в отсутствие оной – 7,9 % [$p=0,02$]), это можно объяснить небольшим объемом выборки.

Особенностью пациентов с БДПК при сочетании с ГУ было также более частое наличие хронического артрита, больший уровень МК в сыворотке крови, а также более

частое поражение голеностопных суставов. Если исходить из концепции участия МК в иммунных реакциях, в частности, в формировании стойкого системного воспаления (при ГУ уровни в крови СРБ, лейкоцитов, ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-18 и многих других провоспалительных белков выше, чем при нормальном уровне МК), то следует полагать, что в условиях ГУ интенсивность иммунного ответа при микрокристаллическом воспалении будет также большей, особенно учитывая идентичность механизмов развития воспаления при депонировании кристаллов ПФК, уратов и растворенной МК [5].

В заключение можно предположить, что наличие предпосылок к сочетанию ГУ и БДПК (возраст, прием диуретиков, высокий уровень паратиреоидного гормона, наличие ХБП) предопределяет как высокую частоту ГУ при данной патологии, так и большую вероятность наличия сопутствующих заболеваний и обменных нарушений (ожирение, АГ, ХСН, СД2), а также создает предпосылки для хронизации и генерализации воспалительного процесса, обусловленного депонированием кристаллов ПФК.

Список литературы / References

- Rosenthal A.K., Ryan L.M. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *N Engl J Med.* 2016; 374 (26): 2575–2584. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1511117>
- Salaffi F., De Angelis R., Grassi W. MArche Pain Prevalence; INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23 (6): 819 <https://doi.org/10.1056/NEJMra151117828>.
- Neame R.L., Carr A.J., Muir K., Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (6): 513–518. <https://doi.org/10.1136/ard.62.6.513>
- McCarty D.J. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: nomenclature and diagnostic criteria. *Ann Intern Med.* 1977 Aug; 87 (2): 241–2. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-87-2-240>
- Liu-Bryan R., Lioté F. Monosodium urate and calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystals, inflammation, and cellular signaling. *Joint Bone Spine.* 2005; 72 (4): 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.12.010>
- Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (8): 32–40. Eliseev M.S., Eliseeva M.E. Modern aspects of pathogenesis and correction of hyperuricemia, as well as associated conditions. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019; 15 (8): 32–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40>
- Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И. и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23 (1): 3737. Drapkina O.M., Mazurov V.I., Martynov A.I. et al. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2024; 23 (1): 3737. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3737>
- Chandratte P., Sabido-Sauri R., Zhao S.S., Abhishek A. Gout, Hyperuricemia and Psoriatic Arthritis: An Evolving Conundrum. *Curr Rheumatol Rep.* 2025; 27 (1): 22. <https://doi.org/10.1007/s11926-025-01187-8>
- Parperis K., Constantinou A. Calcium Pyrophosphate Crystal Deposition: Insights to Risks Factors and Associated Conditions. *Curr Rheumatol Rep.* 2024; 26 (11): 375–382. <https://doi.org/10.1007/s11926-024-01158-5>

Сведения об авторах

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н., зав. лабораторией микрокристаллических артритов. ORCID: 0000-0003-1191-5831
Чикина Мария Николаевна, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов. ORCID: 0000-0002-8777-7597
Желябина Ольга Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов. ORCID: 0000-0002-5394-7869
Кузьмина Янина Игоревна, младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов. ORCID: 0009-0006-6138-9736

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Автор для переписки: Елисеев Максим Сергеевич. E-mail: elicmax@rambler.ru

Для цитирования: Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В., Кузьмина Я.И. Клинические особенности пациентов с болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция при наличии гиперурикемии (данные пилотного исследования). Медицинский алфавит. 2025; (9): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-18-22>

- Zamudio-Cuevas Y., Martínez-Nava G.A., Martínez-Flores K. et al. Synovial fluid analysis for the enhanced clinical diagnosis of crystal arthropathies in a tertiary care institution. *Clin Rheumatol.* 2021; 40 (8): 3239–3246. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05610-0>
- Kleiber Balderrama C., Rosenthal A.K., Lans D. et al. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease and Associated Medical Comorbidities: A National Cross-Sectional Study of US Veterans. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69 (9): 1400–1406. <https://doi.org/10.1002/acr.23160>
- McCarty D. «Pseudogout» In: *Arthritis and Allied conditions: a textbook of rheumatology.* Ed. Joseph Lee Hollander, M.D. – 7th ed. – Philadelphia: Lea & Febiger. 1966: 947–964.
- Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (4): 563–570. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139105>
- Jaccard Y.B., Gerster J.C., Calame L. Mixed monosodium urate and calcium pyrophosphate crystal-induced arthropathy. A review of seventeen cases. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996; 63 (5): 331–335.
- Oliverio F., Scanu A., Galozzi P. et al. Prevalence of calcium pyrophosphate and monosodium urate crystals in synovial fluid of patients with previously diagnosed joint diseases. *Joint Bone Spine.* 2013; 80 (3): 287–290. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.08.006>
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 153–159. Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V. et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ration Pharmacother Cardiol.* 2014; 10 (1): 153–159. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159>
- Cipolletta E., Francioso F., Smerilli G. et al. Ultrasound reveals a high prevalence of CPPD in consecutive patients with knee pain. *Clin Rheumatol.* 2024; 43 (1): 435–441. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06805-3>
- Dehlin M., Jacobsson L., Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16 (7): 380–390. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>
- Han Y., Yao M., Zhao H. et al. Exploration of the Interrelationship Between Serum Uric Acid, Gout, and Cardiac, Renal, and Metabolic Conditions in Middle Aged and Older People. *J Am Heart Assoc.* 2025; 14 (7): e038723. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.038723>
- Abhishek A., Doherty S., Maciewicz R. et al. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73 (11): 1997–2002. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203400>
- Reyes A.J. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003; 17 (5–6): 397–414. <https://doi.org/10.1023/b:card.0000015855.02485.e3>
- Neame R.L., Carr A.J., Muir K., Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62 (6): 513–518. <https://doi.org/10.1136/ard.62.6.513>
- Rho Y.H., Zhu Y., Zhang Y. et al. Risk factors for pseudogout in the general population. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51 (11): 2070–2074. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes204>
- Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. Современная ревматология. 2018; 12 (1): 60–65. Eliseev M.S. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2018; 12 (1): 60–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-1-60-65>
- Mohammed E., Browne L.D., Kumar A.U.A. et al. Prevalence and treatment of gout among patients with chronic kidney disease in the Irish health system: A national study. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0210487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210487>

Вклад авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Authors' contributions. All authors participated in the conception of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Статья поступила / Received 04.04.25
 Получена после рецензирования / Revised 08.04.25
 Принята к публикации / Accepted 10.04.25

About authors

Eliseev Maxim S., PhD Med, head of Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0000-0003-1191-5831
Chikina Maria N., PhD Med, junior researcher at Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0000-0002-8777-7597
Zhelyabina Olga V., junior researcher at Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0000-0002-5394-7869
Kuzmina Yanina I., junior researcher at Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0009-0006-6138-9736

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

Corresponding author: Eliseev Maxim S. E-mail: elicmax@rambler.ru

For citation: Eliseev M.S., Chikina M.N., Zhelyabina O.V., Kuzmina Ya.I. Clinical features in calcium pyrophosphate crystal deposition disease patients with hyperuricemia (data from a pilot study). *Medical alphabet.* 2025; (9): 18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-18-22>



Частота и факторы риска низкой минеральной плотности костной ткани у пациентов с системной склеродермией

А. О. Сорокина, О. В. Добровольская, Н. В. Торопцова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить частоту встречаемости низкой минеральной плотности кости (МПК) у пациентов с системной склеродермией (ССД) и определить факторы, влияющие на состояние МПК.

Материалы и методы. В исследование были включены 210 пациентов с ССД (медиана возраста 52,0 [41,3; 62,1] года): 165 (78,6%) женщин и 45 (21,4%) мужчин. МПК оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). У женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет ОП диагностировали при значении T-критерия в любой области измерения < –2,5 СО, а у фертильных женщин и мужчин моложе 50 лет сниженная МПК выявлялась при значении Z-критерия < –2,0 СО. Для выявления факторов, связанных с ОП/сниженной МПК, была проведена логистическая регрессия.

Результаты и обсуждение. ОП/низкая МПК были выявлены у 63 (30,0%) человек. Многофакторный логистический анализ показал взаимосвязь между ОП/низкой МПК и возрастом (отношение шансов (ОШ) 1,03; [95% доверительный интервал (ДИ) 1,01; 1,07]; $p < 0,05$), индексом массы тела (ИМТ) ≤ 24 кг/м² (ОШ 3,81; [95% ДИ 1,76; 8,07]; $p < 0,001$), акроостеоллизом дистальных фаланг кистей (ОШ 4,56; [95% ДИ 1,29; 16,17]; $p < 0,05$), длительностью приема глюкокортикоидов (ГК) (ОШ 1,07; [95% ДИ 1,01; 1,14]; $p < 0,05$), позитивностью по антителам (АТ) к топоизомеразе I (АТ к Scl 70+) (ОШ 2,07; [95% ДИ 1,06; 4,16]; $p < 0,05$).

Выводы. ОП/низкая МПК диагностированы у 30,0% обследованных пациентов с ССД. Возраст, ИМТ ≤ 24 кг/м², акроостеоллиз дистальных фаланг кистей, длительность приема ГК и позитивность по АТ к Scl 70+ являлись факторами, негативно влияющими на состояние МПК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопения, остеопороз, системная склеродермия, минеральная плотность кости, факторы риска.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за статью.

Исследование проводилось в рамках научной темы № ПК 125020501433–4 и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой».

The frequency and risk factors of low bone mineral density in patients with systemic sclerosis

A. O. Sorokina, O. V. Dobrovolskaya, N. V. Toroptsova

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

SUMMARY

Objective. To study the frequency of low bone mineral density (BMD) and BMD-related factors in patients with systemic sclerosis (SSc).

Material and Methods. 210 patients with SSc (median age 52.0 [41.3; 62.1] years) were included: 165 (78.6%) women and 45 (21.4%) men. BMD was measured by DXA. In postmenopausal women and men ≥ 50 years OP was diagnosed with T-score at any region < –2.5 SD. In fertile women and men under 50 years of age low BMD was detected with – Z-score < –2.0 SD. To identify the factors associated with low BMD, a logistic regression analysis was performed.

Results. Low BMD was detected in 63 (30.0%) persons. Multivariate analysis showed association between low BMD and age (OR 1.03; [95% CI 1.01; 1.07]; $p < 0.05$), body mass index (BMI) ≤ 24 kg/m² (OR 3.81; [95% CI 1.76; 8.07]; $p < 0.001$), acroosteolysis (AO) of distal phalanges (OR 4.56; [95% CI 1.29; 16.17]; $p < 0.05$), duration of glucocorticoids (GCs) taking (OR 1.07; [95% CI 1.01; 1.14]; $p < 0.05$) and anti-topoisomerase I positivity (OR 2.07; [95% CI 1.06; 4.16]; $p < 0.05$).

Conclusion. Low BMD was detected in 63 (30.0%) persons. Age, BMI ≤ 24 kg/m², AO of distal phalanges, duration of GCs taking and anti-topoisomerase I positivity increased the risk of OP/low BMD in patients with SSc.

KEYWORDS: osteopenia, osteoporosis, systemic sclerosis, bone mineral density, risk factors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding. The study had no sponsorship support. The authors did not receive an honorarium for the article.

The study was conducted within the framework of scientific topic No. PK 125020501433–4 and was approved by the local ethics committee of the V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

Остеопороз (ОП) – это заболевание скелета, для которого характерно уменьшение прочности кости вследствие снижения ее минеральной плотности и нарушения качества, ведущее к повышению риска переломов [1]. ОП – глобальная проблема в связи с тем, что его частота увеличивается с возрастом, он связан с повышением смертности и расходов на медицинское обслуживание [2].

Системная склеродермия (ССД) – редкое ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим фиброзом кожи, васкулопатией и поражением внутренних

органов [3]. Правильное функционирование тканей и органов непрерывно связано с нормальной работой микрососудистого русла, в связи с этим было высказано предположение, что разрежение капилляров может предшествовать клиническим скелетно-мышечным осложнениям ССД, одним из которых является ОП [4].

В течение последних лет появились немногочисленные работы по изучению состояния минеральной плотности костной ткани (МПК) у больных с ССД, частоты и факторов риска ОП при данной нозологии. В опубликованных иссле-

дованиях частота ОП и остеопении (ОПе) у пациентов с ССД варьировала в широких пределах, например, для ОП – от 3 до 71,0%, а для ОПе – от 22,6 до 80% [5–7, 8–17]. Различия в данных по частоте ОП и ОПе можно объяснить тем, что в этих работах было разное количество выборок больных, пациенты отличались по этнической принадлежности, возрасту, а также по клиническим проявлениям ССД.

Высокая частота ОП среди пациентов с ССД вызвала интерес исследователей к изучению возможных предикторов, влияющих на его развитие. Однако однозначного мнения о факторах, ассоциированных с ОП у больных ССД, в настоящее время нет. Так, в отдельных работах оценивался возраст как фактор риска ОП у этого контингента пациентов, однако не все работы подтвердили его взаимосвязь с низкой МПК [10, 20].

Такие же неоднозначные данные получены о взаимосвязи женского пола и ОП у пациентов с ССД. Так, в работе Chuealee W. и соавт. частота ОП среди женщин с ССД была значимо больше, чем среди мужчин [13], в то же время другие авторы не продемонстрировали взаимосвязи между величиной МПК и женским полом [17–19].

Таблица 1
Характеристика пациентов с ССД

Параметр	n=210
Возраст, Ме [Q25; Q75], лет	52,0 [41,3; 62,1]
ИМТ, Ме [Q25; Q75], кг/м ²	23,7 [20,4; 27,1]
Женщины/мужчины, n (%)	165 (78,6)/45 (21,4)
Суточное потребление кальция с продуктами питания, Ме [Q25; Q75], мг	656,4 [511,3; 863,6]
Предшествующий перелом, n (%)	42 (20,0)
Перелом бедра у родителей, n (%)	16 (7,6)
Падения в течение года, n (%)	45 (21,4)
Курение на момент осмотра, n (%)	22 (10,5)
Форма заболевания: лимитированная, n (%); диффузная, n (%)	130 (61,9); 80 (38,1)
Длительность ССД, Ме [Q25; Q75], лет	6,3 [2,9; 11,5]
Балл кожного счета по Родану, Ме [Q25; Q75]	4,5 [2,0; 8,7]
Прием ГК ≥ 3 мес, n (%)	164 (78,1)
Длительность приема ГК, Ме [Q25; Q75], лет	3,9 [2,1; 7,8]
Доза ГК, Ме [Q25; Q75], мг/сут	6,9 [4,6; 9,8]
Кумулятивная доза ГК, Ме [Q25; Q75], г	11,3 [4,9; 28,6]
Прием иммуносупрессивной терапии на момент осмотра, n (%)	112 (53,3)
Терапия ГИБП на момент осмотра, n (%)	60 (28,6)
Прием ИПП, n (%)	172 (81,9)
Длительность приема ИПП, Ме [Q25; Q75], мес	37,1 [11,9; 71,7]
Дигитальные язвы, n (%)	49 (23,3)
Кальцинаты, n (%)	16 (7,6)
Контрактуры пальцев кистей, n (%)	52 (24,8)
Остеолиз ногтевых фаланг, n (%)	17 (8,1)
Гипотония пищевода, n (%)	172 (81,9)
ИПЛ, n (%)	140 (66,7)
Сниженная ФЖЕЛ, n (%)	33 (15,7)
Сниженная ДСЛ, n (%)	121 (57,6)
ЛАГ, n (%)	25 (11,9)
Перикардит, n (%)	42 (20,0)
Признаки активности заболевания по капилляроскопии ногтевого ложа, n (%)	(15,7)

Примечание. ГИБП – генно-инженерные базисные препараты; ИПП – ингибиторы протонной помпы; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Результаты изучения связи индекса массы тела (ИМТ) с МПК также противоречивы [6, 24]. В настоящее время ни в одной работе не установлена связь между курением и ОП у больных ССД [18, 19].

Кроме традиционных факторов, оказывающих влияние на МПК, существуют специфичные для ССД факторы, которые могут увеличить риск развития ОП, а именно поражение желудочно-кишечного тракта с развитием нарушения всасывания, ранняя менопауза, связанная с приемом циклофосфида, и нарушение метаболизма витамина D в коже, почках и желудочно-кишечном тракте [21]. Также некоторые авторы изучали взаимосвязь между поражением кожи, интерстициальным поражением легких (ИПЛ), приемом глюкокортикоидов (ГК), присутствием специфичных аутоантител, хроническим воспалением и ОП у больных ССД. Результаты этих работ также противоречивы. Так, Midol C. и соавт. показали взаимосвязь между диффузным подтипом заболевания и наличием ОП [19], в то же время в метаанализе 5 исследований Tu X. и соавт. не подтвердили ассоциацию ОП с формой ССД [17]. В исследовании Taylan A. и соавт. была выявлена ассоциация между ИПЛ и величиной МПК [22], что сопоставимо с результатами Midol C. и соавт. [19], но в то же время другие авторы не продемонстрировали аналогичные результаты [6, 11, 13].

Ассоциация между величиной МПК и хроническим воспалением была выявлена только в одной работе, в которой установлено, что уровни С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ) среди пациентов с ОП были значимо выше, чем среди больных без ОП [19]. В других работах не было получено идентичных результатов [6, 13]. Результаты исследований, в которых оценивали связь наличия специфичных аутоантител с величиной МПК, неоднозначны. Так, была установлена взаимосвязь антицентромерных антител (АЦА) с величиной МПК [9, 19]. В то же время в других работах не было выявлено различий в частоте наличия АЦА среди пациентов с ОП и без ОП [11, 13]. Кроме того, исследования по изучению взаимосвязи между величиной МПК и антителами к топоизомеразе I (АТ к Scl 70+) также показали спорные результаты, как ее наличие [19, 20], так и отсутствие ассоциации между ними [11, 13].

Таким образом, в настоящее время, по данным литературных источников, частота ОП/низкой МПК широко варьирует и нет единого мнения о факторах, влияющих на развитие ОП у пациентов с ССД.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости низкой МПК у пациентов с ССД и определить факторы, влияющие на состояние МПК.

Материалы и методы

В исследование были включены 210 больных ССД согласно критериям ACR/EULAR2013: 115 (54,8%) женщин в постменопаузе, 50 (23,8%) фертильных женщин, 30 (14,3%) мужчин старше 50 лет и 15 (7,2%) мужчин моложе 50 лет. Медиана возраста больных составила 52 года. ГК более трех месяцев принимали 78,1% пациентов, медиана кумулятивной дозы ГК составила 11,3 г, а длительности приема ГК – 3,9 года. Характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Для опроса пациентов была разработана специальная анкета, которая включала социально-демографические данные, гинекологический анамнез, данные по падениям и переломам, семейный анамнез остеопороза и переломов, сопутствующие заболевания, лекарственную терапию, оценивалось суточное потребление кальция с продуктами питания. Всем пациентам было проведено физикальное и антропометрическое обследование (измерение роста и веса, расчет ИМТ).

Инструментальные исследования включали капилляроскопию ногтевого ложа, спирометрию, компьютерную томографию легких, электрокардиограмму, эхокардиографию, гастроскопию, двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию (dual X-ray absorptiometry, DXA) поясничного отдела позвоночника (L_1-L_4), шейки бедра (ШБ) и проксимального отдела бедра в целом (ПОБ). МПК оценивали у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет по величине Т-критерия, а у фертильных женщин и мужчин моложе 50 лет – по Z-критерию. ОП диагностировался при значении Т-критерия $\leq -2,5$ стандартных отклонений (СО), ОПе – при Т-критерии от -1 до $-2,5$ СО. У фертильных женщин и мужчин моложе 50 лет низкая МПК выявлялась при величине Z-критерия $\leq -2,0$ СО.

Лабораторное обследование включало: оценку СОЭ, СРБ, определение наличия АЦА, АТ к Scl 70+, уровня креатинина, фосфора, общего кальция, щелочной фосфатазы, рассчитывался клиренс креатинина (КК) по формуле Кокрофта-Голта. Уровень 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) в сыворотке крови определялся методом иммунохемилюминесценции на анализаторе Cobas E411 с использованием набора реагентов Elecsys Vitamin D total, Roche.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica for Windows версия 10.0 (StatSoft Inc., USA). Все количественные данные были проанализированы на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. При проверке распределения большинство количественных признаков не соответствовали законам нормального распределения, все данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения между группами количественных показателей применяли тест Манна – Уитни. Оценка различий качественных признаков проводили с использованием метода χ^2 или Фишера. Для поиска факторов, ассоциированных с низкой МПК, были проведены корреляционный анализ по Спирмену, однофакторная и многофакторная логистическая регрессия. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

По результатам денситометрического обследования сниженная МПК диагностирована у 123 (58,6%) человек, среди них было 77 (59,2%) пациентов с лимитированной формой заболевания, а с диффузной – 46 (57,5%) больных ($p > 0,05$).

Среди женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше низкая МПК была выявлена у 113 (77,9%) человек, из них ОП – у 53 (36,5%), а ОПе – у 60 (41,4%). Нормальная МПК диагностировалась только у 32 (22,1%) человек. Среди фертильных женщин и мужчин моложе 50 лет низкая МПК встречалась у 10 (15,4%) больных.

ОП/низкая МПК была выявлена всего у 63 (30,0%) пациентов, при этом значимо чаще среди лиц с диффузным подтипом ССД (33 [41,3%]) по сравнению с больными с лимитированной формой (30 [23,1%]), $p < 0,05$.

Для выявления возможных факторов, влияющих на МПК, на первом этапе был проведен корреляционный анализ между величиной МПК исследуемых областей измерения и традиционными факторами риска ОП, а также с различными клинико-лабораторными параметрами ССД (табл. 2). В результате проведенного анализа были выявлены негативные ассоциации между МПК во всех исследуемых областях с возрастом, ИМТ ≤ 24 кг/м², переломами в анамнезе, длительностью заболевания > 5 лет, наличием акроостеолита дистальных фаланг кистей, кумулятивной дозой ГК, длительностью приема ГК и ИПП и уровнем СОЭ, а позитивная – с КК по Кокрофту-Голту. МПК в ШБ и ПОБ негативно коррелировала с наличием кальцинов, ИПЛ, снижением ДСЛ, уровнем СРБ. Не было выявлено корреляций между МПК во всех исследуемых областях и суточным потреблением кальция с продуктами питания, курением, баллом кожного счета по Роднану, наличием контрактур суставов кистей, дигитальных язв, снижением ФЖЕЛ, приемом ИПП, уровнем общего кальция, креатинина сыворотки крови, позитивностью по АЦА и АТ к Scl 70+.

Для поиска факторов, ассоциированных с низкой МПК или ОП, была проведена логистическая регрессия. Однофакторный анализ продемонстрировал взаимосвязь между ОП/низкой МПК и возрастом, ИМТ ≤ 24 кг/м², женским полом, длительностью заболевания более 5 лет, акроостеолитом дистальных фаланг кистей, ИПЛ, сни-

Таблица 2
Результаты корреляционного анализа между МПК различных областей измерения и клинико-лабораторными параметрами у пациентов с ССД ($p < 0,05$)

Параметр	МПК в L ₁₋₄	МПК в ШБ	МПК в ПОБ
Возраст	$R_s = -0,13$	$R_s = -0,28$	$R_s = -0,15$
ИМТ ≤ 24 кг/м ²	$R_s = -0,15$	$R_s = -0,34$	$R_s = -0,36$
Переломы в анамнезе	$R_s = -0,15$	$R_s = -0,23$	$R_s = -0,22$
Длительность заболевания > 5 лет	$R_s = -0,12$	$R_s = -0,27$	$R_s = -0,21$
Акроостеолит	$R_s = -0,13$	$R_s = -0,14$	$R_s = -0,16$
Кальцинаты	$R_s = -0,05$	$R_s = -0,16$	$R_s = -0,18$
ИПЛ	$R_s = -0,12$	$R_s = -0,15$	$R_s = -0,16$
Снижение ДСЛ	$R_s = -0,07$	$R_s = -0,16$	$R_s = -0,17$
Кумулятивная доза ГК	$R_s = -0,24$	$R_s = -0,36$	$R_s = -0,38$
Длительность приема ГК	$R_s = -0,23$	$R_s = -0,38$	$R_s = -0,42$
Длительность приема ИПП	$R_s = -0,16$	$R_s = -0,28$	$R_s = -0,24$
Уровень СРБ	$R_s = -0,02$	$R_s = -0,21$	$R_s = -0,17$
СКФ (по формуле Кокрофта-Голта)	$R_s = 0,21$	$R_s = 0,42$	$R_s = 0,36$
Уровень СОЭ	$R_s = -0,18$	$R_s = -0,26$	$R_s = -0,23$
25(OH)D	$R_s = 0,16$	$R_s = 0,12$	$R_s = 0,18$

Примечание. R_s – коэффициент корреляции Спирмена.

Таблица 3
Факторы, взаимосвязанные с ОП или низкой МПК
у пациентов с ССД ($p < 0,05$)

Параметр	Однофакторная	Многофакторная
	ОШ [95% ДИ]	ОШ [95% ДИ]
Возраст	1,02 [1,01; 1,04]	1,03 [1,01; 1,07]
ИМТ ≤ 24 кг/м ²	3,41 [1,92; 6,15]	3,81 [1,76; 8,07]
Женский пол	2,48 [1,18; 5,33]	
Длительность заболевания более 5 лет	2,63 [1,36; 5,01]	
Акроosteолиз	2,87 [1,16; 7,18]	4,56 [1,29; 16,17]
Снижение ДСЛ	2,13 [1,14; 3,99]	
ИПЛ	2,18 [1,19; 4,04]	
Длительность приема ГК	1,13 [1,05; 1,17]	1,07 [1,01; 1,14]
Длительность приема ИПП	1,02 [1,01; 1,03]	
КК по формуле Кокрофта-Голта	0,97 [0,96; 0,99]	
СОЭ > 15 мм в час	1,86 [1,07; 3,21]	
АТ к Scl 70+	2,37 [1,36; 4,14]	2,07 [1,06; 4,16]

жением ДСЛ, длительностью приема ГК и ИПП, КК по Кокрофту-Голту, уровнем СОЭ > 15 мм/час, позитивностью по АТ к Scl 70+ (табл. 3). Не было выявлено ассоциации между низкой МПК и курением, суточным потреблением кальция с пищей, наличием сгибательных контрактур суставов кистей, дигитальных язв, кальциатов, снижением ФЖЕЛ, активностью заболевания по капилляроскопии, баллом кожного счета по Роднану, гипотонией пищевода, уровнем креатинина, СОЭ, СРБ, 25(ОН)D, позитивностью по АЦА.

В последующем в многофакторную логистическую регрессию были включены наиболее значимые признаки из однофакторного анализа, не коррелировавшие друг с другом. В результате выявлена взаимосвязь ОП/низкой МПК с возрастом, ИМТ ≤ 24 кг/м², акроosteолизом дистальных фаланг кистей, длительностью приема ГК, позитивностью по АТ к Scl 70+ (табл. 3).

Обсуждение

В проведенном исследовании ОП/низкая МПК среди больных ССД выявлялись у 30,0% больных. В то же время в исследовании Ивановой Ю.Ю. и соавт., проведенном в Оренбурге, частота ОП среди больных составила 71%, однако в этом исследовании преобладали пациенты с диффузной формой заболевания, у которых значимо чаще выявлялся ОП [16]. В настоящем исследовании ОП/низкая МПК также чаще диагностировались у пациентов с диффузной формой заболевания (41,3%) по сравнению с больными с лимитированной ССД (23,1%). Возраст и ИМТ относятся к традиционным факторам риска ОП. По данным зарубежных исследований, большинство авторов выявили негативную ассоциацию между показателями МПК и возрастом [13, 16, 18]. В нашей работе в результате проведения многофакторной логистической регрессии также была показана взаимосвязь между наличием ОП/низкой МПК и возрастом, при этом увеличение возраста на 1 год увеличивало риск низкой МПК на 3%, что сопоставимо с данными работы Midol С. и соавт., в которой аналогично продемонстрировано, что с увеличением возраста растет риск ОП (ОШ 1,06; [95% ДИ 1,04; 1,08]) [19].

При проведении однофакторного анализа низкая МПК ассоциировалась с женским полом, однако многофакторный анализ не подтвердил этого результата, что соответствует данным работы Mok С.С. и соавт. [11].

По данным большинства авторов, у больных ССД и ОП наблюдаются более низкие показатели ИМТ по сравнению с лицами без ОП [9, 18, 20]. В настоящем исследовании ИМТ ≤ 24 кг/м² увеличивал риск наличия ОП/низкой МПК у больных ССД в 3,81 раза, что сопоставимо с результатами Chuealee W. и соавт., которые выявили, что ИМТ $\leq 18,5$ кг/м² увеличивал риск ОП в 3,24 раза [13].

В представляемой нами работе не выявлена взаимосвязь между длительностью заболевания более 5 лет и низкой МПК у больных ССД. Аналогичные результаты были показаны в работах Caimmi С. и соавт. [10], Chuealee W. и соавт. [13] и Mok С.С. и соавт. [18].

Проведенное исследование продемонстрировало ассоциацию между ОП/низкой МПК и наличием акроosteолиза дистальных фаланг кистей у пациентов с ССД как при проведении однофакторного анализа, так в дальнейшем и при многофакторной логистической регрессии, риск которых увеличивался более чем в 4,5 раза. Ранее взаимосвязь между акроosteолизом и МПК изучалась в работе Lescoat A. с соавт., однако она не показала аналогичного результата [24].

По данным литературы, связь между ИПЛ и величиной МПК у больных ССД неоднозначна. В нашем исследовании при проведении однофакторной логистической регрессии были установлены ассоциации между ОП/сниженной МПК и ИПЛ, снижением ДСЛ, что сопоставимо с данными других авторов [11, 19], однако при многофакторном анализе эти результаты не подтвердились.

Нами выявлена взаимосвязь между наличием низкой МПК и длительностью приема ГК (ОШ 1,07; [95% ДИ 1,01; 1,14]; $p < 0,05$), что соответствует данным в работе Ивановой Ю.Ю. и соавт., в которой пациенты с ОП и ОПе значимо дольше принимали ГК по сравнению с лицами с нормальной величиной МПК [16]. В то же время Thietart S. и соавт. не выявили значимых различий в продолжительности приема ГК между пациентами с ССД и ОП и без него [11].

В некоторых зарубежных исследованиях [11, 13, 25] авторы оценивали взаимосвязь между величиной МПК и приемом ИПП у больных ССД, при этом в работах Thietart S. с соавт. [11] и Chuealee W. с соавт. [13] частота лиц, принимающих ИПП, не различалась в группе больных ССД и ОП и у пациентов без ОП. В нашем исследовании многофакторный анализ подтвердил эти результаты, не выявив взаимосвязи наличия низкой МПК с приемом ИПП.

В популяционных исследованиях выявлена связь между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и потерей костной массы [26, 27], что сопоставимо с результатами работы Ивановой Ю.Ю. и соавт. [16]. Эти результаты были основаны на проведении корреляционного анализа. Мы выявили корреляцию между КК и МПК, однако в дальнейшем многофакторный анализ не подтвердил эти данные.

Нами не выявлено взаимосвязи между уровнем СОЭ и наличием низкой МПК у больных ССД, что подтверждает результаты исследований Chuealee W. и соавт. [13] и Ивановой Ю. Ю. и соавт. [16].

Связь наличия специфических аутоантител с величиной МПК изучали в нескольких работах. Так, в двух исследованиях наличие позитивных АТ к Scl 70+ было отнесено к факторам, негативно влияющим на величину МПК у пациентов с ССД [19, 20]. Проведенное нами исследование также продемонстрировало взаимосвязь позитивности по АТ к Scl 70+ и наличия низкой МПК, риск которой при этом увеличивался более чем 2 раза.

Заключение

В проведенном исследовании ОП/низкая МПК были выявлены у 30,0% обследованных больных ССД. Из традиционных факторов риска только ИМТ и возраст были ассоциированы с низкой МПК, а из специфичных для ССД – акроостеолит дистальных фаланг кистей, прием ГК и позитивность по АТ к Scl 70+. Выявлено, что ИМТ ≤ 24 кг/м² увеличивал риск ОП в 3,8 раза, наличие акроостеолита дистальных фаланг кистей – в 4,6 раза, а АТ к Scl 70+ – в 2,1 раза. Каждый последующий год жизни и приема ГК повышал риск наличия ОП/низкой МПК на 3 и 7% соответственно.

Вклад авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Authors' contributions. All authors participated in the conception and design of the study and in writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication.

Список литературы / References

- NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA. 2000; 287: 785–95.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R; National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014 Oct; 25 (10): 2359–81. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2. Epub 2014 Aug 15. Erratum in: Osteoporos Int. 2015 Jul; 26 (7): 2045–7. DOI: 10.1007/s00198-015-3037-x. PMID: 25182228; PMCID: PMC4176573.
- Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. N Engl J Med. 2009 May 7; 360 (19): 1989–2003. DOI: 10.1056/NEJMra0806188. PMID: 19420368.
- Binder E.F. (2008 Jun), Kiel D.P. (2008) Genetics of the musculoskeletal system: a pleiotropic approach. J Bone Miner Res. 23 (6): 788–802. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080218>
- Omar MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. J Rheumatol. 2013 Nov; 40 (11): 1881–90. DOI: 10.3899/jrheum.130032. Epub 2013 Sep 15. PMID: 24037552.
- Avouac J., Koumakis E., Toth E., Meunier M., Maury E., Kahan A., Cormier C., Allaire Y., Arthritis Care Res (Hoboken). Increased Risk of Osteoporosis and Fracture in Women with Systemic Sclerosis: A Comparative Study with Rheumatoid Arthritis. J. Arthritis Care & Research. 2012 Dec; 64 (12): 1871–1878. DOI: 10.1002/acr.21761
- Marigela T.F., Genaro Pde S., Pinheiro M.M., Szejnfeld V.L., Kayser C. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2013; 32 (7): 1037–1044. DOI: 10.1007/s10067-013-2235-1

- Corrado A., Colia R., Mele A. et al. Relationship between Body Mass Composition, Bone Mineral Density, Skin Fibrosis and 25(OH) Vitamin D Serum Levels in Systemic Sclerosis [published correction appears in PLoS One. 2015; 10 (11): e0142748]. PLoS One. 2015; 10 (9): e0137912. Published 2015 Sep 16. DOI: 10.1371/journal.pone.0137912
- Marot M., Valéry A., Esteve E. et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in systemic sclerosis patients: a case-control study. Oncotarget. 2015; 6 (17): 14865–14873. DOI: 10.18632/oncotarget.3806
- Caimmi C., Caramaschi P., Barausse G. et al. Bone Metabolism in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. Calcif Tissue Int. 2016; 99 (1): 23–29. DOI: 10.1007/s00223-016-0119-5
- Thietart S., Louati K., Gaffosse M. et al. Overview of osteo-articular involvement in systemic sclerosis: Specific risk factors, clinico-sonographic evaluation, and comparison with healthy women from the French OFELY cohort. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018; 32 (4): 591–604. DOI: 10.1016/j.berh.2019.01.008
- Paolino S., Gotelli E., Goegan F. et al. Body composition and bone status in relation to microvascular damage in systemic sclerosis patients. J Endocrinol Invest. 2021; 44 (2): 255–264. DOI: 10.1007/s40618-020-01234-4
- Chuealee W., Fochcharoen C., Mahakkanukrauh A., Suwannaraj S., Pongchaiyakul C., Nanagara R. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in Thai systemic sclerosis. Sci Rep. 2021; 11 (1): 9424. Published 2021 May 3. DOI: 10.1038/s41598-021-88792-6
- Cantero-Nieto L., Álvarez-Cienfuegos A., García-Gómez J.A., Ríos-Fernández R., Robledo G., Ortego-Centeno N. Association between FGF-23 levels and risk of fracture in women with systemic sclerosis. J Clin Densitom. 2021; 24 (3): 362–368. DOI: 10.1016/j.jocd.2020.05.010
- Bimal G., Sahhar J., Savanur M., Ngian G.S. Screening rates and prevalence of osteoporosis in a real-world, Australian systemic sclerosis cohort. Int J Rheum Dis. 2022; 25 (2): 175–181. DOI: 10.1111/1756-185X.14254
- Иванова Ю.Ю., Бугрова О.В., Беляева О.Н., Полищук И.С., Сайфутдинов Р.И., Шавелева Л.А. Некоторые факторы риска остеопороза у пациентов с системной склеродермией. Оренбургский медицинский вестник. Т. X. 2022; 3 (39): 29–32.
- Ivanova Yu. Yu., Bugrova O. V., Belyaeva O. N., Polishchuk I. S., Sayfutdinov R. I., Shavaleva L. A. Some risk factors for osteoporosis in patients with systemic sclerosis. Orenburg medical herald. Book X. 2022; 3 (39): 29–32.
- Tu X., Li C., Zhuang M., Liu L., Xu C., Wang J. High prevalence and risk factors for osteoporosis in 1839 patients with systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2023; 42 (4): 1087–1099. DOI: 10.1007/s10067-022-06460-0
- Mok C.C., Chan P.T., Chan K.L., Ma K.M. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in Chinese patients with systemic sclerosis: a case-control study. Rheumatology (Oxford). 2013; 52 (2): 296–303. DOI: 10.1093/rheumatology/kes240
- Midol C., Wiebe E., Siegert E. et al. Risk of Osteoporosis in Patients with Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Analysis of Two European Prospective Cohorts [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (suppl. 10).
- Ibn Yacoub Y., Amine B., Laatiris A., Wafki F., Znat F., Hajjaj-Hassouni N. Bone density in Moroccan women with systemic sclerosis and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. Rheumatol Int. 2012; 32 (10): 3143–3148. DOI: 10.1007/s00296-011-2150-1
- Loucks J., Pope JE. Osteoporosis in scleroderma. Semin Arthritis Rheum. 2005 Feb; 34 (4): 678–82. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2004.08.006. PMID: 15692961.
- Taylan A., Birlik M., Kenar G. et al. Osteoprotegerin interacts with biomarkers and cytokines that have roles in osteoporosis, skin fibrosis, and vasculopathy in systemic sclerosis: A potential multifaceted relationship between OPG/RANKL/TRAIL and Wnt inhibitors. Mod Rheumatol. 2019; 29 (4): 619–624. DOI: 10.1080/14397595.2018.1500736
- Midol C., Wiebe E., Siegert E. et al. Osteoporosis is associated with anti-topoisomerase I positivity and glucocorticoids use in patients with systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). Published online March 7, 2024. DOI: 10.1093/rheumatology/keae142
- Lescoat A., Leroy M., Coiffier G. et al. Bone mineral density and trabecular bone score assessment in systemic sclerosis: A cross-sectional study. Joint Bone Spine. 2021; 88 (5): 105214. DOI: 10.1016/j.jbspin.2021.105214
- Midol C., Wiebe E., Siegert E. et al. Risk of Osteoporosis in Patients with Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Analysis of Two European Prospective Cohorts [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2021; 73 (suppl. 10).
- Jamal SA, Swan VJ, Brown JP. et al. Kidney function and rate of bone loss at the hip and spine: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study [retracted in: Am J Kidney Dis. 2016 Aug;68(2):333]. Am J Kidney Dis. 2010; 55 (2): 291–299. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.10.049
- Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr. et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. Osteoporos Int. 2003; 14 (7): 570–576. DOI: 10.1007/s00198-003-1435-y

Статья поступила / Received 08.04.25

Получена после рецензирования / Revised 15.04.25

Принята к публикации / Accepted 17.04.25

Сведения об авторах

Сорокина Арина Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории остеопороза. E-mail: ari1903@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8155-6101
Добровольская Ольга Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории остеопороза. E-mail: olgavdob@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2809-0197
Торопцова Наталья Владимировна, д.м.н., зав. лабораторией остеопороза. E-mail: torop@iramn.ru. ORCID: 0000-0003-4739-4302

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Российская Федерация

Автор для переписки: Сорокина Арина Олеговна. E-mail: ari1903@mail.ru

About authors

Sorokina Arina O., MD, junior researcher at Osteoporosis Dept. E-mail: ari1903@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8155-6101
Dobrovolskaya Olga V., PhD Med, researcher at Osteoporosis Dept. ORCID: 0000-0002-2809-0197
Toropsova Natalia V., DM Sci (habil.), head of Osteoporosis Dept. ORCID: 0000-0003-4739-4302

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

Corresponding author: Sorokina Arina O. E-mail: ari1903@mail.ru

Для цитирования: Сорокина А.О., Добровольская О.В., Торопцова Н.В. Частота и факторы риска низкой минеральной плотности костной ткани у пациентов с системной склеродермией. Медицинский алфавит. 2025; (9): 23–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-23-27>

For citation: Sorokina A.O., Dobrovolskaya O.V., Toropsova N.V. The frequency and risk factors of low bone mineral density in patients with systemic sclerosis. Medical alphabet. 2025; (9): 23–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-23-27>

Современные методы немедикаментозного лечения остеоартрита коленного сустава. Обзор обновленных национальных клинических рекомендаций «Гонартроз 2024»

И. Б. Беляева, А. Д. Мохов, Д. Е. Мохов, Е. С. Жугрова

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени
И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Представить анализ обновленных национальных клинических рекомендаций «Гонартроз (ГА) 2024» с акцентом на немедикаментозные методы лечения.

Результаты. Высоким уровнем убедительности рекомендаций и достоверности доказательств эффективности немедикаментозной терапии ГА обладают: модификация спортивных/физических нагрузок и разгрузка пораженного сустава, применение методов лечебной физкультуры, аэробных упражнений, коррекция веса, методы ортезирования коленного сустава, физиотерапевтические воздействия, мануальные методы терапии и санаторно-курортное лечение. Новыми в рекомендациях оказались достоверность эффективности ударно-волновой терапии и отсутствие таковой у акупунктуры в лечении ГА.

Выводы. В настоящее время эффективность немедикаментозных методов лечения ГА имеет высокую доказательную базу. Их применение осуществляется в случае соблюдения этапности лечения и рациональной комбинацией с медикаментозной терапией. Важным преимуществом немедикаментозных методов лечения ГА является их способность к снижению потребности в анальгетических средствах, которые могут вызывать опасные осложнения у пациентов с ГА и коморбидными состояниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гонартроз, консервативная терапия, немедикаментозные методы лечения, лечебная физкультура, физиотерапия, мануальные методы, ударно-волновая терапия, санаторно-курортное лечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Modern methods of non-drug treatment of osteoarthritis of the knee joint. Review of updated national clinical guidelines «Gonarthrosis 2024»

I. B. Belyaeva, A. D. Mokhov, D. E. Mokhov, E. S. Zhugrova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

SUMMARY

Objective. To present an analysis of the updated national clinical guidelines «Gonarthrosis (GA) 2024» with an emphasis on non-drug treatment methods.

Results. The following have a high level of persuasiveness of recommendations and reliability of evidence for the effectiveness of non-drug therapy for GA: modification of sports/physical loads and unloading of the affected joint, application of methods of therapeutic physical training, aerobic exercises, weight correction, methods of knee joint orthosis, physiotherapeutic effects and manual therapy. New in the recommendations was the reliability of the effectiveness of shock wave therapy and the lack of such in acupuncture in the treatment of GA.

Conclusions. Currently, the effectiveness of non-drug treatments for GA has a high evidence base combination with drug therapy. An important advantage of non-drug treatments for GA is their ability to reduce the need for analgesics, which can cause dangerous complications in patients with GA and comorbid conditions.

KEYWORDS: gonarthrosis, conservative therapy, non-drug treatment methods, exercise therapy, physiotherapy, manual methods, shock wave therapy, spa treatment.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest and bear full responsibility for submitting the final version of the manuscript for publication. All authors participated in the conception of the article and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Введение

Гонартроз (артроз коленного сустава, остеоартроз, остеоартрит) является гетерогенной группой заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [1]. Установлено, что распространенность ГА в России составляет 13 % среди населения старше

18 лет [2, 3]. Результаты многочисленных отечественных и зарубежных когортных исследований свидетельствуют о том, что ГА является одной из лидирующих патологий, приводящих к инвалидности в общей популяции, что определяет необходимость профилактики ее развития и повышения эффективности лечения и реабилитации [4].

В декабре 2024 года Ассоциацией травматологов-ортопедов России, Ассоциацией ревматологов России, Общероссийской общественной организацией «Ассоциация реабилитологов России» были утверждены обновленные

рекомендации «Гонартроз 2024», в которых отражены современные представления об этиологии, патогенезе, особенностях клинического течения, диагностике, лечении и реабилитации пациентов с ГА [5]. Установлено, что ГА развивается вследствие формирования механизмов низкого уровня воспаления «low-grade inflammation», которое сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов, стимулирующих синтез катаболических ферментов, включая матриксные металлопротеиназы, опосредующие деструкцию тканей сустава [6]. В число наиболее значимых для патогенеза ГА воспалительных медиаторов входят интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ-6 [7]. Принципиальное значение в развитии ГА придается системным метаболическим нарушениям, таким как ожирение и сахарный диабет, которые способны изменять естественное течение локальной воспалительной реакции в суставе, вызванной механическим стрессом [8]. Основопологающим направлением обновленных рекомендаций является раздел «варианты лечения», в котором рассматриваются консервативные (медикаментозные и немедикаментозные) и хирургические методы, выбор которых зависит от выраженности клинических проявлений и стадии развития ГА. Согласно представленным рекомендациям, в качестве основных целей лечения при ГА рекомендованы: эффективный контроль симптомов заболевания, прежде всего боли в коленных суставах, сохранение и улучшение их функции, а также снижение выраженности синовита, замедление прогрессирования патологического процесса и предупреждение дегенерации суставного хряща [9]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).* В качестве средств медикаментозной терапии отмечена симптоматическая направленность использования симптоматических лекарственных средств замедленного действия (SYSADOAs) всем пациентам преимущественно с начальными стадиями ГА вне зависимости от выраженности болевого синдрома. Рекомендовано применение препаратов на основе хондроитина сульфата, глюкозамина, биоактивного концентрата из мелких морских рыб (новые рекомендации) или гликозаминогликан-пептидного комплекса перорально или в виде растворов парентерально. Подчеркнута эффективность внутримышечных и внутрисуставных инъекций этих препаратов [10]. *Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).* Однако сохраняют свое первостепенное значение немедикаментозные методы лечения ГА.

Цель

Представить анализ обновленных национальных клинических рекомендаций «Гонартроз 2024» с акцентом на немедикаментозные методы лечения.

Результаты анализа представленных рекомендаций по немедикаментозному лечению гонартроза

Представленные рекомендации по немедикаментозным методам лечения ГА основаны на модификации спортивных/физических нагрузок и разгрузке пораженного сустава: ограничение воздействия динамических и статических факторов, повышающих осевую нагрузку на коленный

сустав, ношение обуви с хорошо амортизирующей подошвой; дополнительная опора на трость или костыль в руке, противоположной пораженному суставу при обострении [11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5). Всем пациентам с ГА рекомендована лечебная физкультура, направленная на укрепление мышц бедра и голени, являющаяся наиболее эффективным методом снижения болевых ощущений и улучшения функции сустава в долгосрочной перспективе [12]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).* В комментариях к этому разделу отмечена необходимость разъяснения пациентам, что у них не прогнозируется нарастание выраженности симптомов ГА на фоне проводимой специальной лечебной физкультуры [13]. Аэробные упражнения наиболее эффективны в снижении боли и улучшении показателей двигательной активности, упражнения, сочетающие движения тела с концентрацией сознания и дыханием (йога, цигун, тай-чи), – примерно в той же степени функции КС, а упражнения, направленные на растяжку и укрепление отдельных групп мышц – умеренно эффективны для того и другого. Смешанный тип тренировки наименее эффективен. Подчеркнута важность снижения веса при ожирении, а клинически значимые преимущества возрастают при снижении массы тела $\geq 5\%$. [14]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)* В обновленных рекомендациях отмечена необходимость ортезирования КС в случаях преимущественной локализации ГА в бедренно-надколенниковом сочленении. Ортезы (брейсы) за счет моделируемых боковых ребер жесткости и шарниров позволяют скорректировать измененную ось конечности для разгрузки внутреннего или наружного отдела сустава и при помощи стабилизаторов центрировать движение надколенника относительно мыщелков бедренной кости при наличии его латерального подвывиха [15]. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).* Совместно с медикаментозной терапией рекомендованы различные методы физиотерапии, обладающие противовоспалительным, обезболивающим и трофико-регенераторными эффектами: чрескожная электростимуляция нервов, ультразвуковое воздействие, воздействие электрическим полем ультравысокой частоты (ЭП УВЧ), воздействие синусоидальными модулированными токами (СМТ-терапия), воздействие высокочастотными электромагнитными полями (индуктотермия), сочетанное воздействие импульсных токов, ультрафонофорез лекарственных, магнитофорез лекарственных веществ, общая и локальная магнитотерапия [16–18]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).* Сохраняет свое значение локальная криотерапия на область коленных суставов при ГА [19]. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).* Новым явилось включение в рекомендации применения ударно-волновой терапии на область коленных суставов, а также области бедра и голени при ГА [20]. *Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности*

доказательств – 1). В комментариях отмечено, что преимуществом ударно-волновой терапии является дефибрирующее действие за счет механической природы этого физического фактора и выраженное обезболивающее действие при хронических болевых синдромах. На курс назначается 5–6 процедур с очередностью 1–2 раза в неделю. При этом следует учитывать, что в начале лечения может наблюдаться усиление болевого синдрома, о чем следует предупреждать пациентов. При усилении болевого синдрома после нескольких процедур от проведения ударно-волновой терапии целесообразно от нее отказаться. В обновленных рекомендациях по лечению ГА большой раздел уделен роли методов мануальной терапии. Определены показания для мануальной терапии при ГА, которые включают патобиомеханические изменения в суставах и мышцах [21]. *Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).* Отмечено, что в пользу данной рекомендации указывают одиннадцать рандомизированных контролируемых исследований (494 субъекта), что отражает адекватное лечение. В рекомендациях подчеркивается, что применение мануальной терапии вносит положительный вклад в лечение пациентов с ГА, уменьшая боль и повышая функциональность. В качестве методов мануальной терапии рекомендован подводный душ-массаж лечебный, общий массаж медицинский, массаж нижней конечности медицинский, массаж коленного сустава [22]. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).* Комментарий. Систематический обзор и метаанализ с низким или умеренным качеством доказательств по шкале GRADE, включающий 12 РКИ с 737 участниками, и систематический обзор, включающий 26 РКИ с 2634 участниками, показали, что стандартная массажная терапия через 1–4 недели после ее начала способствует значительному снижению показателей боли и улучшению двигательной функции у больных с гонартрозом в краткосрочной перспективе. В систематическом обзоре Q. Xu, B. Chen, Y. Wang et al. (2017) проводилась оценка терапевтического потенциала мануальной терапии при ГА [23], который оценили по материалам 14 РКИ (n=841). Согласно полученным данным, мануальная терапия эффективно уменьшала боль (РСЗ –0,61; 95% ДИ от –0,95 до –0,28), скованность (РСЗ –0,58; 95% ДИ от –0,95 до –0,21), улучшала функцию (РСЗ –0,49; 95% ДИ от –0,76 до –0,22) и общий счет (РСЗ –0,56; 95% ДИ от –0,78 до –0,35) по WOMAC. Важно отметить, что в обновленных рекомендациях сделан акцент на отсутствие эффекта от применения акупунктуры взрослым пациентам при ГА [24]. *Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).* Не утратило свое значение санаторно-курортное лечение пациентам с первичным, посттравматическим и другим вторичным ГА без выраженного синовита, с недостаточностью функции суставов не выше II степени на грязевых и бальнеологических курортах [25]. *Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).* Сделан акцент на индивидуальных программах санаторно-курортного лечения и физических упражнений для пациентов с ГА. *Уровень убедительности рекомендаций С (уровень*

достоверности доказательств – 4). В комментарии отмечено, что программы санаторно-курортного лечения включают комплексное применение природных лечебных факторов, лечебной физкультуры, аппаратной физиотерапии и медицинского массажа. Доказана эффективность санаторно-курортного лечения в виде частичного или полного купирования болевого синдрома, существенного улучшения клинической симптоматики и повышения качества жизни пациентов. Достигнутая ремиссия в среднем сохраняется в течение 6 месяцев после проведенного санаторно-курортного лечения.

Заключение

В заключение следует отметить, что современная концепция лечения ГА основана на комплексном применении лекарственных препаратов, немедикаментозных методов, медицинской и социальной реабилитации. В представленном обзоре обновленных национальных клинических рекомендаций «Гонартроз 2024», утвержденных Ассоциацией травматологов-ортопедов России, Ассоциацией ревматологов России, Общероссийской общественной организацией «Ассоциация реабилитологов России» сделан акцент на современных методах лечения этой патологии, имеющих высокую доказательную базу. Отмечено, что нефармакологические методы снижают потребность в анальгетических средствах (нестероидных противовоспалительных препаратах, внутрисуставных введениях глюкокортикоидов), которые могут вызывать опасные осложнения у пациентов с коморбидными состояниями. Однако эффективное применение немедикаментозных методов лечения ГА возможно лишь в случае соблюдения этапности лечения и их рациональной комбинации с медикаментозной терапией с использованием медленнодействующих симптом-модифицирующих препаратов (SYSADOAs), оказывающих противовоспалительное, анальгетическое и хондропротективное действие и при этом не вызывающих серьезных нежелательных эффектов.

Следует отметить, что обновление клинических рекомендаций по ГА происходит каждые 3 года с учетом появляющихся весомых доказательств об эффективности новых медикаментозных и немедикаментозных методов лечения этой серьезной патологии. В обновленные рекомендации не вошли, в частности, методы остеопатической коррекции (ОК) при ГА, требующие дальнейших подтверждений своей эффективности. Однако накопленная в настоящее время доказательная база российских и международных исследований по этой проблеме свидетельствует о патогенетических механизмах ОК в снижении болевого синдрома и улучшении функции суставов при ГА за счет восстановления нарушенной биомеханики тела пациента, устранения стойкого гипертонуса мышц, периферической сенситизации и нормализации регуляции антиноцицептивных механизмов болевого синдрома [26]. Важным преимуществом ОК является возможность ее применения до, во время или после других видов немедикаментозного и медикаментозного лечения и способность усиливать их терапевтический потенциал. С нашей точки зрения, представляется важным дальнейшее проведение много-

центровых когортных исследований по оценке динамики показателей ультроструктуры хряща и синовиита по данным МРТ коленного сустава у пациентов с ГА на фоне комплексного лечения ГА с применением различных методов немедикаментозного воздействия, что позволит дать объективную оценку значимости их применения у пациентов с этой патологией.

Вывод

Современная стратегия ведения пациентов с ГА неуклонно совершенствуется с учетом появляющихся сведений об эффективности новых методов немедикаментозного воздействия на патогенетические механизмы прогрессирования этой патологии, что позволяет индивидуализировать терапию таких пациентов с целью достижения максимальной эффективности и безопасности.

Список литературы / References

- Жугрова Е. С., Беляева И. Б., Самигуллина Р. Р. Взгляд на остеоартрит с позиции доказательной медицины и собственного опыта РМЖ. Медицинское обозрение. 2023; 7 (3): 167–173.
Zhugrova E. S., Belyaeva I. B., Samigullina R. R. Insights in osteoarthritis from the perspectives of evidence-based medicine and authors' own experience. Russian Medical Inquiry. 2023; 7 (3): 167–173. (In Russ.).
- Беляева И. Б., Мазуров В. И., Жугрова Е. С. Новые аспекты стратегии ведения пациентов с остеоартритом и высоким кардиоваскулярным риском. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (25): 36–42.
Belyaeva I. B., Mazurov V. I., Zhugrova E. S. New aspects of the management strategy for patients with osteoarthritis and high cardiovascular risk. Effective Pharmacotherapy. 2024; 20 (25): 36–42. (In Russ.).
- Bruyere O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, Al-Daghri NM, Herro-ro-Beaumont G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Rannou F, Rizzoli R, Roth R, Uebelhart D, Cooper C, Reginster JY. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019 Apr 30.
- Беляева И. Б., Мазуров В. И., Ицкович И. Э., Бурулев А. Л. Новые стратегии медицинской реабилитации пациентов с остеоартритом коленного сустава, основанные на принципах иммунологической толерантности. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (10): 18–24.
Belyaeva I. B., Mazurov V. I., Itskovitch I. E., Burulev A. L. NEW Strategies for the medical rehabilitation of patients with osteoarthritis of the knee, based on the principles of immunological tolerance. Effective Pharmacotherapy. 2024; 20 (10): 18–24. (In Russ.).
- Клинические рекомендации. Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация ревматологов России, Общероссийская общественная организация «Ассоциация реабилитологов России». Гонартроз, 2024 г. (одобрену НПС МЗ РФ). Clinical guidelines. Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Association of Rheumatologists of Russia, All-Russian public organization Association of Rehabilitation Specialists of Russia. Gonarthrosis, 2024 (approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation). (In Russ.).
- Мазуров В. И., Беляева И. Б., Трофимов Е. А., Жугрова Е. С. Современные стратегии эффективной фармакотерапии остеоартрита у коморбидных пациентов. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (10): 26–32.
Mazurov V. I., Belyaeva I. B., Trofimov E. A., Zhugrova E. S. Modern strategies of osteoarthritis effective therapy in comorbid patients. Effective Pharmacotherapy. 2024; 20 (10): 26–32. (In Russ.).
- Madry H., Kon E., Condello V., Peretti G. M., Steinwachs M., Seil R., Beruto M., Engelbreetsen L., Filardo G., Angele P. (2016) Early osteoarthritis of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 24: 1753–1762.

Сведения об авторах

Беляева Ирина Борисовна, д.м.н., проф. кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э. Э. Эйхвальда. SPIN-код: 3136-9062. AuthorID: 273222. ORCID: 0000-0001-5261-6614
Мохов Алексей Дмитриевич, ассистент кафедры остеопатии с курсом функциональной и интегративной медицины. SPIN-код: 2154-171. AuthorID: 1203914
Мохов Дмитрий Евгеньевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой остеопатии с курсом функциональной и интегративной медицины. SPIN-код: 8834-9914. AuthorID: 388833
Жугрова Елена Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э. Э. Эйхвальда. SPIN-код: 5504-3159. AuthorID: 1028088

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

Для цитирования: Беляева И. Б., Мохов А. Д., Мохов Д. Е., Жугрова Е. С. Современные методы немедикаментозного лечения остеоартрита коленного сустава. Обзор обновленных национальных клинических рекомендаций (Гонартроз 2024). Медицинский алфавит. 2025; (9): 28–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-28-31>

- Felson D. T., Hodgson R. Identifying and treating pre-clinical and early osteoarthritis. Rheum Dis Clin N Am. 2014; 40 (4): 699–710.
- Coleman S., Briffa N. K., Carroll G., Inderjeeth C., Cook N., McQuade J. A randomised controlled trial of a self-management education program for osteoarthritis of the knee delivered by health care professionals. Arthritis Res Ther 2012; 14 (1): R21. PM: 22284848.
- Трофимова А. С., Уланова В. И., Беляева И. Б. Анализ терапевтических интервенций при остеоартрите: структурно-модифицирующие и анальгетические аспекты. Поликлиника. 2023; 3–2: 10–15.
- Trofimova A. S., Ulanova V. I., Belyaeva I. B. Analysis of therapeutic interventions in osteoarthritis: structure-modifying and analgesic aspects. Polyclinic. 2023; 3–2: 10–15. (In Russ.).
- Беляева И. Б., Мазуров В. И., Раймуев К. В. Актуальные рекомендации есceo по лечению остеоартрита коленного сустава. Эффективная фармакотерапия. 2018; 4: 36–41.
Belyaeva I. B., Mazurov V. I., Raimuev K. V. Current esceo recommendations for the treatment of knee osteoarthritis. Effective Pharmacotherapy. 2018; 4: 36–41. (In Russ.).
- Coleman S., Briffa N. K., Carroll G., Inderjeeth C., Cook N., McQuade J. A randomised controlled trial of a self-management education program for osteoarthritis of the knee delivered by health care professionals. Arthritis Res Ther. 2012; 14 (1): R21. PM: 22284848.
- Jan M. H., Lin C. H., Lin Y. F., Lin J. J., Lin D. H. Effects of weight-bearing versus non-weight-bearing exercise on function, walking speed, and position sense in participants with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil. 2009; 90 (6): 897–904.
- Lee R., Kean W. F. Obesity and knee osteoarthritis. Inflammopharmacology. 2012; 20 (2): 53–58. PM: 22237485.
- Brouwer R. W., van Raaij T. M., Verhaar J. A., Coene L. N., Bierma-Zeinstra S. M. Brace treatment for osteoarthritis of the knee: a prospective randomized multi-centre trial. Osteoarthritis Cartilage 2006; 14 (8): 777–783. PM: 16563810.
- Staushalm MB, Naterstad IF, Joensen J. et al. Efficacy of low-level laser therapy on pain and disability in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. BMJ Open. 2019; 9(10): e031142. Published 2019 Oct 28. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031142
- Atamaz F. C., Durmaz B., Baydar M. et al. Comparison of the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation, interferential currents, and shortwave diathermy in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, controlled, multicenter study. Arch Phys Med Rehabil. 2012; 93 (5): 748–756. PM: 22459699.
- Пономаренко Г. Н. Физиотерапия. Национальное руководство – 2009 г. С. 171–172. Ponomarenko G. N. Physiotherapy National Guide – 2009. P. 171–172. (In Russ.).
- Guilfof X. et al. Cryotherapy decreases synovial Doppler activity and pain in knee arthritis: A randomized-controlled trial. Joint Bone Spine. 2017; 84 (4): 477–483.
- Liu Y, Wu C, Chen C et al. Impact of soft tissue around the knee on the efficacy of extracorporeal shockwave therapy in knee osteoarthritis. Medicine (Baltimore). 2022 Dec 16; 101 (50): e32334.
- Tsokanos A. et al. The Efficacy of Manual Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. Medicina (Kaunas). 2021 Jul 7; 57 (7): 696.
- Perlman A. I., Sabina A., Williams A. L., Nijke V. Y., Katz D. L. Massage therapy for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2006; 166 (22): 2533–2538. PM: 17159021.
- Xu Q, Chen B, Wang Y. et al. The effectiveness of manual therapy for relieving pain, stiffness, and dysfunction in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Pain Physician. 2017 May; 20 (4): 229–43.
- Williamson L., Wyatt M. R., Yeh K., Meltan J. T. Severe knee osteoarthritis: a randomized controlled trial of acupuncture, physiotherapy (supervised exercise) and standard management for patients awaiting knee replacement. Rheumatology (Oxford). 2007; 46 (9): 1445–1449.
- Wu Q, Zhao J, Guo W. Efficacy of massage therapy in improving outcomes in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Complement Ther Clin Pract. 2022 Feb; 46: 101522.
- Мохов А. Д., Беляева И. Б., Мохов Д. Е., Гаврилова Т. А. Мануальные медицинские технологии в комплексном лечении и реабилитации пациентов с первичным остеоартритом (обзор литературы). Российский остеопатический журнал. 2024; 4 (67): 102–115.
Mokhov A. D., Belyaeva I. B., Mokhov D. E., Gavrilova T. A. Manual medical technologies in complex treatment and rehabilitation of patients with primary osteoarthritis (literature review). Russian Osteopathic Journal. 2024; 4 (67): 102–115. (In Russ.).

Статья поступила / Received 16.04.25

Получена после рецензирования / Revised 18.04.25

Принята к публикации / Accepted 18.04.25

About authors

Belyaeva Irina B., DM Sci (habil.), professor at Dept of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Assessment and Quality of Medical Care with a course in Hematology and Transfusiology named after E. E. Eichwald. SPIN-код: 3136-9062. AuthorID: 273222. ORCID: 0000-0001-5261-6614
Mokhov Aleksei D., assistant at Dept of Osteopathy with a course in Functional and Integrative Medicine. SPIN-код: 2154-171. AuthorID: 1203914
Mokhov Dmitrii E., DM Sci (habil.), professor at Dept of Osteopathy with a course in Functional and Integrative Medicine. SPIN-код: 8834-9914. AuthorID: 388833
Zhugrova Elena S., PhD Med, associate professor at Dept of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Assessment and Quality of Medical Care with a course in Hematology and Transfusiology named after E. E. Eichwald. SPIN-код: 5504-3159. AuthorID: 1028088

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

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

For citation: Belyaeva I. B., Mokhov A. D., Mokhov D. E., Zhugrova E. S. Modern methods of non-drug treatment of osteoarthritis of the knee joint. Review of updated national clinical guidelines «Gonarthrosis 2024». Medical alphabet. 2025; (9): 28–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-28-31>

Постковидный синдром с позиции ревматолога: проблемы дифференциальной диагностики

Е. С. Аронова, Б. С. Белов, Г. И. Гриднева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Лаборатория коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Особенностью постковидного синдрома (ПКС) как нозологической единицы является широкий спектр клинических проявлений, что значительно затрудняет его диагностику и делает постановку диагноза возможной лишь после исключения других потенциальных причин. В статье рассматриваются симптомы, которые встречаются как при ПКС, так и при ревматических заболеваниях. Авторы делают акцент на сходстве и различиях клинических проявлений в обоих случаях, а также на методах диагностики и мониторинга, которые встречаются в литературе. Подчеркивается необходимость скрупулезного обследования пациентов с впервые возникшими симптомами для своевременного выявления ревматического заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постковидный синдром, артрит, системные заболевания соединительной ткани, одышка, сыпь, перикардит.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания РК 125020301268–4. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.

Postcovid syndrome from the perspective of a rheumatologist: problems of differential diagnosis

E. S. Aronova, B. S. Belov, G. I. Gridneva

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, Moscow, Russia

SUMMARY

A feature of post-covid syndrome (PCS) as a nosological unit is a wide range of clinical manifestations, which significantly complicates its diagnosis and makes diagnosis possible only after excluding other potential causes. The article discusses symptoms that occur both in PCS and in rheumatic diseases. The authors emphasize the similarities and differences in clinical manifestations in both cases, as well as the methods of diagnosis and monitoring that are found in the literature. The need for a thorough examination of patients with newly occurring symptoms for the timely detection of rheumatic disease is emphasized.

KEYWORDS: post-covid syndrome, arthritis, systemic connective tissue diseases, shortness of breath, rash, pericarditis.

CONFLICT OF INTEREST. The article was prepared within the framework of the research work of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, state assignment number RK 125020301268–4. The study had no sponsorship support. There is no conflict of interest.

Несмотря на то что статус пандемии для COVID-19 был снят 5 мая 2023 г., а 21 марта 2025 г. в России федеральный оперативный штаб официально объявил о прекращении публикации еженедельных сводок о заболеваемости COVID-19, за медицинской помощью продолжают обращаться пациенты с суставными, легочными, кожными и другими симптомами, впервые возникшими на фоне или вскоре после COVID-19. Особенностью постковидного синдрома (ПКС) как нозологической единицы является широкий спектр клинических проявлений, что значительно затрудняет его распознавание и делает постановку диагноза возможной лишь после исключения других потенциальных причин.

Согласно данным М. Rahmati и соавт., спустя два года после перенесенного COVID-19 41,7% пациентов продолжали испытывать неврологические, органические, костно-мышечные или психологические проявления ПКС [1].

Схожие клинические проявления характерны и для ревматических заболеваний (РЗ), таких как ревматоидный артрит (РА), системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), воспалительная миопатия, фибромиалгия и т. д. У пациентов с ревматическими заболеваниями,

которые перенесли COVID-19 и впоследствии столкнулись с устойчивыми суставными или мышечными симптомами, возникает сложная диагностическая задача. Это связано с необходимостью дифференцировать обострение основного ревматического заболевания от проявлений ПКС.

Боль в мышцах и/или суставах представляет собой один из наиболее распространенных и устойчивых симптомов ПКС [2]. По данным С. Carvalho-Schneider и соавт., 13% пациентов, которые ранее не испытывали боли в суставах, сообщили о наличии артралгии через 30 дней после стационарного лечения COVID-19 [3]. В исследовании S. Lopez-Leon и соавт. [4] боль в суставах была зафиксирована почти у каждого пятого пациента с ПКС. J. Ghosn и соавт., проведя крупное проспективное когортное исследование состояния пациентов через 3 и 6 месяцев после выписки, отметили, что боли в суставах и мышцах являются одними из самых частых симптомов ПКС, уступая только утомляемости и одышке [5]. При наличии у пациента жалоб на артралгию важно исключить дебют РЗ. В этом случае целесообразно лабораторное и инструментальное обследование для выявления «красных флагов» РЗ с последующей консультацией ревматолога.

Причиной боли и ограничения движений в суставе является также остеонекроз. В научной литературе описаны случаи постковидного асептического некроза (АН) не только тазобедренных, но и других суставов, включая коленные, плечевые и суставы позвоночника [6, 7]. Исследования предполагают несколько возможных причин развития АН после перенесенного COVID-19.

1. Использование глюкокортикоидов (ГК) для лечения COVID-19. По данным А. Hassan и соавт., риск АН увеличивается при применении ГК в средней кумулятивной дозе $1238,5 \pm 492,8$ мг (в преднизолоновом эквиваленте – ПЭ) [8]. Это согласуется с известными ранее данными, согласно которым минимальная доза ГК, необходимая для развития АН головки бедренной кости, составляет от 700 до 2000 мг в ПЭ [9].

Помимо дозозависимого эффекта, риск АН также коррелирует с длительностью терапии ГК. R. Zhao и соавт. показали, что вероятность развития АН увеличивается на 1,29% каждые десять дней лечения, что послужило основанием для рекомендации ограничивать продолжительность ГК-терапии [10].

Средний временной интервал между началом применения ГК и развитием АН составляет от 6 до 12 месяцев [11]. Однако в упомянутом обзорном исследовании среднее время до выявления признаков АН составило $142,1 \pm 107,6$ дня (примерно 4,7 месяца), что указывает на более короткий период формирования некротических изменений у постковидных пациентов, вероятно, в результате участия других патогенетических механизмов [8].

Некоторые авторы сообщают о случаях АН в постковидном периоде у пациентов, которые не получали ГК [6]. Это подчеркивает необходимость рассмотрения дополнительных факторов, способствующих развитию данного осложнения.

2. АН может быть спровоцирован системной воспалительной реакцией, вызванной COVID-19. Высокий уровень провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-17 (ИЛ-17) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), негативно влияет на функции остеобластов, снижая их способность к делению и дифференцировке [12]. Кроме того, повреждение сосудистого эндотелия и повышенная свертываемость крови, характерные для коронавирусной инфекции, также увеличивают риск развития АН [13].

3. Еще одним возможным механизмом является нарушение костного матрикса, которое происходит из-за дефицита ангиотензинпревращающего фермента 2 на фоне SARS-CoV-2 [14].

Таким образом, у пациентов с постковидной болью в крупных суставах важно своевременно исключить наличие АН. Для этого В. Zhang и соавт. разработали алгоритм оценки риска, основанный на рекомендациях китайского отделения Ассоциации исследований костного кровообращения (ARCO) [15]. Алгоритм делит пациентов на три категории риска:

1. Низкий риск: пациенты, которые не получали ГК.
2. Умеренный риск: кумулятивная доза ГК составила менее 2000 мг в ПЭ в течение менее недели.
3. Высокий риск: кумулятивная доза ГК более 2000 мг в ПЭ в течение недели или дольше либо внутривенная пульс-терапия более 80 мг в ПЭ в день в течение минимум трех дней.

Для каждой группы риска рекомендована стратегия наблюдения, рассчитанная на 24 месяца. В группе высокого риска рекомендуется врачебный осмотр и, при необходимости, МРТ каждые 2–6 месяцев после завершения ГК-терапии. Для пациентов с низким и умеренным риском интервалы между обследованиями могут быть увеличены [15].

Резюмируем: хотя использование ГК является одной из основных причин АН, другие механизмы, такие как системное воспаление, сосудистые нарушения или метаболические изменения, вызванные самой инфекцией, также могут играть значительную роль в развитии этого состояния.

Таким образом, артралгия в рамках ПКС может возникать по различным причинам. При появлении устойчивых болевых проявлений в суставах в период ПКС требуется тщательное обследование пациента, включающее анализ серологических маркеров (РФ, СРБ, АЦЦП, АНФ). Это необходимо для выявления возможного дебюта или обострения ранее существовавшего РЗ, так как стойкая артралгия чаще связана с обострением фонового заболевания, чем с последствиями ПКС.

Кардиологические проявления ПКС рассматриваются как результат воспалительных процессов, затрагивающих сердце в острой фазе COVID-19, а также обострения хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы [16]. Симптомы, такие как боль в груди, сердцебиение и тахикардия, могут сохраняться до полугода после перенесенной инфекции. Наиболее часто встречающимися кардиологическими проявлениями ПКС являются синдром постуральной тахикардии, аритмии и миокардит [17].

Некоторые исследователи связывают нарушения ритма с дисфункцией правого желудочка [18], тогда как другие рассматривают регуляторные нарушения вегетативной нервной системы как возможную причину этих явлений [19].

В литературе также описываются случаи перикардита у пациентов, перенесших COVID-19. Однако распространенность этого состояния среди пациентов с ПКС требует дальнейшего изучения. В исследовании F. L. Dini и соавт., проведенном на основе анализа данных 180 пациентов с ПКС, было установлено, что 22% участников соответствовали классификационным критериям Европейского кардиологического общества для острого перикардита. Логистический регрессионный анализ выявил ряд предикторов развития острого перикардита. К ним относятся: повышенные уровни СРБ и СОЭ, наличие аутоиммунных и аллергических заболеваний, нарушения сердечного ритма, госпитализация во время острой фазы COVID-19, вакцинация против SARS-CoV-2 и женский пол [20]. В ходе исследования было установлено также, что перикардит часто сопровождался нарушениями сердечного ритма. Авторы связывают это с распространением воспалительных процессов на эпикардальный слой миокарда, что приводит к его повреждению в результате воспалительного каскада, последующего фиброза и ремоделирования тканей.

V. Puntmann и соавт., используя метод сердечно-сосудистой МРТ для обследования более 100 выздоровевших пациентов после COVID-19, не выявили достоверной связи между тяжестью перенесенной инфекции и наличием отклонений в структуре сердца [21]. Тем не менее в этом исследовании у 20% участников был обнаружен

перикардиальный выпот толщиной более 1 см (в сравнении с 7% в контрольной группе), а у 60% – признаки миокардита. В целом отклонения по данным МРТ наблюдались у 78% пациентов. В другом исследовании с участием 79 реконвалесцентов через три месяца после заболевания у 29% пациентов сохранялись патологические изменения, выявленные при анализе ремоделирования желудочков методом эхокардиографии (ЭхоКГ), что указывает на наличие воспалительного процесса в миокарде [22].

Согласно данным ретроспективного когортного исследования, включавшего 718365 пациентов с COVID-19, перикардит был диагностирован у 10706 человек (1,5%) [23]. Шестимесячная общая смертность в группе пациентов с перикардитом составила 15,5% (n=816), что значительно выше показателя в контрольной группе ($p<0,0001$). Пациенты с перикардитом также демонстрировали повышенный риск повторной госпитализации и развития осложнений, таких как внезапная остановка сердца, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и острый инфаркт миокарда, по сравнению с контрольной группой. Миокардит встречался чаще, чем перикардит, однако его связь с кардиальными осложнениями была менее выраженной.

Перикардит является типичным проявлением РЗ. Согласно данным Национальной базы госпитализированных пациентов США (National Inpatients Sample Database, более 100 миллионов пациентов), развитие перикардита статистически значимо связано с системной красной волчанкой (СКВ) (ОШ=3,671), системной склеродермией (ССД) (ОШ=3,615) и синдромом Шегрена (ОШ=1,631; $p=0,013$) [24].

Перикардит также наблюдается при болезни Стилла взрослых, васкулитах и других ИВРЗ [25]. Миоперикардит (панкардит) в сочетании с вальвулитом характерен для острой ревматической лихорадки. По данным ФБГНУ «НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой», его частота составляет 2,5–4,6% у взрослых [26] и 6,6% у детей [27].

Таким образом, при дифференциальной диагностике перикардита аутоиммунного и вирусного генеза необходимо учитывать наличие других клинических проявлений, а также аутоантител, связанных с РЗ.

Согласно данным метаанализа, включающего 16 когортных исследований с периодами наблюдения более одного месяца после выписки или двух месяцев после госпитализации, нарушения функционирования дыхательной системы наблюдались у 20% пациентов. Наиболее часто диагностировались диффузионные расстройства (снижение DLCO <80%), реже встречались рестриктивные (16%) и обструктивные (8%) вентиляционные нарушения. Эти изменения сохранялись длительное время и плохо поддавались коррекции [28].

Еще одним частым симптомом ПКС является одышка. Одышка встречается у 37% пациентов, перенесших COVID-19 [29]. Некоторые исследователи связывают ее возникновение с иммуноопосредованными нарушениями вегетативной нервной системы, что приводит к развитию синдрома ортостатической интолерантности без видимых структурных изменений в легких. Другие рассматривают одышку как следствие легочного фиброза [30].

Развитие постковидных изменений в дыхательной системе также может быть обусловлено разрастанием фиброзно-рубцовой ткани в паренхиме легких. Острый респираторный дис-

тресс-синдром (ОРДС), возникающий в острой фазе COVID-19, способствует стойкому повреждению альвеол и последующему фиброзированию. Этот процесс усиливается за счет тромбоэмболической микроангиопатии, ассоциированной с COVID-19, и иммуноопосредованных реакций в сосудистом русле легких. По мнению некоторых авторов, генетические особенности могут играть важную роль в предрасположенности к развитию постинфекционного фиброза легких [31].

В диагностике поражения легких при COVID-19 и ПКС ключевую роль играют рентгенологические признаки. Исследования показывают, что у 38% пациентов сохранялись изменения в органах дыхания, выявляемые лучевыми методами, в среднем через 54 дня после выписки. У 9% обследованных наблюдалось прогрессирование этих изменений в течение периода наблюдения [31]. Наиболее часто встречающиеся аномалии при визуализации включают помутнения по типу «матового стекла» (44,9%), ретикулярные изменения (21,2%), легочную консолидацию, фиброз (27,8%) и бронхоэктатическую болезнь (17%) [32].

X. Wu и соавт. продемонстрировали, что стойкие функциональные и рентгенологические отклонения сохранялись соответственно у 88 и 24% пациентов спустя 12 месяцев после госпитализации из-за COVID-19 [33]. Разрешение легочной патологии может свидетельствовать о том, что первоначальные изменения в легких были вызваны именно инфекцией SARS-CoV-2. Британское торакальное общество рекомендует проводить повторную рентгенографию через 12 недель для оценки интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19 [34].

Одышка и другие признаки поражения дыхательной системы также часто наблюдаются у пациентов с РЗ (*табл.*) [35]. Это создает сложности для клиницистов при дифференциальной диагностике, особенно если пациент с ИЗЛ в рамках РЗ перенес COVID-19. Общие клинические признаки включают сухой кашель, инспираторную одышку и крепитацию при аускультации. Необходимо учитывать, что помутнения по типу «матового стекла» и ретикулярные изменения могут встречаться не только при COVID-19, но и при интерстициальных заболеваниях легких, связанных с ССД, полимиозитом, антисинтетазным синдромом, а также при «метотрексатном» пневмоните.

Таким образом, важно, чтобы клиницисты были хорошо осведомлены о возможных результатах лучевой диагностики, а также о характерных особенностях, которые могут помочь в дифференциальной диагностике. В таких случаях необходим мультидисциплинарный подход, включающий взаимодействие ревматолога, рентгенолога и пульмонолога, для обеспечения качественного ведения пациентов и выбора оптимальной тактики лечения.

Кожные проявления COVID-19 стали предметом изучения практически сразу после начала пандемии. В одном из первых исследований, проведенных в Италии S. Recalcati и соавт., было отмечено, что около 20% госпитализированных пациентов имели кожные симптомы, такие как крапивница, эритематозная сыпь и везикулы, напоминающие высыпания при ветряной оспе [36].

По результатам когортного исследования A. D. Desai и соавт., персистирующая сыпь после перенесенного COVID-19 наблюдалась у 3% пациентов [37].

COVID-19	ИЗЛ на фоне РЗ
• Возникает внезапно • Сопровождается поражением верхних дыхательных путей, лихорадкой, миалгией, возможно, диареей, головной болью • Высокий уровень СОЭ, СРБ, Д-димера • Быстро (в течение нескольких дней) нарастает КТ-картина легочных изменений с обратной динамикой в течение нескольких месяцев • Быстро (в течение нескольких дней) снижается сатурация O₂ • Характер поражения сосудов – тромбоз	• Возникает исподволь • Возникает обычно на фоне других признаков РЗ • Лабораторные показатели повышаются при обострении или в дебюте (СКВ, системные васкулиты), степень повышения ниже. Д-димер повышается на фоне АФС • Прогрессирует медленно (годами) • КТ-картина прогрессирует медленно (годами) без обратной динамики • Сатурация O₂ снижается постепенно • Характер поражения сосудов – васкулит, фиброз сосудистой стенки

Наиболее часто встречающимися кожными проявлениями коронавирусной инфекции являются макулопапулезная сыпь, крапивница и так называемые псевдообморожения («ковидные пальцы», или «Chilblain-like lesions», ПО) [38]. ПО чаще всего возникают у подростков в возрасте 15–19 лет, хотя могут встречаться и у взрослых, преимущественно поражая пальцы нижних конечностей. У пациентов с ПО в 14,8% случаев выявляется повышение уровня Д-димера, а в 11,5% – наличие антинуклеарных антител. При этом повышение маркеров системного воспаления, таких как ферритин, СРБ или лейкоцитоз, наблюдается редко [39].

При видеокапилляроскопии ногтевого ложа у большинства таких пациентов обнаруживаются специфические изменения, включая перикапиллярный отек, расширение и аномалии капилляров, микрокровоизлияния на пальцах рук и ног. Это позволяет использовать капилляроскопию для дифференциальной диагностики между проявлениями COVID-19 и РЗ [40].

Как правило, ПО имеет доброкачественное и саморазрешающееся течение, и только у 16% больных требуется медикаментозное лечение, включающее топические или системные глюкокортикоиды, гепарин, нитроглицерин и тоцилизумаб [39].

В литературе описаны тяжелые формы ПО, протекающие с некрозом пальцев, которые обычно ассоциируются с тяжелым течением COVID-19. В биоптатах некротизированных тканей обнаруживаются признаки сосудистого воспаления [41]. В таких случаях нельзя исключать возможность развития иммуопосредованных тромботических нарушений, характерных для тяжелой формы коронавирусной инфекции, которые могут усугублять клинические проявления ПО.

В обзорном исследовании G. Casas и соавт., включавшем 375 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, было установлено, что ливедоидные поражения чаще ассоциируются с тяжелым течением COVID-19, тогда как ПО характерны для легких форм заболевания [42]. A. Perna и соавт. отметили высокую распространенность ПО по сравнению с другими кожными проявлениями – 46% случаев [43].

D. E. McMahon и соавт. провели анализ продолжительности дерматологических проявлений у 234 выздоровевших пациентов после COVID-19. К постковидным изменениям авторы отнесли кожные симптомы, которые сохранялись более 60 дней. В этом исследовании ПО наблюдались у 103 пациентов, из которых у семи были диагностированы критерии ПКС [44]. Согласно данным Международного дерматологического регистра, кожные проявления COVID-19 могут сохраняться до 150 дней в рамках ПКС, при этом наибольшая длительность симптомов также была зафиксирована при ПО и ретикулярном ливедо.

На сегодняшний день нет убедительных научных данных, подтверждающих прямую связь между COVID-19 и развитием системных васкулитов, таких как ANCA-ассоциированный васкулит, гигантоклеточный артериит, IgA-ассоциированный васкулит или синдром Гудпасчера. Тем не менее в некоторых клинических отчетах и сериях случаев предполагается потенциальная связь между инфекцией SARS-CoV-2 и этими состояниями.

L. Chularojanamontri и соавт. впервые описали как возникновение новых, так и обострение ранее диагностированных дерматозов у пациентов, перенесших COVID-19 [45]. Наиболее часто наблюдалась телогенная алопеция (77,7%), которая отмечалась преимущественно у женщин и развивалась в среднем через 57,1 дня после начала заболевания. Среди других дерматологических состояний, предположительно связанных с коронавирусной инфекцией, авторы отметили гнездную алопецию и псориаз. Авторы также подчеркнули, что после перенесенного COVID-19 обострения псориаза встречались чаще, чем обострения других дерматозов.

Выпадение волос является частым явлением после COVID-19 и может проявляться анагенной алопецией [46], которая характеризуется быстрой и значительной потерей волос вследствие тяжелой воспалительной реакции. Однако чаще наблюдается телогенная алопеция – обратимая форма диффузного выпадения волос, которая обычно развивается через 7–8 недель после заболевания [47]. Другими постковидными нарушениями волосяного покрова являются гнездная алопеция и андрогенная алопеция [48], связанные с физиологическим и психосоциальным стрессом.

Аналогичные кожные проявления нередко встречаются при ИВРЗ. Например, перниоз или алопеция могут наблюдаться при системных заболеваниях соединительной ткани, таких как СКВ. Поражения кожи в рамках ПКС могут возникать по тем же механизмам, что и при СЗСТ, включая патологию микроциркуляторного русла в дистальных отделах конечностей. При этом капилляроскопия ногтевого ложа может быть полезным инструментом для дифференциальной диагностики между постковидными изменениями и проявлениями РЗ [40].

Заключение

Некоторые клинические проявления ПКС схожи с симптомами РЗ, что создает сложности в диагностике. Пациенты с подозрением на ПКС должны быть тщательно обследованы для исключения обострения ранее существовавшего РЗ или развития нового заболевания. Это позволит своевременно назначить адекватное лечение, включая глюкокортикоиды, цитостатики и ГИБТ, либо скорректировать уже проводимую терапию.

Учитывая значительное сходство между дебютом РЗ и проявлениями ПКС, данная проблема остается серьезной диагностической задачей. В современных условиях скрупулезный сбор анамнеза, физикальное, лабораторное и инструментальное обследования, а также динамическое наблюдение приобретают еще большую значимость. Таким образом, комплексный подход к диагностике становится ключевым элементом успешного лечения в постковидную эпоху.

Список литературы / References

- Rahmati M, Udeh R, Yan DK, et al. A systematic review and meta-analysis of long-term sequelae of COVID-19 2-year after SARS-CoV-2 infection: A call to action for neurological, physical, and psychosocial sciences. *J Med Virol*. 2023; 95: e28852. <https://doi.org/10.1002/jmv.28852>
- Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, et al. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis*. 2021; 73: 11: e4058–e4063. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1792>
- Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (2): 258–263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021; 11: 16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
- Ghosh J, Piroth L, Epaulard O, et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (7): 1041.e1–1041.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.03.012
- Sulewski A, Sieraf D, Szykuk K, Dąbrowski M, Kubasewski Ł, Lukoszek D, Chryste A. Avascular Necrosis Bone Complication after Active COVID-19 Infection: Preliminary Results. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 30; 57 (12): 1311. DOI: 10.3390/medicina57121311
- Baimukhamedov C, Botabekova A, Lessova Z, et al. Osteonecrosis amid the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int*. 2023; 43 (7): 1377–1378. DOI: 10.1007/s00296-023-05332-3
- Hassan AAA, Khalifa AA. Femoral head avascular necrosis in COVID-19 survivors: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2023 Sep; 43 (9): 1583–1595. DOI: 10.1007/s00296-023-05373-8
- Mont MA, Pivec R, Banerjee S, et al. High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review. *J Arthroplasty*. 2015 Sep; 30 (9): 1506–1512.e5. DOI: 10.1016/j.arth.2015.03.036
- Zhao R, Wang H, Wang X, Feng F. Steroid therapy and the risk of osteonecrosis in SARS patients: a dose-response meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017; 28 (3): 1027–1034. DOI: 10.1007/s00198-016-3824-z
- Chang C, Greenspan A, Gershwin ME. The pathogenesis, diagnosis and clinical manifestations of steroid-induced osteonecrosis. *J Autoimmun*. 2020 Jun; 110: 102460. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102460
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 30183-5
- Liu J, Li S, Liang B, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020 May; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
- Salvio G, Gianfelice C, Firmani F, et al. Bone metabolism in SARS-CoV-2 disease: possible osteoimmunology and gender implications. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2020; 18 (4): 51–57. DOI: 10.1007/s12018-020-09274-3
- Zhang B, Zhang S. Corticosteroid-Induced Osteonecrosis in COVID-19: A Call for Caution. *J Bone Miner Res*. 2020; 35 (9): 1828–1829. DOI: 10.1002/jbmr.4136
- Bejoy P, Prerona M, Yuti K, et al. COVID-19 and Its Long-Term Impact on the Cardiovascular System. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2023; 21: 211–218. DOI: 10.1080/14779072.2023.2184800
- Inglis CB, Grimsby J, Mecina A, et al. Cardiac dysfunction and arrhythmias 3 months after hospitalization for COVID-19. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11 (3): e023473. DOI: 10.1161/JAHA.121.023473
- Biscaccia G, Ricci F, Recce V, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 and cardiovascular autonomic dysfunction: what do we know? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021; 8 (11): 156. DOI: 10.3390/jcdd8110156
- Soewono KY, Raney KC, Sidhu MS. Pericarditis with pericardial effusion as a delayed complication of COVID-19. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2021; 34 (5): 629–630. DOI: 10.1080/08998280.2021.1918975
- Dini FL, Baldini U, Bytyçi I, et al. Acute pericarditis as a major clinical manifestation of long COVID-19 syndrome. *Int J Cardiol*. 2023 Mar 1; 374: 129–134. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.12.019
- Puntmann VO, Careff ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
- Moody WE, Liu B, Mahmoud-Elsayed HM, et al. Persisting Adverse Ventricular Remodeling in COVID-19 Survivors: A Longitudinal Echocardiographic Study. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2021; 34: 562–566. DOI: 10.1016/j.echo.2021.01.020
- Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, et al. Prevalence of Post-Acute COVID-19 Syndrome Symptoms at Different Follow-up Periods: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Microbiol. Infect*. 2022; 28: 657–666. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014

Сведения об авторах

Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник. E-mail: eugpoz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1833-5357
Белов Борис Сергеевич, д.м.н., зав. лабораторией. E-mail: belovbor@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7091-2054
Гриднева Галина Игоревна, к.м.н., научный сотрудник. E-mail: gigridneva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0928-3911

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Лаборатория коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики, Москва, Россия

Автор для переписки: Аронова Евгения Сергеевна. E-mail: eugpoz@mail.ru

Для цитирования: Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И. Постковидный синдром с позиции ревматолога: проблемы дифференциальной диагностики. Медицинский алфавит. 2025; (9): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-32-36>

- Al-Khadra Y, Darmoch F, Moussa Pacha H, et al. P5341 Autoimmune disease association with pericardial diseases: An analysis of the national inpatient sample. *Eur Heart J*. 2018; 39 (Suppl 1): ehy566.P5341. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy566.P5341
- Белов Б.С., Тарасова Г.М. Перикардиты в ревматологии: современные клинико-диагностические аспекты и вопросы терапии. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (1): 26–30. Belov B.S., Tarasova G.M. Pericarditis in rheumatology: modern clinical and diagnostic aspects and treatment aspects. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (1): 26–30. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200060
- Джузенова Б.С., Котельникова Г.П., Михайлова И.Н., Насонова В.А. Острый ревмокардит у молодых мужчин. *Терапевтический архив*. 1992; 4: 58–62. Dzhuzenova B.S., Kotelnikova G.P., Mikhailova I.N., Nasonova V.A. Acute rheumatic carditis in young men. *Ther. archive*. 1992; 4: 58–62. (In Russ.).
- Медынцева А.Г. Физическая работоспособность больных ревматизмом детей на этапе диспансеризации: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1990. Medynitseva L.G. Physical performance of children with rheumatism at the stage of medical examination: Abstract of Cand. Sci. (Med.) dissertation. Moscow, 1990. (In Russ.).
- Long Q, Li J, Hu X, et al. Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 702635. DOI: 10.3389/fmed.2021.702635
- Cares-Marambio K, Montenegro-Jiménez Y, et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2021; 18: 14799731211002240. DOI: 10.1177/14799731211002240
- Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin med (Lond)*. 2021; 21 (1): e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
- Duong-Quy S, Vo-Pham-Minh T, Tran-Xuan Q, et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts-Challenges and Futures: A Narrative Review. *Pulm Ther*. 2023; 9 (3): 295–307. DOI: 10.1007/s41030-023-00226-y. Epub 2023 May 20.
- Guinto E, Gerayeli FV, Eddy RL, et al. Post-COVID-19 dyspnoea and pulmonary imaging: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023; 32 (169): 220253. DOI: 10.1183/16000617.0253-2022
- Wu X., Liu X., Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2021; 9 (7): 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600 (21) 00174-0
- George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020; 75: 1009–1016. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314
- Методические рекомендации «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». Терапия. 2022; 1 (Приложение): 1–147. Guidelines «Characteristics of the course of long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures». *Therapy*. 2022; 1 (Supplement): 1–147. (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147>
- Recalcati S. Кожные проявления при COVID-19: первая точка зрения. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2020; 34 (5): e212–e213. DOI: 10.1111/jdv.16387
- Desai AD, Lavelle M, Boursicot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022; 322 (1): C1–C11. DOI: 10.1152/ajpcell.00375.2021
- McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, et al. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. *Lancet Rheumatol*. 2021; 3 (3): e224–e233. DOI: 10.1016/S2665-9913 (20) 30420-3
- Rocha KO, Zanuncio VV, Freitas BAC, Lima LM. «COVID toes»: A meta-analysis of case and observational studies on clinical, histopathological, and laboratory findings. *Pediatr Dermatol*. 2021; 38 (5): 1143–1149. DOI: 10.1111/pde.14805
- Mehta P, Bunker CB, Ciurtin C, et al. Chiblain-like acral lesions in long COVID-19: management and implications for understanding microangiopathy. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21 (7): 912. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00133-X
- Chaudhary H, Mohan M, Jain A, et al. Acral Gangrene: Ugly Cousin of «COVID Toes» in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2? *Pediatr Infect Dis J*. 2021; 40 (8): e312–e313. DOI: 10.1097/INF.0000000000003181
- Casas G, Catalá A, Hernández C, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020; 183 (1): 71–77. DOI: 10.1111/bjd.19163
- Perna A, Passiature M, Massaro A, et al. Skin manifestations in COVID-19 patients, state of the art. A systematic review. *Int J Dermatol*. 2021; 60 (5): 547–553. DOI: 10.1111/ijd.15414
- McMahon DE, Gallman AE, Hruza GJ, et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21 (3): 313–314. DOI: 10.1016/S1473-3099 (20) 30986-5
- Chularajanamontri L, Tuchinda P, Rujitharanawong C, et al. New-onset and exacerbated skin diseases after COVID-19 infection: a systematic review. *J Dermatol*. 2022; 49 (11): e419–e421. DOI: 10.1111/1346-8138.16501
- Shanshal M. COVID-19 related anagen effluvium. *J Dermatolog Treat*. 2022; 33 (2): 1114–1115. DOI: 10.1080/09546634.2020.1792400
- Aksoy H, Yildirim UM, Ergen P, Gürel MS. COVID-19 induced telogen effluvium. *Dermatol Ther*. 2021; 34 (6): e15175–e15175. DOI: 10.1111/dth.15175
- Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, et al. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: the «Gabin sign». *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83 (2): 680–682. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.079

Статья поступила / Received 31.03.25
 Получена после рецензирования / Revised 01.04.25
 Принята к публикации / Accepted 04.04.25

About authors

Aronova Evgeniya S., PhD Med, researcher. E-mail: eugpoz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1833-5357
Belov Boris S., DM Sci (habil.), head of Dept. E-mail: belovbor@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7091-2054
Gridneva Galina I., PhD Med, researcher. E-mail: gigridneva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0928-3911

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Laboratory of Comorbid Infections and Vaccine Prevention, Moscow, Russia

Corresponding author: Aronova Evgeniya S. E-mail: eugpoz@mail.ru

For citation: Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I. Postcovid syndrome from the perspective of a rheumatologist: problems of differential diagnosis. *Medical alphabet*. 2025; (9): 32–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-32-36>



Сывороточный кальпротектин в роли маркера активации аутоиммунитета при ревматических заболеваниях

С. С. Спицина^{1, 2}, Л. Н. Шилова², Е. Э. Мозговая¹, С. А. Бедина¹, А. С. Трофименко¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А. Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Кальпротектин – гетеродимер, образованный двумя белками, S100A8 и S100A9, которые в основном продуцируются активированными моноцитами и нейтрофилами. Роль кальпротектина в патогенезе, диагностике и мониторинге ревматических заболеваний привлекает большое внимание в последние годы. Согласно современным данным, циркулирующий сывороточный кальпротектин может рассматриваться в качестве маркера воспалительного процесса, обусловленного активностью нейтрофилов. Обнаружена связь между его высоким уровнем с некоторыми тяжелыми проявлениями аутоиммунных заболеваний, например, такими как гломерулонефрит, фиброз легких. Также представляет интерес его потенциальная роль мишени для лекарственной терапии, индикатора прогноза терапевтического ответа на лечение. В данной статье рассмотрены ключевые биологические функции кальпротектина, которые могут быть вовлечены в этиопатогенез ревматологических заболеваний, представляющие его потенциальное использование в качестве биомаркера данных патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сывороточный кальпротектин, нейтрофильные внеклеточные ловушки, ревматоидный артрит, болезнь Стилла взрослых, системная красная волчанка, системная склеродермия, АНЦА-ассоциированные васкулиты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Serum calprotectin as a marker of autoimmunity activation in rheumatologic diseases

S. S. Spitsina^{1, 2}, L. N. Shilova², E. E. Mozgovaya¹, S. A. Bedina¹, A. S. Trofimenko¹

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovskiy, Volgograd, Russia

² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

Calprotectin is a heterodimer formed by two proteins, S100A8 and S100A9, which are mainly produced by activated monocytes and neutrophils. The role of calprotectin in the pathogenesis, diagnosis and monitoring of rheumatic diseases has attracted a high attention in the last years. According to modern data, circulating serum calprotectin can be considered as a marker of the inflammatory process due to neutrophil activity. An association between its high level and some severe manifestations of autoimmune diseases, such as glomerulonephritis and pulmonary fibrosis, has been found. Also, of interest is its potential role as a target for drug therapy, an indicator of prognosis of therapeutic response to treatment. This article reviews the key biological functions of calprotectin that may be involved in the pathogenesis of rheumatologic diseases, presenting its potential use as a biomarker of these pathologies.

KEYWORDS: serum calprotectin, neutrophil extracellular traps, rheumatoid arthritis, adult Still's disease, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, ANCA-associated vasculitis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Нейтрофилы являются одними из важнейших клеток иммунной системы, играющими ключевую роль в защите организма от патогенов путем различных механизмов, включая фагоцитоз и дегрануляцию цитоплазматических белков с бактерицидной активностью. Помимо этих механизмов нейтрофилы, выполняя свою функцию, способны создавать внеклеточные нейтрофильные ловушки (NETs). NETs содержат гранулярные белки (например, катепсин G, миелопероксидазу, лизоцим), пероксисомальные (каталазу и др.), гликолитические ферменты (например, альдолазу, глюкокиназу, пируваткиназу, α-енолазу), компоненты клеточного ядра (например, гистоны H2A, H3 и H4), цитоплазмы (S100A8, S100A9 и S100A12) и цитоскелета (например, актин, пластин-2) [1]. Однако полный состав NETs до сих пор остается неизученным.

NETs обладают не только защитными функциями, но могут оказывать и цитотоксические эффекты, высвобождая нуклеиновые кислоты и белки в роли антигенов, и тем самым стимулировать аутоиммунные реакции. Белки, содержащиеся в NETs, могут представлять собой мишень для образования иммунных комплексов и аутоантител, вызывая дальнейшую стимуляцию образования NETs и приводя к порочному кругу [2].

Одним из содержащихся в NETs белком является кальпротектин. Кальпротектин (S100A8/A9) представляет собой гетеродимер, образованный двумя белками, S100A8 и S100A9, составляющими половину цитозольных белков моноцитов и нейтрофилов. Имеет разные синонимы: миелоид-родственные белки-8 и -9 (MRP-8 и MRP-9); белки, родственные фактору ингибирования миграции макрофагов, 8 и 14 кДа (MRP-8 и MRP-14); кальгранулин А и В; алармины.

Участие S100A8 и S100A9 в воспалительном процессе известно на протяжении более 20 лет [3]. Также данные белки принимают участие в развитии злокачественных новообразований, деменции, ожирения и атеросклероза [4–7]. Доказана их роль в развитии воспалительных заболеваний кишечника, что делает эти белки диагностическим биомаркером при обнаружении в кале [7–8]. Однако значение кальпротектина (S100A8/A9) в патогенезе ревматологических патологий продолжает изучаться, привлекая большое внимание в последнее десятилетие. Его применение в диагностике ревматических заболеваний у детей, таких как ювенильный идиопатический артрит, пурпура Шенлейна – Геноха, болезнь Кавасаки, криопирин-ассоциированные периодические синдромы и семейная средиземноморская лихорадка, уже неоднократно рассматривалось [9]. Недавние исследования показывают, что кальпротектин может выступать биомаркером при мониторинге активности аутоиммунных заболеваний и у взрослых [7].

Структура кальпротектина (S100A8/A9)

Белки S100A8 и S100A9, относящиеся к семейству S100, характеризуются общей структурой. В настоящее время идентифицировано более 20 членов семейства S100. Белок S100A8 состоит из 93 аминокислот и имеет молекулярную массу 10,8 кДа, S100A9 – из 114 аминокислот с молекулярной массой 13,2 кДа. Основной элемент каждого белка состоит из двух альфа-спиралей, соединенных центральной петлевидной областью. Оба белка способны связывать два иона кальция (Ca^{2+}) и другие двухвалентные металлы, включая цинк (Zn^{2+}). Связывание ионов влияет на конформационные изменения белков, способствуя образованию различных форм [10]. Белки S100A8 и S100A9 могут формировать разнообразные комплексы: гомодимеры (каждая субъединица образует димер самостоятельно), гетеродимеры (наиболее распространенная форма – комплекс $(\text{S100A8/A9})_2$), гетеротетрамеры (более крупные комплексы, образованные четырьмя белковыми единицами – $(\text{S100A8/A9})_4$). Наиболее биологически значимой формой является именно гетеродимерная структура S100A8/A9 [11].

Таким образом, белки S100A8 и S100A9 играют важную роль в клеточной сигнализации и функционировании иммунной системы благодаря своей способности к связыванию ионов и формированию устойчивых гетеродимерных комплексов.

Биологические свойства кальпротектина (S100A8/A9)

Белки S100A8 и S100A9, объединенные в комплексе кальпротектина, выполняют важные биологические роли в воспалительных процессах и иммунной защите организма. S100A8/A9 синтезируется главным образом в моноцитах и нейтрофилах во время ранних стадий дифференцировки. Активация продукции запускается распознаваемыми паттернами, такими как PAMPs (паттерны, ассоциированные с патогенными микроорганизмами) и DAMPs (молекулы повреждения ткани) [12].

Под воздействием определенных условий могут производить S100A8/A9 и другие типы клеток, включая эндотелиальные клетки, кератиноциты, остеокласты, хондроциты

и синовиоциты [13]. Комплекс S100A8/A9 способствует выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов, стимулируя воспалительные процессы; регулирует миграцию лейкоцитов и цитоскелетные перестройки, необходимые для передвижения клеток; обладает прямым антибактериальным эффектом путем хелатирования необходимых бактериям микроэлементов марганца (Mn^{2+}) и цинка (Zn^{2+}) [14].

S100A8/A9 играет ключевую роль в развитии воспалительных процессов, особенно связанных с поражением суставов. Его повышенные уровни обнаруживаются в суставных тканях и синовиальной жидкости, что свидетельствует о важной роли комплекса в развитии данных патологий [7, 10].

Роль S100A8/A9 в адаптивном иммунитете

Белковый комплекс S100A8/A9 выступает одним из важнейших медиаторов взаимодействия между врожденным и адаптивным иммунитетом, играющим центральную роль в регулировании иммунных реакций. S100A8/A9 стимулирует развитие аутореактивных CD8⁺ Т-клеток, усиливая реакцию на антигены, представляемые антиген-презентирующими клетками; участвует в передаче сигналов от CD40-лиганда, способствующих активации В-клеток и секреции антител. Нарушение естественной толерантности Т-клеток способствует развитию аутоиммунных состояний.

Исследования показали, что дефицит S100A8/A9 уменьшает производство провоспалительных цитокинов и аутоантител, подчеркивая важность этих белков в иницировании воспалительных реакций [15].

S100A8/A9 способен оказывать значительное влияние на баланс между провоспалительными и противовоспалительными процессами, являясь важным фактором поддержания гомеостаза иммунной системы.

S100A8/A9 при ревматоидном артрите

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, характеризующееся синовиальным воспалением, деструкцией суставного хряща и эрозией костной ткани.

Основным источником S100A8/A9 при РА являются макрофаги, полиморфно-ядерные нейтрофилы, а также синовиальные фибробласты и хондроциты. Через взаимодействие с рецепторами Toll-подобного типа 4 (TLR4) кальпротектин стимулирует воспалительный каскад, вызывая выработку провоспалительных медиаторов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6 и матриксных металлопротеиназ (MMP), способствующих деструкции суставного хряща. Хондроциты реагируют повышением выработки хондролитических лизосомальных протеаз, что дополнительно запускает активность пути ядерного фактора каппа-В (NF- κ B). Этот механизм повышает распад протеогликанов и снижает синтез новых компонентов хрящевой матрицы, вызывая постепенную деградацию суставного хряща [16–18].

Макрофаги, производящие S100A8/A9, способствуют нарушению баланса ремоделирования костной ткани, увеличивая ее разрушение. Остеокласты зависят от сигнала S100A8/A9, который ускоряет потерю костной массы путем стимуляции резорбционных процессов [19].

Высокие уровни S100A8/A9 обнаруживаются преимущественно у пациентов с активным течением РА, отражая степень воспалительного процесса. Наличие повышенного уровня S100A8/A9 в сыворотке крови, так же как и в синовиальной жидкости, тесно связано с наличием ревматоидного фактора и антицитруллиновых антител [20, 21].

S100A8/A9 быстро снижается после начала лечения базисными противовоспалительными или биологическими препаратами, демонстрируя более выраженную динамику в сравнении с традиционными показателями воспаления (С-реактивный белок, СОЭ). Изменения S100A8/A9 позволяют отслеживать эффективность проводимого лечения, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α (iTNF- α), показывая обратную зависимость между уровнем S100A8/A9 и эффективностью терапии [22].

Влияние кортикостероидов на уровень S100A8/A9 остается предметом дискуссий. Одни исследования показывают снижение уровня S100A8/A9 на фоне стероидной терапии, тогда как другие сообщают о повышении одновременно с увеличением числа лейкоцитов [23, 24].

Уровень S100A8/A9 прямо коррелирует с результатами ультразвукового исследования суставов, особенно крупных, и обладает высокой способностью предсказывать наличие синовита [25]. Также S100A8/A9 ассоциирован с двумя показателями повреждения суставов: модифицированной шкалой Шарпа – ван дер Хейде и шкалой повреждения суставов при РА (RAAD). Пациенты с высоким S100A8/A9 имеют больше эрозивных изменений на рентгенограммах суставов, что предполагает более агрессивное течение заболевания [26].

Исследования на животных моделях показали, что блокирование S100A9, одного из компонентов кальпротектина, эффективно снижает выраженность симптомов артрита, открывая возможность разработки новых препаратов, нацеленных на этот белок [27].

Нормальный уровень S100A8/A9 может рассматриваться как маркер ремиссии РА.

Таким образом, определение воспалительных маркеров, включая сывороточный уровень S100A8/A9, может дополнительно повысить диагностику субклинической активности заболевания у пациентов с РА.

S100A8/A9 при болезни Стилла взрослых

Были проведены несколько исследований определения S100A8/A9 у пациентов с болезнью Стилла взрослых. Сывороточные уровни S100A8/A9 были выше у данных пациентов, чем в контрольной группе или при других аутоиммунных заболеваниях, включая РА, СКВ и синдром Шегрена, тем самым подтверждая его использование в качестве диагностического биомаркера. S100A8/A9 показал положительную корреляцию с лабораторными показателями, в частности, с ферритином и в меньшей степени с количеством лейкоцитов, СРБ и печеночными ферментами. Отрицательная корреляция была обнаружена с гемоглобином. S100A8/A9 также был связан с показателями активности заболевания и ответом на лечение. Не было обнаружено никакой связи с клиническими проявлениями, за исключением боли в горле, которая является одним из ранних проявлений заболевания [28, 29].

S100A8/A9 при анкилозирующем спондилоартрите

Имеющиеся исследования кальпротектина при спондилоартритах демонстрируют ряд интересных фактов.

Показано, что концентрация S100A8/A9 значительно повышается в синовиальной ткани больных, что свидетельствует о присутствии нейтрофилов и моноцитов. Исследование De Rycke et al. продемонстрировало увеличение содержания S100A8/A9 в синовиальной жидкости воспаленных суставов, сопровождающееся позитивной корреляцией с признаками местного воспаления [30].

Однако наблюдаются противоречивые результаты относительно уровня S100A8/A9 в сыворотке крови пациентов с анкилозирующим спондилоартритом. Некоторые исследования указывают на его повышение, другие не отмечают достоверных различий с контрольной группой. Предположительно, периферическое поражение суставов ведет к повышению уровня S100A8/A9, что объясняет его нормальные значения у пациентов только с осевым поражением [31].

Большинство исследований не нашли значимых корреляций уровня S100A8/A9 с индексами активности заболевания (BASDAI, ASDAS) [32].

Несмотря на возможную перспективность применения S100A8/A9 как потенциального биомаркера анкилозирующего спондилоартрита, существующие литературные данные отличаются противоречивостью, требуют проведения дополнительных исследований.

Помимо суставов, высокий уровень S100A8/A9 обнаружен в слизистых оболочках, включая кишечник. Наличие субклинических воспалительных очагов в кишечнике может вносить вклад в общее повышение уровня S100A8/A9 в сыворотке крови, затрудняя прямую корреляцию с активностью основного заболевания [8, 32].

Сывороточный S100A8/A9 достоверно повышается у пациентов с увеитом, что может быть использовано в диагностике офтальмологических проявлений [33].

Лечение ингибиторами ФНО- α и ИЛ-17А приводит к быстрому снижению уровня S100A8/A9, что делает его эффективным инструментом мониторинга эффективности лечения [34].

Установлена взаимосвязь высокого исходного уровня S100A8/A9 с риском рентгенологического прогрессирования у пациентов с аксиальным спондилоартритом [34].

Таким образом, необходимы дополнительные исследования, позволяющие подтвердить роль S100A8/A9 как показателя ранней диагностики, активности заболевания и инструмента персонализированного подбора терапии.

S100A8/A9 при псориатическом артрите

Псориатический артрит (ПсА) характеризуется сочетанным поражением суставов и кожных покровов, при котором не только нейтрофилы и моноциты могут выделять S100A8/A9, но и кератиноциты [35].

Ряд исследований подтвердил чувствительность и специфичность сывороточного S100A8/A9 как индикатора воспаления и степени тяжести ПсА. Уровень S100A8/A9 прямо коррелирует с числом пораженных суставов, индексом RICCI, но слабо ассоциируется с кожными симптомами.

После лечения метотрексатом изменение уровня S100A8/A9 оказалось более чувствительным индикатором эффективности терапии, чем классические маркеры [36].

Таким образом, использование S100A8/A9 в клинической практике имеет ряд преимуществ в ранней диагностике нарастания активности ПсА, оценке интенсивности воспалительного процесса, мониторинге эффективности лечения, прогнозировании возможных осложнений.

S100A8/A9 при системной красной волчанке

Системная красная волчанка (СКВ) – это мультифакторное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хронической активацией иммунной системы с гиперпродукцией аутоантител. Одним из важных компонентов воспаления при СКВ является кальпротектин, продукция которого усиливается в ответ на стимуляцию иммунными комплексами, что увеличивает его концентрацию в крови и тканях.

Экстравазкулярный выход нейтрофилов сопровождается образованием нитей ДНК с прикрепленными молекулами S100A8/A9, формируя структуры NETs, усиливающих воспалительную реакцию.

Понимание роли S100A8/A9 для патогенеза СКВ перспективно в плане разработки таргетной терапии, направленной на ограничение активности S100A8/A9. Определение уровней кальпротектина может служить дополнительным методом диагностики и мониторинга активности СКВ, позволяя оценить эффективность применяемой терапии. Однако необходимо дальнейшее изучение путей активации и регуляции экспрессии S100A8/A9, чтобы окончательно подтвердить статус биомаркера и потенциальной цели терапии при СКВ.

Повышенная концентрация S100A8/A9 обнаруживается у пациентов с гломерулонефритом, особенно при наличии пролиферативных изменений [37].

S100A8/A9 активно экспрессируется в эпидермисе, особенно в зоне поражений кожи, где синтезируются кератиноцитами. Воздействие солнечного света провоцирует выброс S100A8/A9, усиливая воспаление и способствуя аутоиммунным нарушениям [38].

Положительная корреляция между уровнем S100A8/A9 с индексами активности и повреждения СКВ (SLEDAI, SLICC/ACR) подчеркивает его роль потенциального биомаркера активности заболевания. Даже при клиническом снижении активности СКВ сохраняется повышенная концентрация кальпротектина, что может указывать на продолжающееся субклиническое воспаление, ведущее к постепенному прогрессированию поражения органов [39].

Повышенные уровни S100A8/A9 обнаружены у пациентов с СКВ при наличии антител к двуспиральной ДНК и артрита [3].

S100A8/A9 ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых событий. Не найдено достоверной связи между уровнем S100A8/A9 и венозными тромбозами, несмотря на его участие в формировании тромботических процессов. Источником S100A8/A9 при СКВ могут быть и сосудистый эндотелий, где он стимулирует воспаление и развитие атеросклероза [39].

Дальнейшая работа над пониманием механизмов, ведущих к повышению уровня S100A8/A9, позволит улучшить диагностику и лечение СКВ, минимизируя риски развития тяжелых осложнений.

S100A8/A9 при синдроме Шегрена

Несколько исследований показали, что уровень кальпротектина в сыворотке крови и в слюне пациентов с синдромом Шегрена выше, чем в контрольной группе, что подтверждает его роль в воспалении. Не установлена четкая связь между уровнем S100A8/A9 и степенью выраженности лимфоцитарной инфильтрации в биоптатах слюнных желез [40]. Тем не менее определение уровня S100A8/A9 в слюне может оказаться удобным и неинвазивным способом оценки активности заболевания у пациентов с синдромом Шегрена.

У пациентов с синдромом Шегрена выявлена высокая распространенность атеросклероза сонных артерий, что связано с повышением уровня сывороточного кальпротектина независимо от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Такие результаты предполагают, что S100A8/A9 является биомаркером субклинического атеросклероза при синдроме Шегрена [41].

S100A8/A9 при системной склеродермии

Системная склеродермия (ССД) – тяжелое аутоиммунное заболевание, характеризующееся избыточным отложением коллагена и фиброзом внутренних органов, особенно легких и кожи.

Кальпротектин вырабатывается поврежденными кератиноцитами и плазмацитоидными дендритными клетками, активирует фибробласты, стимулируя их размножение и синтез профибротических цитокинов, что усугубляет фиброз [42].

Повышенные сывороточные уровни S100A8/A9 ассоциированы с такими проявлениями ССД, как легочный фиброз, поражение почек, миозит и артрит. Высокие концентрации S100A8/A9 в бронхоальвеолярной жидкости свидетельствуют о связи с развитием легочного фиброза, делая его перспективным маркером повреждения легких [42, 43].

S100A8/A9 при АНЦА-ассоциированных васкулитах

АНЦА-ассоциированные васкулиты – группа аутоиммунных заболеваний, характеризующихся воспалением мелких кровеносных сосудов и присутствием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). В последние годы повышенное внимание уделяется исследованию в их патогенезе роли S100A8/A9.

Высокие уровни кальпротектина обнаружены на поверхности циркулирующих лейкоцитов и в сыворотке крови, что коррелирует с активностью заболевания лучше, чем показатель АНЦА [44].

S100A8/A9 присутствует в почечных клубочках, особенно в местах активного воспаления, таких как зоны фокального некроза и полулуний, что поддерживает гипотезу о его непосредственной роли в патогенезе. В модели с грызунами при дефиците S100A9 снижалась активность сосудистого воспаления, доказывая его роль в развитии васопатий [44].

Определение сывороточного уровня S100A8/A9 может быть использовано для оценки эффективности лечения и своевременной диагностики васкулитов.

S100A8/A9 при гигантоклеточном артериите и ревматической полимиалгии

Клинические исследования с небольшими выборками пациентов продемонстрировали значительную роль S100A8/A9 в патогенезе гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии, обнаружив повышение его сывороточного уровня в сравнении со здоровой контрольной группой. Концентрация кальпротектина коррелирует с острофазовыми маркерами и быстро снижается после начала стероидной терапии [45, 46].

Возможно, S100A8/A9 участвует в активации эндотелиальных клеток, что ведет к проникновению лейкоцитов из *vasa vasorum* в сосудистую стенку, вызывая хроническое воспаление.

Выводы

Кальпротектин (S100A8/A9) является белком острой фазы, вырабатывается активированными нейтрофилами, в отличие от цитокинов, относительно стабилен и легко измеряется методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови, что делает его кандидатом на биомаркер воспалительных заболеваний. Однако следует учитывать сопутствующие неаутоиммунные воспалительные состояния, которые могут быть связаны с ревматическими заболеваниями и также повышать его уровень.

Интерес представляет возможная роль S100A8 и/или S100A9 как мишени лечения. Имеются данные, что ряд иммуномодуляторов, особенно генно-инженерных биологических агентов, снижают экспрессию S100A8/A9.

Кальпротектин может выступить более точным маркером по сравнению с традиционными, поскольку коррелирует с минимальным субклиническим воспалением и способен предсказывать рецидив при некоторых аутоиммунных заболеваниях, включая СКВ, АНЦА-ассоциированные васкулиты. Высокие уровни S100A8/A9 в сыворотке также связаны с тяжелыми структурными повреждениями при РА, в меньшей степени при анкилозирующем спондилоартрите; гломерулонефритом при СКВ; фиброзом легких при ССД.

Таким образом, после проведения дополнительных исследований с определением пороговых значений кальпротектина может рассматриваться как маркер системного воспаления наряду с классическими при большинстве ревматологических заболеваний.

Список литературы / References

1. Homa-Mlak I, Mazurek M, Majdan A, Mlak R, Majdan M, Metelka-Massalska T. Serum Calprotectin – a NET Product – as a Biomarker of Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Single-Center Case-Control Study from Poland. *Med Sci Monit.* 2022 Jul 13; 28: e936534. DOI: 10.12659/MSM.936534
2. Barnado A, Crofford LJ, Oates JC. At the Bedside: Neutrophil extracellular traps (NETs) as targets for biomarkers and therapies in autoimmune diseases. *J Leukoc Biol.* 2016; 99 (2): 265–78. DOI: 10.1189/jlb.5BT0615-234R
3. Haga HJ, Brun JG, Berntzen HB, Cervera R, Khamashta M, Hughes GR. Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus.* 1993 Feb; 2 (1): 47–50. DOI: 10.1177/096120339300200108
4. Markowitz J, Carson WE 3rd. Review of S100A9 biology and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Jan; 1835 (1): 100–9. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.10.003
5. Horvath I, Jia X, Johansson P, Wang C, Moskalenko R, Steinau A, Forsgren L, Wågberg T, Svensson J, Zetterberg H, Morozova-Rocha LA. Pro-inflammatory S100A9 Protein as a Robust Biomarker Differentiating Early Stages of Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci.* 2016 Jan 20; 7 (1): 34–9. DOI: 10.1021/acscchemneuro.5b00265
6. Krzylak P, Novák J, Novák M, Fodor GJ. Role of calprotectin in cardiometabolic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014 Feb; 25 (1): 67–75. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.01.005
7. Pruenster M, Vogl T, Roth J, Sperandio M. S100A8/A9: From basic science to clinical application. *Pharmacol Ther.* 2016 Nov; 167: 120–131. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.015
8. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta.* 2020 Nov; 510: 556–565. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.025
9. Mariani A, Marsili M, Nozzi M, Faricelli R, Chiarelli F, Breda L. Serum calprotectin: review of its usefulness and validity in paediatric rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 Jan-Feb; 33 (1): 109–14.
10. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2004 Dec; 50 (12): 3762–71. DOI: 10.1002/art.20631
11. Kornödörfer IP, Brueckner F, Skerra A. The crystal structure of the human (S100A8/S100A9)2 heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting alpha-helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *J Mol Biol.* 2007 Jul 27; 370 (5): 887–98. DOI: 10.1016/j.jmb.2007.04.065
12. Omeffo F, Friso L, Astorri D, Botsios C, Raffener B, Punzi L, Doria A. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017 Apr; 242 (8): 859–873. DOI: 10.1177/1535370216681551
13. Nukui T, Eshima R, Sakaguchi M, Sonogawa H, Katagiri C, Hibino T, Huh NH. S100A8/A9, a key mediator for positive feedback growth stimulation of normal human keratinocytes. *J Cell Biochem.* 2008 May 15; 104 (2): 453–64. DOI: 10.1002/jcb.21639. PMID: 18044712
14. Sohnle PG, Hunter MJ, Hahn B, Chazin WJ. Zinc-reversible antimicrobial activity of recombinant calprotectin (migration inhibitory factor-related proteins 8 and 14). *J Infect Dis.* 2000 Oct; 182 (4): 1272–5. DOI: 10.1086/315810
15. Loser K, Vogl T, Voskort M, Lueken A, Kupas V, Nacken W, Klenner L, Kuhn A, Foell D, Sorokin L, Luger TA, Roth J, Beissert S. The Toll-like receptor 4 ligands Msp8 and Mrp14 are crucial in the development of autoreactive CD8+ T cells. *Nat Med.* 2010 Jun; 16 (6): 713–7. DOI: 10.1038/nm.2150
16. Lin CR, Wei TY, Tsai HY, Wu YT, Wu PY, Chen ST. Glycosylation-dependent interaction between CD69 and S100A8/S100A9 complex is required for regulatory T-cell differentiation. *FASEB J.* 2015 Dec; 29 (12): 5006–17. DOI: 10.1096/fj.15-273987
17. Baillet A, Trocme C, Berthier S, Arlotto M, Grange L, Chenau J, Quéstant S, Sève M, Berger F, Juvin R, Morel F, Gaudin P. Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. *Rheumatology.* 2010; 49: 671–82.
18. Pap T, Muller-Ladner U, Gay RE, Gay S. Fibroblast biology. Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2000; 2: 361–67.
19. Grevers LC, de Vries TJ, Vogl T, Abdollahi-Roodsaz S, Sloetjes AW, Leenen PJ, Roth J, Everts V, van den Berg WB, van Lent PL. S100A8 enhances osteoclastic bone resorption in vitro through activation of Toll-like receptor 4. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 1365–75.
20. Brun JG, Haga HJ, Boe E, Kallay I, Lekven C, Berntzen HB, Fagerhol MK. Calprotectin in patients with rheumatoid arthritis: relation to clinical and laboratory variables of disease activity. *J Rheumatol.* 1992; 19: 85962–85962.
21. Hammer HB, Haavardsholm EA, Kvien TK. Calprotectin (a major leucocyte protein) is associated with the levels of anti-CCP and rheumatoid factor in a longitudinal study of patients with very early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2008; 37: 179–82.
22. Tweehuisen L, den Broeder N, van Herwaarden N, Joosten LAB, van Lent PL, Vogl T, van den Hoogen FJJ, Thurlings RM, den Broeder AA. Predictive value of serum calprotectin (S100A8/A9) for clinical response after starting or tapering anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2018 Apr 9; 4 (1): e000654. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000654
23. Brun JG, Madland TM, Gran JT, Myklebust G. A longitudinal study of calprotectin in patients with polymyalgia rheumatica or temporal arteritis: relation to disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34: 125–8.
24. Hsu K, Passey RJ, Endoh Y, Rahimi F, Youssef P, Yen T, Geczy CL. Regulation of S100A8 by glucocorticoids. *J Immunol.* 2005; 174: 2318–26.
25. Nordal HH, Brokstad KA, Solheim M, Halse AK, Kvien TK, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017 Jan 12; 19 (1): 3. DOI: 10.1186/s13075-016-1201-0
26. Hammer HB, Odegard S, Fagerhol MK, et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1093–1097. DOI: 10.1136/ard.2006.064741
27. Vogl T, Eisenblätter M, Völler T, Zenker S, Hermann S, van Lent P, Faust A, Geyer C, Petersen B, Roebrock K, Schäfers M, Bremer C, Roth J. Alarmin S100A8/S100A9 as a biomarker for molecular imaging of local inflammatory activity. *Nat Commun.* 2014; 5: 4593–4593.
28. Guo Q, Zha X, Li C, Jia Y, Zhu L, Guo J, Su Y. Serum calprotectin – a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2016 Jan; 35 (1): 73–9. DOI: 10.1007/s10067-015-3108-6
29. Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint Bone Spine.* 2018 May; 85 (3): 285–293. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.05.011
30. De Rycke L, Baeten D, Foell D, Kruithof E, Veys EM, Roth J, De Keyser F. Differential expression and response to anti-TNFalpha treatment of infiltrating versus resident tissue macrophage subsets in autoimmune arthritis. *J Pathol.* 2005 May; 206 (1): 17–27. DOI: 10.1002/path.1758
31. Arias JL, Funes SC, Blas R, Collegari E, Elicabe RJ, Pérez MD, Munariz A, Pardo-Hidalgo R, Tamashiro H, Di Genaro MS. S100A8 alarmin supports IL-6 and metalloproteinase-9 production by fibroblasts in the synovial microenvironment of peripheral spondyloarthritis. *Front Immunol.* 2023 Jan 9; 13: 1077914. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1077914
32. Cyperis H, Varkas G, Beeckman S, Debusschere K, Vogl T, Roth J, Drennan MB, Lavric M, Foell D, Cuvelier CA, De Vos M, Delanghe J, Van den Bosch F, Elewaut D. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jul; 75 (7): 1357–62. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208025
33. Wang YQ, Dai XD, Ran Y, Cao Y, Lan CL, Guan JT, Liu C, Yang FM, Gan YJ, Liu BJ, Fang AW, Lin D, Gong XH, Cui RZ, Jin ZB, Qu J, Lu F, Chi ZL. Circulating S100A8/A9 Levels Reflect Intraocular Inflammation in Uveitis Patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28 (1): 133–141. DOI: 10.1080/09273948.2018.1538461

34. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014 Aug 19; 16 (4): 413. DOI: 10.1186/s13075-014-0413-4
35. Benoit S, Toksoy A, Ahlmann M, Schmidt M, Sunderkötter C, Foell D, Pasparakis M, Roth J, Goebeler M. Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006 Jul; 155 (1): 62–6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07198.x
36. Kane D, Roth J, Froesch M, Vogl T, Bresnahan B, FitzGerald O. Increased perivascular synovial membrane expression of myeloid-related proteins in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun; 48 (6): 1676–85. DOI: 10.1002/art.10988
37. Davies JC, Midgley A, Carlsson E, Donohue S, Bruce IN, Beresford MW, Hedrich CM. Urine and serum S100A8/A9 and S100A12 associate with active lupus nephritis and may predict response to rituximab treatment. *RMD Open*. 2020 Jul; 6 (2): e001257. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001257
38. Gabrielsen TO, Dale I, Brandtzaeg P, Hoel PS, Fagerhol MK, Larsen TE, Thune PO. Epidermal and dermal distribution of a myelomonocytic antigen (L1) shared by epithelial cells in various inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1986 Aug; 15 (2 Pt 1): 173–9. DOI: 10.1016/s0190-9622 (86) 70152-7
39. Tydén H, Lood C, Gullstrand B, Jönsson A, Nived O, Sturfelt G, Truedsson L, Ivars F, Leanderson T, Bengtsson AA. Increased serum levels of S100A8/A9 and S100A12 are associated with cardiovascular disease in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Nov; 52 (11): 2048–55. DOI: 10.1093/rheumatology/ket263
40. Nordal HH, Brun JG, Halse AK, Madland TM, Fagerhol MK, Jonsson R. Calprotectin (S100A8/A9), S100A12, and EDTA-resistant S100A12 complexes (ERAC) in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2014; 43 (1): 76–8. DOI: 10.3109/03009742.2013.848930
41. Balarini GM, Zandonade E, Tanure L, Ferreira GA, Sardenberg WM, Serrano ÉV, Dias CC, Navarro TP, Nordal HH, Mydel PM, Brun JG, Brokstad KA, Gerdtts E, Jonsson R, Valim V. Serum calprotectin is a biomarker of carotid atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Nov-Dec; 34 (6): 1006–1012.
42. Xu X, Wu WY, Tu WZ, Chu HY, Zhu XX, Liang MR, Xue Y, Wang JC, Zou HJ. Increased expression of S100A8 and S100A9 in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. A correlation with organ involvement and immunological abnormalities. *Clin Rheumatol*. 2013 Oct; 32 (10): 1501–10. DOI: 10.1007/s10067-013-2305-4
43. Hesselstrand R, Wildt M, Bozovic G, Andersson-Sjöland A, Andréasson K, Scheja A, Westergren-Thorsson G, Björner L, Wuttge DM. Biomarkers from bronchoalveolar lavage fluid in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease relate to severity of lung fibrosis. *Respir Med*. 2013 Jul; 107 (7): 1079–86. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.015
44. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, Todd SK, Rasmussen N, Flint S, Lyons PA, Smith KG, Pusey CD, Cook HT, Salama AD. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2013 Jun; 83 (6): 1150–8. DOI: 10.1038/ki.2013.2
45. Foell D, Hernández-Rodríguez J, Sánchez M, Vogl T, Cid MC, Roth J. Early recruitment of phagocytes contributes to the vascular inflammation of giant cell arteritis. *J Pathol*. 2004 Nov; 204 (3): 311–6. DOI: 10.1002/path.1660
46. Weyand CM, Ma-Krupa W, Goronzy JJ. Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Autoimmun Rev*. 2004 Jan; 3 (1): 46–53. DOI: 10.1016/S1568-9972 (03) 00064-8

Статья поступила / Received 20.04.25
Получена после рецензирования / Revised 21.04.25
Принята к публикации / Accepted 24.04.25

Сведения об авторах

Спицина Светлана Сергеевна, м.н.с. клинко-биохимической лаборатории¹, ассистент кафедры госпитальной терапии, ВПТ². E-mail: ssspsitsina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5127-611X
Шилова Людмила Николаевна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии, ВПТ². E-mail: ludshilova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0438-8554
Мозговая Елена Эдуардовна, к.м.н., в.н.с. клинко-биохимической лаборатории¹. E-mail: nauka@pebma.org. ORCID: 0000-0003-0373-5072
Бедина Светлана Александровна, к.м.н., с.н.с. клинко-биохимической лаборатории¹. E-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5316-0185
Трофименко Андрей Степанович, к.м.н., зав. клинко-биохимической лабораторией¹. E-mail: a.s.trofimenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1627-8483

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия
² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

Автор для переписки: Спицина Светлана Сергеевна. E-mail: ssspsitsina@mail.ru

About authors

Spitsina Svetlana S., research assistant at Clinical Biochemistry Laboratory¹, assistant at Hospital Therapy Dept². E-mail: ssspsitsina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5127-611X
Shilova Ludmila N., DM Sci (habil.), associate professor, head of Hospital Therapy Dept². E-mail: ludshilova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0438-8554
Mozgovaya Elena E., PhD Med, leading researcher at Clinical Biochemistry Laboratory¹. E-mail: nauka@pebma.org. ORCID: 0000-0003-0373-5072
Bedina Svetlana A., PhD Med, senior researcher at Clinical Biochemistry Laboratory¹. E-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5316-0185
Trofimenko Andrei S., PhD Med, head of Clinical Biochemistry Laboratory¹. E-mail: a.s.trofimenko@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1627-8483

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A. B. Zborovskiy, Volgograd, Russia
² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Spitsina Svetlana S. E-mail: ssspsitsina@mail.ru

Для цитирования: Спицина С.С., Шилова Л.Н., Мозговая Е.Э., Бедина С.А., Трофименко А.С. Сывороточный кальпротектин в роли маркера активации аутоиммунитета при ревматических заболеваниях. *Медицинский алфавит*. 2025; (9): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-37-42>

For citation: Spitsina S.S., Shilova L.N., Mozgovaya E.E., Bedina S.A., Trofimenko A.S. Serum calprotectin as a marker of autoimmunity activation in rheumatologic diseases. *Medical alphabet*. 2025; (9): 37–42. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-37-42>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-9-42-46

Синдром Когана как междисциплинарная проблема (обзор литературы)

Т. Р. Дудов, П. В. Корой, Н. Н. Гладких, А. В. Ягода, С. А. Козакова

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром Когана – системный васкулит, принадлежащий к группе вариабельных васкулитов. Он характеризуется поражением глаз (интерстициальный кератит) и аудиовестибулярной системы (нейросенсорная тугоухость, вестибулярные нарушения), реже – развитием системных проявлений (аортит, неврологическая патология). Системное поражение с вовлечением глаз и аудиовестибулярного аппарата требует дифференциальной диагностики с широким спектром болезней, в том числе гранулематоза Вегенера. В обзоре подробно освещены данные об этиопатогенезе, клинической картине, диагностике, принципах терапии и прогнозе этого редкого заболевания. Сложность диагностики и лечения синдрома Когана подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Когана, интерстициальный кератит, нейросенсорная тугоухость, вестибулярные нарушения, аортит, иммуносупрессивная терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cogan's syndrome as an interdisciplinary problem (literature review)

T. R. Dudov, P. V. Koroy, N. N. Gladkikh, A. V. Yagoda, S. A. Kozakova

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

SUMMARY

Cogan's syndrome is a systemic vasculitis belonging to the group of variable vasculitis. It is characterized by damage to the eyes (interstitial keratitis) and the audiovisual system (sensorineural hearing loss, vestibular disorders), less often by the development of systemic manifestations (aortitis, neurological disorders). Systemic damage involving the eyes and audiovestibular apparatus requires differential diagnosis of a wide range of diseases, including Wegener's granulomatosis. The review provides detailed information on the etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis, principles of therapy, and prognosis of this rare disease. The complexity of the diagnosis and treatment of Cogan's syndrome highlights the need for an interdisciplinary approach to the management of such patients.

KEYWORDS: Cogan's syndrome, interstitial keratitis, sensorineural hearing loss, vestibular disorders, aortitis, immunosuppressive therapy.

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

Синдром Когана – системный васкулит с переменным вовлечением сосудов любого калибра (мелкого, среднего, крупного) и типа (вен, артерий, капилляров), характеризующийся поражением глаз и аудиовестибулярной системы, реже – сердечно-сосудистой, нервной систем, опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта [1–3].

Эпидемиология

В 1934 г. R. F. Morgan и C. J. Baumgartner впервые описали сочетание несифилитического интерстициального кератита с вестибулярной дисфункцией. В 1945 г. американский офтальмолог D. Cogan охарактеризовал 4 случая двустороннего кератита в комбинации с аудиовестибулярными расстройствами и выделил их в отдельный синдром, позже названный его именем [1, 4, 5].

Синдром Когана относится к редким заболеваниям: на сегодняшний день имеется информация о 300–450 случаях, однако реальный уровень заболеваемости может быть выше из-за сложностей в диагностике [5].

Заболевание чаще встречается у молодых людей европеоидной расы, реже регистрируется в арабских странах и странах Ближнего Востока. Дебют приходится на третью декаду жизни (средний возраст заболевших – 22–29 лет), охватывая, однако, широкий возрастной диапазон (от 3 до 63 лет) без гендерных различий или наследственной предрасположенности [1, 4, 6–9].

Этиология и патогенез

Этиология неизвестна. Триггерами васкулита являются инфекции, вакцинация, курение, запускающие аутоиммунный процесс с образованием антител к антигенам внутреннего уха, роговицы и эндотелия, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) [1, 10]. В качестве причины предполагалось инфицирование *Chlamydia psittaci* или *trachomatis* ввиду выявления у пациентов повышенных титров соответствующих антител, однако в связи с неэффективностью антибактериальной терапии этиологическая роль хламидий была исключена [11].

В патогенезе важную роль играет феномен «молекулярной мимикрии», при котором чужеродные агенты и собственные клетки организма имеют схожие анти-

генные детерминанты. Состоящий из 12 аминокислот пептид Когана имеет сходство с белками реовирусов 3-го типа, кинезинами жгутиковых микроорганизмов и другими белками, которые, попадая в организм человека, вызывают выработку антител, перекрестно реагирующих с аутоантигенами, экспрессирующимися на эндотелиоцитах, фибробластах, лимфоцитах, клетках нейроглии, внутреннего уха, улиткового и вестибулярного аппарата, роговицы, сетчатки [1, 3, 11].

В результате происходит активация клеточного и гуморального иммунитета, гиперпродукция цитокинов (интерлейкина-1 β), адгезинов (молекулы межклеточной адгезии-1), сосудистого эндотелиального фактора, повреждение эндотелия сосудов. Наблюдаются лимфоплазматическая инфильтрация тканей внутреннего уха, роговицы, потеря кохлеарных нейронов, развиваются дегенеративные изменения в кортиево-моторном органе, атрофия и демиелинизация вестибуло-кохлеарного черепного нерва. Кроме того, могут регистрироваться лимфоидная инфильтрация, миксоматозные изменения, фибриноидный некроз стенок и клапана аорты [1, 4].

Классификация

Общепринятая классификация васкулита не разработана.

Выделяют *типичный синдром Когана*, который проявляется интерстициальным кератитом, вестибулярной дисфункцией (сходной с болезнью Меньера) и постепенной потерей слуха; интервал между глазными и вестибулярными симптомами составляет менее двух лет (от 1 до 3–6 мес) [1, 4, 5, 8, 12].

При *атипичном синдроме Когана* отмечаются поражения глаз, отличные от кератита, в сочетании с характерными аудиовестибулярными проявлениями или интерстициальный кератит в сочетании с вестибулярными симптомами, не напоминающими болезнь Меньера. Также могут развиваться системные проявления, а интервал между глазными и аудиовестибулярными симптомами составляет более 2 (2–11) лет. Этот вариант характеризуется худшим прогнозом [1, 3–5, 8].

V. D'Aguianno и соавт. были предложены диагностические критерии синдрома Когана (табл.) [1].

Таблица
Диагностические критерии синдрома Когана [1]

Обязательные:
– нейросенсорная тугоухость;
– воспалительное заболевание глаз;
– исключение альтернативных причин воспаления и инфекции (например, туберкулеза и сифилиса)
Преимущественные дополнительные:
– головокружение, атаксия;
– шум в ушах;
– неспецифические симптомы: потеря веса, лихорадка, лимфаденопатия, головная боль
Возможные дополнительные:
– васкулит;
– положительные маркеры системного воспаления

Клиническая картина

В 20–50 % случаев болезни предшествует инфекция верхних дыхательных путей (ринит, фарингит и др.), реже – кишечная или стоматологическая инфекция, вакцинация [1, 10]. В 43–90 % случаев заболевание манифестирует появлением аудиовестибулярных расстройств, в 41 % – поражением глаз, в 16 % – поражением глаз и слухового аппарата, в 5 % случаев начинается с системных проявлений. Глазные симптомы, как правило, возникают через несколько месяцев или лет после вестибулярных расстройств.

Поражение вестибулокохlearной системы

Связано с васкулитом внутренней слуховой артерии, лимфоплазмочитарной инфильтрацией улитки, потерей слуховых нейронов, с дегенерацией Кортиева органа и атрофией вестибулокохlearного нерва [5].

В первую очередь поражается вестибулярный аппарат (90 %), затем через несколько дней или недель вовлекается кохlearная система. При типичном варианте имеется сходство с болезнью Меньера: внезапное начало, системное головокружение, тошнота, рвота, шум в ушах, осциллопия, атаксия [1, 5, 9]. Нарушение слуха проявляется повторяющимися эпизодами потери слуха по типу односторонней (20 %) или двусторонней (50 %) нейросенсорной тугоухости, которая быстро прогрессирует, приводя через 1–3 месяца к глухоте (20–43 %), чаще необратимой [1, 3, 9]. При развитии слухового дефицита вестибулярный синдром, как правило, регрессирует [11, 12]. У 20 % больных наблюдается спонтанный нистагм [1].

Поражение глаз

Обусловлено васкулитом мелких сосудов соединительно-тканной, наружной фиброзной и сосудистой оболочек глаза.

Интерстициальный кератит (77–80 %) – неязвенное воспаление средних слоев стромы роговицы, которое является патогномоничным признаком болезни, возникает через несколько месяцев или лет после вестибулярной симптоматики, чаще носит двусторонний характер [1, 3, 9]. Проявляется кератит покраснением глаз, светобоязнью, слезотечением, болью и ощущением инородного тела в глазах, временным снижением остроты зрения, помутнением роговицы, мутностью изображения, особенно при центральной локализации инфильтрата [1, 13–15]. Редко протекает бессимптомно. У большинства пациентов сохраняется нормальное зрение, реже (в 8 % случаев) наблюдается снижение зрения вплоть до слепоты [1, 9].

При атипичной форме болезни встречаются конъюнктивит, склерит/эписклерит, увеит [3, 9, 16–18], значительно реже – острая закрытоугольная глаукома, васкулит сетчатки, кровоизлияния, тромбозы артерии или центральной вены сетчатки, экзофтальм, невропатия зрительного нерва, папиллит или отек диска зрительного нерва. В некоторых случаях развиваются амавроз или слепота [3, 14, 19].

Системные проявления

Чаще наблюдаются при атипичном варианте (80–90 %), несколько реже – при типичном (50–70 %), обусловлены васкулитом крупных, средних и мелких сосудов. Дебют возможен до поражения глаз и вестибулокохlearного аппарата, что затрудняет постановку диагноза [8, 11, 20].

Поражение сердца и сосудов (10–15 %) включает аортит (наиболее типичное проявление) с возможным развитием аневризмы, расслоения аорты и аортальной недостаточности, а также миокардит, инфаркт миокарда, коронарит, митральную недостаточность, перикардит [1, 8, 9, 20, 21]. Гистологически при этом отмечается поражение стенки аорты, локализованное аневризматическое расширение с вовлечением коронарных устьев; обнаруживаются гигантские и эпителиоидные клетки, очаги фибриноидного некроза. Створки аортального клапана нормальные или имеют изменения, аналогичные таковым в аорте [11].

Поражение артерий (ветвей аорты) характеризуется формированием аневризм селезеночной, верхней брыжеечной артерий, стеноза почечных, коронарных, церебральных артерий. Протекает бессимптомно или наблюдаются исчезновение пульса, перемежающаяся хромота верхних или нижних конечностей, боли в животе, ишемический некроз кистей и стоп, эмболии или феномен Рейно. По данным артериографии, выявляется стеноз или тромбоз сосуда [9, 22, 23].

Поражение нервной системы (25 %) варьирует в широких пределах – от головных болей до развития коматозного состояния. Чаще всего встречаются гемипарез или гемиплегия после церебральных сосудистых катастроф, афазия вследствие транзиторных ишемических событий, менингеальный синдром, мозжечковые и пирамидные нарушения, эпилептический синдром, заболевания спинного мозга, периферическая невропатия, паралич лицевого нерва, энцефалит [1, 11, 12, 24].

Поражение желудочно-кишечного тракта (10–24 %) обусловлено васкулитом брыжеечных артерий, проявляющимся болями в животе, ректальным кровотечением, меленой, диареей. Редко наблюдается гепатоспленомегалия [1, 11].

Другие проявления: в единичных случаях развиваются гломерулонефрит или тубулоинтерстициальный нефрит, сопровождающиеся протеинурией, гематурией; поражение легких в виде пневмонита, плеврита, которые характеризуются болью в грудной клетке, одышкой, кровохарканьем, кашлем. Кожные проявления включают крапивницу, эритематозную или геморрагическую сыпь, узелки, изъязвления, сосудистую пурпуру. Могут выявляться миалгии (22 %), миозиты, артралгии (35 %), моно- или полиартриты (23 %) крупных, средних, реже – мелких суставов кистей и крестцово-подвздошных сочленений [1, 2, 8, 9, 12]. Встречаются лихорадка (27 %), лимфаденопатия, снижение массы тела [11].

Диагностика

Диагностика синдрома затруднена в связи с полиморфизмом клинических проявлений и отсутствием специфических лабораторных маркеров.

В анализах крови регистрируются повышение СОЭ, лейкоцитоз, нормохромная нормоцитарная анемия (анемия хронического заболевания), гипертромбоцитоз [1, 9, 12, 25], определяется повышение острофазовых маркеров воспаления (С-реактивного белка, фибриногена и др.) [11, 12, 26]. Могут выявляться антитела к пептиду Когана, антигенам внутреннего уха, к белку теплового шока (HSP)-70 (в 17–93 % случаев), которые коррелируют с активностью воспаления во внутреннем ухе. Обнаруживаются также ревматоидный фактор в низких титрах, антинуклеарные антитела, АНЦА (в 15 % случаев), антитела к коннексину 26, CD 148, криоглобулин, волчаночный антикоагулянт [1–3, 8, 9].

Аудиометрия демонстрирует нейросенсорную тугоухость; потеря слуха более выражена на крайних частотах, в среднем диапазоне слух относительно сохранен [11]. При проведении координаторных проб обнаруживается нарушение вестибулярной функции.

По данным визометрии может определяться снижение остроты зрения вплоть до слепоты. При биомикроскопии глаз в острой стадии выявляются отделяемое в конъюнктивальной полости, отек, очаговая гранулярная инфильтрация роговицы вблизи лимба, неоваскуляризация. В хронической стадии могут быть обнаружены помутнение, рубцовая трансформация, опустошенные кровеносные сосуды («тени сосудов») в строме роговицы, истончение стромы или отек центральной части роговицы [4].

Компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга с гадолинием в ряде случаев регистрирует увеличение поглощения контраста в области полукружных каналов, вестибулярного нерва, преддверия или улитки; в хронической стадии происходит обструкция или обызвествление полукружных каналов, преддверия и улитки [1, 11].

Для диагностики васкулита крупных сосудов (аневризмы аорты, стеноза почечных, брыжеечных артерий, артерий нижних конечностей) используются ультразвуковое доплерографическое исследование, ангиография, позитронно-эмиссионная томография сосудов.

Общие принципы лечения

Целью терапии является подавление иммунопатологических реакций, являющихся основой заболевания. Лечение проводится совместно различными специалистами (оториноларинголог, офтальмолог, сурдолог, невролог, ревматолог, кардиолог).

Клинические рекомендации и протоколы, определяющие требования к оказанию медицинской помощи больным синдромом Когана, в настоящее время отсутствуют. По данным литературы, применяются глюкокортикостероиды, иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты [7, 8].

Глюкокортикостероиды являются терапией первой линии, особенно при наличии системных проявлений. Глазные и системные симптомы более чувствительны к стероидной терапии, чем аудиовестибулярные (фиброз

и остеонегенез Кортиева органа резистентны к их действию) [13, 14, 27, 28]. Рекомендуются преднизолон внутрь по 1–2 мг/кг в сутки в течение 2–4 недель или пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг внутривенно трижды. Затем проводится оценка слуха: при положительной динамике доза препарата снижается до поддерживающей под контролем симптомов и лабораторных параметров. Длительность лечения индивидуальна (от нескольких недель до нескольких месяцев), более продолжительный прием не рекомендуется из-за риска развития токсичности (остеопороза, асептического некроза суставов, недостаточности надпочечников, гиперлипидемии, желудочно-кишечных, печеночных и офтальмологических нарушений) [3, 29]. При отсутствии эффекта в течение 2 недель глюкокортикостероиды отменяют [1, 11].

При неполном ответе или необходимости более длительного курса лечения глюкокортикостероиды комбинируют с иммуносупрессивными или генно-инженерными биологическими препаратами [1, 7, 12].

Иммуносупрессивные препараты применяются при недостаточной эффективности глюкокортикостероидов или при тяжелом течении болезни. Используется циклофосфамид по 2–3 мг/кг в сутки перорально или по 500 мг внутривенно 1 раз в месяц в течение 4–6 месяцев. В качестве альтернативы рекомендуются циклоспорин А по 4 мг/кг в сутки [1, 7, 12], азатиоприн, метотрексат (15 мг в неделю) [2, 3, 11, 29] или ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб по 10 мг в сутки перорально) [9, 30].

Генно-инженерные биологические препараты назначаются при резистентных вариантах болезни (отсутствии ответа в течение 2–3 недель или противопоказаниях к глюкокортикостероидам), особенно при двустороннем поражении внутреннего уха, тяжелых поражениях глаз, наличии системных проявлений. Используются инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол (предпочтителен во время беременности), тоцилизумаб, ритуксимаб [1, 2, 8, 9, 13, 25, 31].

Дополнительно при интерстициальном кератите применяются глюкокортикостероиды местно в форме глазных капель (дексаметазон), циклоплегические средства (глазные капли с атропином) [3].

Хирургическое лечение проводится только после купирования активного воспаления. Эффективным методом реабилитации слуха является кохлеарная имплантация, которая выполняется при тяжелой нейросенсорной тугоухости, невосприимчивой к терапии [1, 8, 9]. Неудовлетворительные результаты операции обусловлены частичной окклюзией или полной оксификацией кохлеарного тракта из-за воспалительной реакции эндоста либо связаны с нарушенным заживлением ран из-за атрофии кожи в результате длительной иммуносупрессивной терапии [8, 9, 32]. Процедура безопасна в долгосрочной перспективе, обеспечивает отличные и стабильные результаты [8, 33].

Прогноз

Прогноз для жизни относительно благоприятен, особенно при изолированном поражении глаз и ушей, однако ухудшается при возникновении системных осложнений [8].

Патология роговицы регрессирует без терапии, долгосрочный прогноз в отношении слуха неблагоприятен в связи с частым развитием необратимой глухоты [8, 11]. Пациентам с потерей слуха и/или зрения рекомендуется хирургическая коррекция. Смертность составляет 10% и обычно связана с сердечно-сосудистыми, инфекционными, почечными, желудочно-кишечными осложнениями [3, 20]. У пациентов с атипичным вариантом и системными проявлениями прогноз хуже, чем при типичном синдроме Когана. Своевременная терапия улучшает прогноз и повышает пятилетнюю выживаемость больных.

Заключение

Таким образом, синдром Когана – системный васкулит, характеризующийся поражением глаз (интерстициальный кератит) и аудиовестибулярной системы (нейросенсорная тугоухость, вестибулярные нарушения), реже – развитием системных проявлений (в том числе аортита). Заболевание является редким и трудным для диагностики. Сложность диагностики и лечения подчеркивает необходимость междисциплинарного сотрудничества офтальмологов, оториноларингологов, ревматологов, кардиологов для улучшения тактики ведения таких пациентов.

Список литературы / References

1. D'Aguzzo V., Rolli M., Vincenti M., Greco A. Optimal management of Cogan's syndrome: a multidisciplinary approach. *J. Multidisc. Healthc.* 2018; 11: 1–11. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S150940>
2. Hidalgo T.A., Gonzalez A.J.G., Castaneda S. et al. Cogan syndrome: descriptive analysis and clinical experience of 7 cases diagnosed and treated in two third level hospitals. *Reumatol. Clin. (Engl. Ed).* 2021; 17 (6): 318–321. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.11.008>
3. Kahuam-López N., Vera-Duarte G. R., Pérez-Vázquez A. K. et al. Cogan syndrome: a case report and review of the literature. *Digit. J. Ophthalmol.* 2023; 29 (3): 88–93. <https://doi.org/10.5693/djo.02.2023.07.001>
4. Бекетова Т.В. Синдром Когана – новая нозология в современной классификации системных васкулитов. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (4): 463–468. Beketova T.V. Cogan's syndrome is a new nosological entity in the current classification of systemic vasculitides: A clinical case and a review of literature. *Rheumatology Science and Practice.* 2016; 54 (4): 463–468. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-463-468>
5. Nasrollahi T., Borrelli M., Lin H. W., Djalilian H. R. Cogan syndrome: a case study and review of the literature. *Ear Nose Throat J.* 2023; 102 (9): 355–359. <https://doi.org/10.1177/01455613231187765>
6. Andres T., Lapeyre G., Chan H. et al. Cogan's syndrome. *J. Fr. Ophthalmol.* 2021; 44 (7): e419–421. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2020.11.004>
7. Espinoza G. M., Wheeler J., Temprano K. K., Keller A. P. Cogan's syndrome: clinical presentations and update on treatment. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020; 20 (9): 46. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00945-1>
8. Shamriz O., Tal Y., Gross M. Autoimmune inner ear disease: immune biomarkers, audio-vestibular aspects, and therapeutic modalities of Cogan's syndrome. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 1498640. <https://doi.org/10.1155/2018/1498640>
9. Wang Y., Wang S., Zhao H., Liu Y. Cogan's syndrome is more than just keratitis: a case-based literature review. *BMC Ophthalmol.* 2023; 23 (1): 212. <https://doi.org/10.1186/s12886-023-02966-6>

Сведения об авторах

Дудов Темирлан Русланович, ассистент кафедры госпитальной терапии. E-mail: timur222123@mail.ru. ORCID: 0009-0006-7244-3507
Корой Павел Владимирович, д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной терапии. E-mail: paul75@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6392-8461
Гладких Наталья Николаевна, д.м.н., проф., проф. кафедры госпитальной терапии. E-mail: ngldkikh@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4510-3604
Ягода Александр Валентинович, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии. E-mail: alexander.yagoda@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5727-1640
Козакова Светлана Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии. E-mail: kozakova.76@mail.ru. ORCID: 0009-0004-4747-2715

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

Автор для переписки: Дудов Темирлан Русланович. E-mail: timur222123@mail.ru

Для цитирования: Дудов Т.Р., Корой П.В., Гладких Н.Н., Ягода А.В., Козакова С.А. Синдром Когана как междисциплинарная проблема (обзор литературы). *Медицинский алфавит.* 2025; (9): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-42-46>

10. Chen L., Teng J., Yang C., Chi H. Cogan syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Clin. Rheumatol.* 2023; 42 (9): 2517–2518. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06642-4>
11. Iliescu D.A., Timaru C.M., Batras M. et al. Cogan's syndrome. *Rom. J. Ophthalmol.* 2015; 59 (1): 6–13.
12. Морова Н.А., Кропотина Т.В., Арбузова Ю.В. Синдром Когана. Успех иммуносупрессивной терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (5): 598–600. Morova N.A., Kropotina T.V., Arbuzova Yu. V. Cogan's syndrome: success of immunosuppressive therapy. *Rheumatology Science and Practice.* 2016; 54 (5): 598–600. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-598-600>
13. Durtelle C., Hachulla E., Resche-Rigon M. et al. Cogan syndrome: characteristics, outcome and treatment in a French nationwide retrospective study and literature review. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16 (12): 1219–1223. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.10.005>
14. Oh W.H., Lee J.H., Hwang J.H. Atypical Cogan's syndrome with choroidal effusion: a case report. *Case Rep Ophthalmol.* 2022; 13: 336–340. <https://doi.org/10.1159/000524540>
15. Rodrigues-Barros S., Pareira S. Interstitial keratitis in Cogan's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 852. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1709103>
16. Almorza Hidalgo T., Garcia Gonzalez A.J., Castaneda S. et al. Cogan syndrome: descriptive analysis and clinical experience of 7 cases diagnosed and treated in two third level hospitals. *Reumatol. Clin.* 2021; 17 (6): 318–321. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.11.008>
17. Bhandari G.S., Duggal L., Jain N., Patel J. Cogan syndrome: an autoimmune eye and ear disease with systemic manifestations. *Natl. Med. J. India.* 2019; 32 (6): 349–351. <https://doi.org/10.4103/0970-258X.303611>
18. Little L.M., Randleman J.B. Cogan syndrome masquerading as corneal ectasia. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2021; 24: 101215. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2021.101215>
19. Inokuchi C., Safo S., Terada M. et al. A case of bilateral retinal vasculitis in atypical Cogan syndrome. *Cureus.* 2024; 16 (8): e66984. <https://doi.org/10.7759/cureus.66984>
20. Машкунова О.В., Алданганова К.К. Синдром Когана в практике ревматолога. *Medicine (Almaty).* 2017; 2 (176): 30–34. Mashkunova O.V., Aldanganova K.K. Cogan's syndrome in the practice of rheumatologist. *Medicine (Almaty).* 2017; 2 (176): 30–34. (In Russ.).
21. Bellagay A., Eshak N., Abdelnabi M.H. et al. Aortic valve perforation in the setting of Cogan's syndrome. *Echocardiography.* 2019; 36 (8): 1590–1593. <https://doi.org/10.1111/echo.14428>
22. Mohseni M.M. Acute limb ischemia in cogan syndrome. *Am. J. Case Rep.* 2022; 23: e935929. <https://doi.org/10.12659/AJCR.935929>
23. Rolon N.C., Gemelli N.A., Giannasi S. Acute ischemic stroke in a patient with Cogan's syndrome. *J. Integr. Neurosci.* 2022; 21 (1): 23. <https://doi.org/10.31083/jjin2101023>
24. Maikap D., Pradhan A., Padhan P. A rare case of atypical Cogan's syndrome presenting as encephalitis. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* 2022; 6 (2): 305–308. <https://doi.org/10.1093/mrcr/rxab055>
25. Lee S.U., Kim J.S., Hyon J.Y. et al. Cogan syndrome: a potentially grave disorder of audiovestibulopathy with many faces. *Neurology.* 2019; 93 (1): 39–41. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007733>
26. Souley A.S.Y., Issiakou M., Fadhoullahi O.S.K. et al. A case report of a severe form of Cogan syndrome. *Ann. Med. Surg.* 2021; 72: 103036. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103036>
27. Rahne T., Plontke S., Keysser G. Vasculitis and the ear: a literature review. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2020; 32 (1): 47–52. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000665>
28. Salamat A., Srieth S. Atypical Cogan syndrome as a differential diagnosis of sudden sensorineural hearing loss. *HNO.* 2022; 70 (5): 405–414. <https://doi.org/10.1007/s00106-022-01168-8>
29. Mora P., Calzetti G., Ghirardini S. et al. Cogan's syndrome: state of the art of systemic immunosuppressive treatment in adult and pediatric patients. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16: 385–390. 1 <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.009>
30. Liu Y., Ji Z., Yu W. et al. Tofacitinib for the treatment of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis: a pilot study. *Ann. Rheumatic Dis.* 2021; 80 (12): 1631–1633. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220484>
31. Venhoff N., Thiel J., Schramm M.A. et al. Case report: effective and safe treatment with certolizumab pegol in pregnant patients with Cogan's syndrome: a report of three pregnancies in two patients. *Front. Immunol.* 2020; 11: 616992. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.616992>
32. Kamakura T., Lee D.J., Hermann B.S., Nadol J.B. Jr. Histopathology of the human inner ear in the Cogan syndrome with cochlear implantation. *Audiol. Neurotol.* 2017; 22 (2): 116–123. <https://doi.org/10.1159/000477534>
33. Boumghit Y., Boucher S., Godey B. et al. Speech reception after cochlear implantation for Cogan's syndrome: Case series following CARE guidelines. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2023; 140 (5): 235–238. <https://doi.org/10.1016/j.ano.2023.06.005>

Статья поступила / Received 07.03.25

Получена после рецензирования / Revised 15.04.25

Принята к публикации / Accepted 17.04.25

About authors

Dudov Temirlan R., assistant ast Dept of Hospital Therapy. E-mail: timur222123@mail.ru. ORCID: 0009-0006-7244-3507
Koroy Pavel V., DM Sci (habil.), professor, professor at Dept of Hospital Therapy. E-mail: paul75@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6392-8461
Gladkikh Natalia N., DM Sci (habil.), professor at Dept of Hospital Therapy. E-mail: ngldkikh@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4510-3604
Yagoda Alexander V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Hospital Therapy. E-mail: alexander.yagoda@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5727-1640
Kozakova Svetlana A., PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Therapy. E-mail: kozakova.76@mail.ru. ORCID: 0009-0004-4747-2715

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Corresponding author: Dudov Temirlan R. E-mail: timur222123@mail.ru

For citation: Dudov T.R., Koroy P.V., Gladkikh N.N., Yagoda A.V., Kozakova S.A. Cogan's syndrome as an interdisciplinary problem (literature review). *Medical alphabet.* 2025; (9): 42–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-42-46>



Клинический случай желудочно-кишечного кровотечения у пациентки с системной склеродермией

Н. Ю. Тихомирова^{1,2}, Л. Н. Елисеева¹, Н. П. Белозерова^{1,2}, Е. С. Каменева^{1,2}, М. И. Бочарникова¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье приведено клиническое наблюдение, демонстрирующее, что системная склеродермия – это заболевание, имеющее многообразные клинические проявления, среди которых часто встречается поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Традиционное описание этих нарушений включает развитие стриктур нижней трети пищевода вследствие ее рубцовых изменений при рецидивирующем язвенном поражении, желудочные кровотечения из телеангиэктазий слизистой оболочки желудка или язвенных дефектов на фоне ишемических изменений и вследствие лекарственной терапии. Развитие кровотечения из ЖКТ является жизнеугрожающим осложнением ССД. Причинами развития желудочно-кишечного кровотечения у данной категории пациентов могут быть как аномалии слизистой оболочки ЖКТ, ассоциированные с проявлениями заболевания, так и влияние базисной медикаментозной терапии, а также наличие и терапия сопутствующих заболеваний. В рассматриваемом аспекте ранняя диагностика изменений слизистой оболочки пищеварительного тракта является ключевым моментом в выборе методов динамического контроля за течением болезни и в определении тактики медикаментозной терапии пациентов с учетом соотношения «польза/риск» при достижении контроля симптомов с улучшением прогноза. При ведении пациентов с ССД необходимо обращать внимание на повышенный риск кровотечений из ЖКТ, особенно при наличии коморбидности (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий), требующей дополнительного применения вазодилаторов, антикоагулянтов. Следует рассмотреть возможность использования эндоскопического мониторинга желудочно-кишечных осложнений у пациентов с ССД, особенно имеющих дополнительные факторы риска поражения верхних отделов ЖКТ, что позволит проводить надлежащую оценку риска кровотечения и может обеспечить своевременное принятие профилактических мер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системная склеродермия, поражение желудочно-кишечного тракта, желудочно-кишечное кровотечение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of gastrointestinal bleeding in a patient with systemic sclerosis

N. Yu. Tikhomirova^{1,2}, L. N. Eliseeva¹, N. P. Belozeroва^{1,2}, E. S. Kameneva^{1,2}, M. I. Bocharnikova¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Regional clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

SUMMARY

Systemic sclerosis (SS) is a disease with diverse clinical manifestations, with common damage of the gastrointestinal tract (GIT). The traditional description of GIT disorders includes the development of strictures of the lower third of the esophagus due to its scarring with recurrent ulcerative lesions, gastric bleeding due to telangiectasis of the gastric mucosa or ulcerative defects due to ischemia and drug therapy. The development of GIT bleeding is a life-threatening complication of SS. The causes of gastrointestinal bleeding in this category of patients may be both abnormalities of the gastrointestinal mucosa associated with the manifestations of the disease, as well as the effect of basic drug therapy, as well as the presence and treatment of concomitant diseases. In this aspect, early diagnosis of mucosal changes from the digestive tract is a key point in choosing methods for patients monitoring to determine the best tactics of drug therapy, taking into account the benefit/risk ratio while achieving symptom control with improved prognosis. Doctors treating patients with SS should pay attention to the increased risk of gastrointestinal bleeding, especially among patients with comorbid vascular pathology (diabetes mellitus, hypertension, atrial fibrillation), requiring additional use of vasodilators, anticoagulants. Consideration should be given to the endoscopic monitoring of GIT complications among patients with SS, especially those with additional risk factors for damage to the upper GIT, which will useful an appropriate assessment of the risk of bleeding and may ensure timely preventive measures.

KEYWORDS: systemic sclerosis, gastrointestinal tract damage, gastrointestinal bleeding.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare that there is no conflict of interest.

Введение

Термин «склеродермия» происходит от греческих «scleros» (утолщенная/затвердевшая) и «derma» (кожа). Первое сообщение о склеродермии было сделано в 1753 г. Карло Курцио, но только в середине XIX в. она была признана самостоятельным заболеванием [1].

Системная склеродермия (ССД) – это заболевание соединительной ткани, характеризующееся нарушением иммунной регуляции с избыточным отложением коллагена

и внеклеточного матрикса на фоне изменений в системе микроциркуляции. Клиническая картина обусловлена прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов, чаще всего сердца, легких, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек [2, 3]. В 1892 г. сэр Уильям Ослер описал ССД как «ужасное заболевание». Классическое описание поздней стадии болезни представлено И. С. Тургеневым в рассказе «Живые мощи». Это достаточно редкое (56,3–341

случай на миллион населения), длительно протекающее заболевание, имеющее неблагоприятный прогноз и низкую выживаемость [4, 5].

Поражение желудочно-кишечного тракта является наиболее частым осложнением со стороны внутренних органов, поражающим примерно 90 % пациентов [6, 7]. Только в 1947 г. Кристиан впервые упомянул о поражении ЖКТ при этом заболевании, что стало возможным благодаря развитию методов визуализации и дало представление о патогенетической сложности этого страдания [8].

По данным исследования EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR), 3 % пациентов со склеродермией умирают от причин, связанных с поражением пищеварительной системы, в качестве основной причины смерти [9]. Прогрессирование ССД ассоциировано с аутоиммунными процессами, воспалением тканей и васкулопатией мелких сосудов, достаточно частым формированием телеангиэктазий слизистой оболочки ЖКТ, тем самым способствуя желудочно-кишечным кровотечениям (ЖКК), в том числе в его верхних и нижних отделах. Опасность кровотечений увеличивается при наличии CREST синдрома (кальциноз, болезнь Рейно, эзофагит, склеродактилия и телеангиэктазия). Еще одной актуальной для геморража проблемой становятся венозные эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром), редкое, но опасное проявление ССД [10–12].

По результатам исследования Marie I. и соавт., поражения сосудов слизистой оболочки ЖКТ у пациентов с ССД были связаны с дигитальными язвами ($p=0,05$), высокими баллами по системе NEMO при видеокапилляроскопии ногтевого ложа ($p=0,0009$), анемией ($p=0,02$) и низким уровнем ферритина ($p<0,0001$) [13]. Особую опасность вызывают обильные кровотечения, что продемонстрировано в клиническом исследовании Duchini A. и соавт. [10]. Поэтому ССД может быть независимым фактором риска кровотечений в ЖКТ с коэффициентом риска 2,98 (95 % ДИ 2,21–4,02) [14].

Клинические симптомы поражения пищеварительной системы значительно чаще встречаются у пациентов с диффузной формой ССД, но у 10 % больных они развиваются до появления кожных симптомов [15, 16]. Клинически значимым является раннее развитие гипотонии пищевода [17, 18], и в убывающем порядке – аноректальной области, желудка, тонкого и толстого кишечника [19, 20].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) также часто ассоциирована с прогрессированием клинических проявлений ССД [20, 22]. При этом распространенность ГЭРБ варьирует от 1 до 76 % [23]. Нарушения в венозном отделе сосудистой системы с формированием GAVE-синдрома в большинстве случаев ассоциированы с кожными телеангиэктазиями и развиваются раньше при диффузной форме ССД (21,5 мес против 84,3 мес у пациентов с лимитированной формой соответственно, $p=0,025$) [24] и в 10,9 % случаев могут предшествовать появлению симптомов ССД [25]. Клинические проявления (раннее диффузное заболевание и быстрое прогрессирование утолщения кожи) и лабораторные показатели (положительный результат теста на анти-Scl 70) являются факторами риска развития тяжелых сосудистых поражений при ССД [26]. При наличии ГЭРБ клинические проявления слабости, утомляемости,

одышки могут отражать формирование железодефицитной анемии с высоким риском развития значимых кровотечений, с появлением мелены или гематомезиса [23, 27]. При эндоскопии описана типичная картина «арбузного желудка» (GAVE-синдром), которая представляет собой заметные, плоские или приподнятые эритематозные полосы, расходящиеся от антрального отдела желудка, имеющие тенденцию сходить к привратнику. Описан также так называемый «сотовый желудок», при котором сосудистая эктазия проявляется в виде слияния множественных круглых ангиодисплазий в антральном отделе желудка [28]. Лечение ЖКК при ССД является симптоматическим и включает фармакологическую, эндоскопическую и хирургическую тактику [23]. Контролируемых клинических исследований, сравнивающих различные виды лечения, не проводилось. Медикаментозное лечение отражает заместительную терапию препаратами железа и переливание компонентов крови в случаях острой постгеморрагической анемии. Эндоскопическое лечение показано при явном или скрытом ЖКК с анемией, не поддающейся консервативной терапии [25] с использованием методов склеротерапии, или электро-, фото- и аргоноплазменной коагуляции (АПК) [29]. Недавний метаанализ показал, что радиочастотная абляция по эффективности и переносимости сопоставима с АПК и, по-видимому, эффективна у пациентов с рефрактерным к АПК GAVE-синдромом [30]. Таким образом, у людей, страдающих ССД, существует риск кровотечений из разных отделов ЖКТ в связи с аномалиями строения мелких сосудов слизистой оболочки на уровне артериального и венозного звена и наличием дополнительных гипоксических факторов и ятрогенных медикаментозных воздействий.

Мы хотим поделиться нашим наблюдением за пациенткой с системной склеродермией, у которой было отмечено поражение ЖКТ в виде формирования сосудистых мальформаций, манифестировавших желудочно-кишечным кровотечением.

Клинический случай

Пациентка Л. А. С., 67 лет, направлена на консультацию ревматолога в октябре 2024 г. для коррекции базисной терапии системной склеродермии после стационарного (с 03.09.2024 по 06.09.2024) этапа лечения в хирургическом отделении с диагнозом: острый геморрагический гастрит. Сосудистые мальформации желудка. Состоявшееся желудочное кровотечение от 03.09.2024. Острая постгеморрагическая анемия тяжелой степени. При поступлении в отделение хирургии частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 уд/мин, систолическое артериальное давление (САД) 100 мм рт. ст. ЭФГДС выявило признаки гастродуоденита, недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс, сосудистые мальформации и признаки состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения. В отделении хирургии проводилась терапия ингибиторами протонной помпы (омепразол) парентерально с отменой предшествующей базисной терапии системной склеродермии (мофетила микофенолат, преднизолон, сосудистые препараты).

Из анамнеза установлено, что изменение окраски кожи кистей и стоп (посинение) при выходе на холод с болевыми ощущениями стала отмечать около двух лет назад. С декабря

2022 г. обращалась в поликлинику по месту жительства к дерматологу по поводу трещины кожи дистальной фаланги 2-го пальца правой кисти, проводилась местная терапия. Весной 2023 г. появились язвенные дефекты на концевых фалангах 2-го и 3-го пальцев правой кисти, уплотнение кожи фаланг пальцев левой кисти, остеолит дистальной фаланги 2-го пальца правой кисти. Около трех лет определяются повышенные показатели креатинина крови, консультирована нефрологом с диагнозом нефропатия (на фоне гипертонической болезни), ХБП (хроническая болезнь почек) С3б. Кроме того, пациентка наблюдается у эндокринолога в поликлинике по месту жительства по поводу гипотиреоза, развившегося в результате аутоиммунного тиреоидита. При обращении к участковому терапевту в августе 2023 г. впервые направлена к ревматологу ревматологического центра поликлиники специализированного курсового амбулаторного лечения краевой клинической больницы № 2 (здесь и далее – РЦ СКАЛ ККБ № 2) для уточнения диагноза. Пациентке выполнено дополнительное обследование сердечнососудистой системы, органов дыхания, почек, суставов кистей. По данным электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях определена синусовая тахикардия на уровне 82–87 уд/мин, умеренное отклонение электрической оси сердца вправо при повторных записях ЭКГ – фибрилляция предсердий. Эпизоды фибрилляции предсердий выявлены и на представленных предшествующих записях ЭКГ. Снижен вольтаж QRS в грудных отведениях. Эхокардиографически (ЭхоКГ) определены признаки дилатации полостей правого желудочка и правого предсердия, высокой легочной гипертензии, недостаточности трикуспидального клапана II степени (обратная струя крови на расстоянии 2 см от трехстворчатого клапана), умеренного количества жидкости в полости перикарда (расчетное значение до 100 мл), склеродегенеративных изменений митрального и аортального клапанов, диастолической дисфункции левого желудочка при сохранной фракции выброса (57%). Триплексное сканирование артерий верхних конечностей выявило их двустороннее стенозирование за счет неравномерного утолщения стенок в нижней трети предплечья, в локтевой и лучевой артериях кровотоки ближе к магистрально измененному, амплитуда его снижена.

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) с контрастированием определила наличие застойных явлений в малом круге кровообращения, артериальной легочной гипертензии, увеличение размеров сердца, кальциноз аортального клапана, гидроперикард и атеросклероз аорты и коронарных артерий. Рентгенологически в кистях и стопах описаны признаки дегенеративных изменений суставов, остеолит дистальной фаланги 2-го пальца правой кисти. Рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки показали рентген-признаки гастродуоденита, недостаточности кардии и гастроэзофагеального рефлюкса.

Лабораторно определены признаки активного аутоиммунного воспалительного процесса с увеличением С-реактивного белка (СРБ) до 6,5 мг/л (норма 0–5), АНФ на Нер-2 клетках, IgG 1:5120, центромерный тип свечения, креатинин 110 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле CKD EPI (pСКФ) 45,15 мл/

мин/1,73 м²), мочевиная кислота 424 мкмоль/л (норма 142,8–339,2), глюкоза крови (5,8 ммоль/л) и «печеночные трансаминазы» в пределах референсных значений (АСТ 26,1 Ед/л при норме 1–32, АЛТ 15,1 Ед/л при норме 1–33), тиреотропный гормон (ТТГ) 5 мМЕ/л (0,032–3,0), натрий-уретический пептид повышен (NT-proBNP) <450 пг/мл (норма 0–125). В общем анализе крови и мочи – без клинически значимой патологии. При исследовании функции внешнего дыхания изменения по смешанному типу. Пациентка консультирована кардиологом, эндокринологом, сосудистым хирургом, нефрологом. При выписке диагноз сформулирован следующим образом.

Системная склеродермия (впервые диагностированная), хроническое медленно прогрессирующее течение, поздняя стадия, умеренная активность: феномен Рейно верхних и нижних конечностей, остеолит концевой фаланги 2-го пальца правой кисти, дигитальные язвы, склеродактилия, телеангиэктазии, кардиомиопатия (недостаточность трикуспидального клапана II степени, высокая легочная гипертензия, гидроперикард), эзофагит, склеродермическая нефропатия, ХБП С3б. Серопозитивность по АНФ на Нер-2 клетках, IgG 5120: центромерный тип свечения. ДН I ст. Аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз, субкомпенсированный.

Гипертоническая болезнь, III стадия, контролируемая, риск ССО 4. Гиперурикемия, атеросклероз аорты и коронарных артерий. Целевой уровень АД менее 130/70 мм рт. ст. Впервые диагностированная фибрилляция предсердий без уточненной давности. Риск ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc 3 балла. Недостаточность трикуспидального клапана II степени, высокая легочная гипертензия, гидроперикард. ХСН IA ст. 3 ФК. Аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз, субкомпенсированный. Проявление гидроперикарда было интерпретировано как следствие сочетания следующих факторов: декомпенсация гипотиреоза, хронической сердечной недостаточности, некорригированной фибрилляции предсердий и активности склеродермии. Легочная гипертензия и дыхательная недостаточность были расценены как проявление активности системной склеродермии, что послужило поводом к назначению мофетила микрофенолата.

Пациентке рекомендована комплексная терапия, включающая сосудистые средства, антигипертензивные, антикоагулянты, симптоматические средства: микрофеноловая кислота 360 мг 2 таблетки 2 раза в сутки, преднизолон (в связи с прогрессирующим кожным синдромом) [30] 7,5 мг/сутки, омепразол 20 мг по 1 капсуле 2 раза в день, верапамил 80 мг ½ таблетки 3 раза в сутки, лозартан 25 мг ½ таблетки вечером, аписабан (назначен пациентке впервые) 5 мг 2 раза в сутки, силденафил 25 мг по 1 таблетке 2–3 раза в сутки после еды, препараты кальция с витамином Д (кальцеин аванс по 1 таблетке × 2 раза в день), аллопуринол 100 мг в сутки, аторвастатин 20 мг 1 таблетка в день, Л-тироксин 88 мкг/сутки. Таким образом, в рекомендациях по медикаментозной терапии для пациентки включены средства стандартной терапии активной склеродермии (ГКС и мофетила микрофенолат), сосудистые средства с разными точками приложения, антигипертензивные и симптоматические препараты.

Приверженность пациентки к назначенной лекарственной терапии трудно оценить, так как она не обращалась в поликлинику по месту жительства и не контролировала лабораторные анализы.

При повторном плановом обследовании в РЦ СКАЛ ККБ № 2 в марте 2024 г. результаты инструментальных исследований практически оставались стабильными, но в лабораторных анализах на фоне нормализации показателей активности воспалительного процесса СРБ (0,6 мг/л) появились признаки железодефицитной анемии. В этот период выявлено снижение гемоглобина до 10 г/дл (норма 11–15,2), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) до 25,4 пг (норма 27–35), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) до 28,4 г/дл (норма 30–37), ширина распределения объема эритроцита (RDW-SD) 59,5 фл (норма 37–54). Одновременно определено низкое содержание сывороточного железа (8,2 мкмоль/л при норме 9–30,4). Отмечена положительная динамика с редукцией жидкости в перикарде. Показатели легочной гипертензии оставались стабильными, не было выявлено прогрессирования легочного фиброза и усугубления значений функции внешнего дыхания, поэтому применение антифибротических генно-инженерных препаратов не обсуждалось. Кардиологом предложен прием валсартан + сакубитрил 50 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки. Вся остальная терапия рекомендована для продолжения лечения по месту жительства.

Таким образом, у пациентки с диагнозом системной склеродермии при повторном обследовании установлены признаки дефицита железа и легкой степени гипохромной микроцитарной анемии. С учетом сформулированного ранее и подтвержденного при повторном обследовании комплексного диагноза безопасно отменить какие-то препараты у описываемой пациентки не представлялось возможным. Вместе с тем у нее имелись объективные комбинированные признаки риска развития кровотечений из ЖКТ. Указанные причины послужили фоном для возникновения кровотечения из ЖКТ, развившегося в начале сентября 2024 г. Эндоскопические исследования в хирургическом отделении определили у пациентки наличие признаков сосудистой мальформации слизистой желудка и состоявшееся желудочное кровотечение от 03.09.2024. Анализ критериев качества обследования и лечения больных со склеродермией (приказ 203н [31]) не предполагает обязательного эндоскопического исследования данной когорты больных, однако в описываемом случае применение эзофагогастродуоденоскопии позволило бы добавить к факторам риска кровотечений еще и наличие сосудистых трансформаций. При этом наличие сочетанной комплексной патологии у описанной пациентки с множественными коморбидными к ССД заболеваниями не позволял изменить тактику медикаментозной терапии.

В период госпитализации после выписки из хирургического отделения больной возвращено базисное лечение с применением мофетила микофенолата, от применения сосудистых препаратов решено воздержаться до двух месяцев, в связи с сохраняющейся фибрилляцией предсердий возобновлено применение антикоагулянта.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении диагноз ССД верифицирован на основании клинико-лабораторно-инструментальных данных и не вызывает сомнений. Пациентка имела известные факторы риска развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ, такие как использование глюкокортикостероидов, антикоагулянтов, вазодилататоров. При повторном плановом обследовании установлено наличие железодефицитной анемии, которая отражала повторные микрокровотечения из ЖКТ. Дополнительное применение эндоскопической диагностики позволило бы выявить сосудистые нарушения слизистой желудка, связанные с прогрессированием ССД, а возможно, и обсуждение вопроса о рациональности и возможности эндоскопической хирургической коррекции измененных участков сосудистой системы желудка.

Поражение пищеварительной системы является третьей по распространенности причиной смертности при ССД после сердечно-легочных заболеваний и поражения почек [32]. В нашем клиническом наблюдении пациентке при установлении диагноза проводилась рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки, которая выявила рентген-признаки гастродуоденита, недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс. Однако это исследование оказывается малоинформативным в случае диагностики наличия сосудистых мальформаций в желудке. В настоящее время отсутствуют утвержденные национальные клинические рекомендации для обследования и лечения пациентов с данным заболеванием, а согласно клиническим рекомендациям, утвержденным в 2016 г., предусмотрено проведение манометрии или рентгенографии пищевода или фиброгастроскопии, что соответствует уровню убедительности рекомендаций С. Единственным действующим в настоящее время приказом, регламентирующим оценку качества медицинской помощи, является приказ 203-н Минздрава России [31]. Согласно данному приказу предусмотрены: выполнение консультации врачом-ревматологом, анализ крови биохимический общетерапевтический, электрокардиография, эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки и/или компьютерная томография органов грудной клетки, определение антинуклеарного фактора крови (при постановке диагноза). Проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) данным приказом для пациентов с ССД не предусмотрено, в то время как при проведении ЭФГДС у пациентов с данной патологией можно выявлять дополнительные факторы риска кровотечений [14].

По результатам анализа базы данных Национальной системы медицинского страхования Тайваня, с 1998 по 2007 г. пациенты с ССД подвержены повышенному риску кровотечений из ЖКТ, включая кровотечения из верхних отделов (пептическая и непептическая язва) и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, особенно у мужчин и лиц с сахарным диабетом, гипертонической болезнью и неблагоприятным воздействием лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антитромбоцитарные препараты, глюкокортикостероиды (ГКС)) [20]. Кроме того, существует линейная зависимость между модифицированной шкалой

Роднана (*примечание*: данная шкала используется для оценки толщины кожи при ССД) и частотой симптомов поражения ЖКТ в верхней его части [33]. А также в исследовании, в ходе которого оценивались аномалии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у пациентов с ССД при помощи видеокапсульной эндоскопии, выявлены «арбузный желудок» (GAVE-синдром) (34,6%), телеангиоэктазия желудка и/или пищевода (26,9%) и ангиодисплазия желудка и/или пищевода (38,5%) [13]. Если ретроспективно проецировать представленные литературные данные на приведенное клиническое наблюдение, то у нашей пациентки имело место наличие отдельных неблагоприятных факторов, повышающих риск развития желудочно-кишечного кровотечения, а именно: наличие гипертонической болезни, прием новых оральных антикоагулянтов, кожные проявления системной склеродермии (дигитальные язвы).

У нашей пациентки при проведении ЭФГДС выявлено: признаки гастродуоденита, недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс и сосудистая мальформация, признаки состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения. В описанном клиническом наблюдении определить точный объем кровопотери не представляется возможным, поскольку рвота «кофейной гущей», с которой пациентка самостоятельно обратилась в приемный покой, появляется при объеме кровопотери более 200 мл, однако, возможно, имело место микрокровотечение из ЖКТ, которое длительно клинически не проявлялось, и его давность установить не представляется возможным. Для определения объема кровопотери мы воспользовались индексом Альговера [34], который представляет собой отношение частоты сердечных сокращений (ЧСС) к величине систолического артериального давления и составил 1, что соответствует кровопотере 1 л.

Если резюмировать вышеперечисленные данные, то в данном клиническом наблюдении ЖКК было обусловлено наличием у пациентки изменений со стороны слизистой оболочки желудка, вызванных ССД, а также имело место наличие косвенных факторов риска развития желудочно-кишечного кровотечения (возраст, сопутствующая патология, прием ГКС, «сосудистая терапия» (прием силденафила), новых оральных антикоагулянтов, которые были назначены пациентке впервые до развития желудочно-кишечного кровотечения, дигитальные язвы). Однако данные лекарственные назначения были выполнены по жизненным показаниям и отмене не подлежат.

По нашему мнению, включение в обязательную программу обследования пациентов с ССД проведения ЭФГДС у пациентов с системной склеродермией, имеющих факторы риска развития изменений со стороны верхних отделов ЖКТ, позволило бы своевременно проводить диагностику изменений слизистой оболочки и, возможно, коррекцию выявленных изменений.

Выводы

1. У пациентов с ССД необходимо обращать внимание на повышенный риск кровотечений из ЖКТ, обусловленный самим заболеванием (аномалиями слизистой оболочки ЖКТ, наличием дигитальных язв, базисной

терапией заболевания [прием ГКС, сосудистых препаратов]), а также влиянием таких дополнительных факторов, как возраст, наличие сопутствующих заболеваний, требующих приема новых оральных антикоагулянтов, антитромбоцитарных препаратов.

2. Следует рассмотреть возможность включения в обязательный объем обследования пациентов с ССД, имеющих факторы риска развития изменений со стороны верхних отделов ЖКТ, эзофагогастродуоденоскопии для мониторинга осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Список литературы / References

1. Johannes WJ Bijlsma. EULAR Textbook on Systemic Sclerosis. 2nd ed. Hachulla E, editor. London: BMJ, 2019. Criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1980; 23: 581–590. <https://doi.org/10.1002/art.1780230510>
2. Volkman ER, Varga J. Emerging targets of disease-modifying therapy for systemic sclerosis. Nat Rev Rheumatol. 2019; 15 (4): 208–24. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0184-z>
3. Asano Y. Systemic sclerosis. J Dermatol. 2018; 45 (2): 128–38. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14153>
4. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC, et al. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. Scand J Rheumatol. 2011; 40 (5): 373–8. <https://doi.org/10.3109/03009742.2011.553736>
5. Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, del CID CC, Imamura PM, Catoggio LJ. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. J Clin Rheumatol. 2011; 17 (2): 59–63. <https://doi.org/10.1097/rhu.0b013e31820e7e8d>
6. McMahon ZH. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an update. Curr Opin Rheumatol. 2019; 31: 561–568. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000645>
7. Miller JB, Gandhi N, Clarke J, McMahon Z. Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. J Clin Rheumatol. 2018; 24: 328–337. <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000000626>
8. Iglesias-Gamarrá A, Jaramillo-Arroyave D, Quintana G, Rondon-Herrera F, Matucci-Cerinic M. Historia del compromiso cutáneo de la esclerosis sistémica. Rev Colomb Rheumatol. 2013; 20: 155–170. [https://doi.org/10.1016/s0121-8123 \(13\) 70128-2](https://doi.org/10.1016/s0121-8123 (13) 70128-2)
9. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis. 2010; 69 (10): 1809–15. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.114264>
10. Duchini A, Sessoms SL. Gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis and CREST syndrome. Am J Gastroenterol. 1998; 93 (9): 1453–6. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00462.x>
11. Plastiras SC, Tzivras M, Vlachoyiannopoulos PG. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. Clin Rheumatol. 2007; 26 (6): 1025–6. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0264-8>
12. Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. J Clin Gastroenterol. 2008; 42 (1): 5–12. <https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e318042d625>
13. Marie I, Antonietti M, Houvet E, Hachulla E, Maunoury V, Bienvenu B, Vienne S, Smail A, Duhauf P, Dupas JL, Dominique S, Hatron PY, Levesque H, Benichou J, Ducrotte P. Gastrointestinal mucosal abnormalities using videocapsule endoscopy in systemic sclerosis. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40: 189–199. <https://doi.org/10.1111/apt.12818>
14. Lin YT, Chuang YS, Wang JW, Wu PH. High risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with systemic sclerosis. Arthritis Res Ther. 2019; 21: 301. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2078-5>
15. Wielosz E, Borys O, Zychowska I, Majdan M. Gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2010; 120 (4): 132–6. <https://doi.org/10.20452/pamw.907>
16. Ebert EC. Esophageal disease in scleroderma. J Clin Gastroenterol. 2006; 40 (9): 769–75. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225549.19127.90>
17. Szamosi Z, Szekancz Z, Szucs G. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. Rheumatol Int. 2006; 26 (12): 1120–4. <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0146-z>
18. Ntaumazios SK, Voulgari PV, Potsis K, Koutis E, Tsiftaki N, Assimakopoulos DA. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. Semin Arthritis Rheum. 2006; 36 (3): 173–81. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.08.002>
19. Marie I, Levesque H, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, Benichou J, et al. Gastric involvement in systemic sclerosis: a prospective study. Am J Gastroenterol. 2001; 96 (1): 77–83. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03353.x>
20. McFarlane IM, Bhamra MS, Kreps A, Iqbal S, Al-Ani F, Saladini-Aponte C, et al. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. Rheumatology (Sunnyvale). 2018; 8 (1). <https://doi.org/10.4172/2161-1149.1000235>
21. Varga J, Trojanowska M, Kuwana M. Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities. J Scleroderma Relat Disord. 2017; 2: 137–152. <https://doi.org/10.5301/jrd.5000249>
22. Parrado RH, Lemus HN, Coral-Alvarado PX, Quintana López G. Gastric Antral Vascular Ectasia in Systemic Sclerosis: Current Concepts. Int J Rheumatol. 2015; 2015: 762546. <https://doi.org/10.1155/2015/762546>
23. Ingraham KM, O'Brien MS, Shenin M, Derk CT, Steen VD. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: demographics and disease predictors. J Rheumatol. 2010; 37: 603–607. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090600>
24. Marie I, Ducrotte P, Antonietti M, Herve S, Levesque H. Watermelon stomach in systemic sclerosis: its incidence and management. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 28: 412–421. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03739.x>
25. Assad APL, Farias R, Gaspari CN, da Silva HC, Andrade DCO, Sampaio-Barros PD. Diagnosis and Management of Gastric Antral Vascular Ectasia: Experience in a Large Single Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. J Clin Rheumatol. 2020; 26: 79–81. <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000000927>
26. Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. Aliment Pharmacol Ther. 2017; 45: 883–898. <https://doi.org/10.1111/apt.13963>

27. Shibukawa G, Irisawa A, Sakamoto N, Takagi T, Wakatsuki T, Imamura H, Takahashi Y, Sato A, Sato M, Hikichi T, Obara K, Ohira H. Gastric antral vascular ectasia (GAVE) associated with systemic sclerosis: relapse after endoscopic treatment by argon plasma coagulation. *Intern Med*. 2007; 46: 279–283. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.6203>
28. McCarty TR, Rustagi T. Comparative Effectiveness and Safety of Radiofrequency Ablation versus Argon Plasma Coagulation for Treatment of Gastric Antral Vascular Ectasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2019; 53: 599–606. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001088>
29. Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2014; 26: 621–629. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000117>
30. Ананьева Л.П. Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR). Фарматека. 2014; 10: 79–86. EDN SLSVGP.
Ananyeva L.P. Treatment of systemic scleroderma based on national recommendations and recommendations of the European League against Rheumatism (EULAR). *Pharmaceutical library*. 2014; 10: 79–86. EDN SLSVGP.
31. Приказ 203-н Минздрава России от 10.05.2017 N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017, N 46740).
- Order 203-n of the Ministry of Health of Russia dated 05/10/2017 N 203n «On approval of criteria for assessing the quality of medical care» (registered with the Ministry of Justice of Russia on 05/17/2017, N 46740).
32. Emmanuel A. Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 13: 461–472. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.99>
33. Walker UA, Tyndall A, Cziráj L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Bocelli-Tyndall C, Matucci-Cerinic M. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 754–763. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062901>
34. Алговер-Бурри (1967) цит. по Климанскому В.А. и Рудаеву А.Я. Трансфузионная терапия при хирургических заболеваниях. М., 1984. С. 255.
Algover-Burri (1967) cited in Limansky V. A. and Rudaev A. Ya. Transfusion therapy in surgical diseases. Moscow, 1984. P. 255.

Статья поступила / Received 18.04.25
Получена после рецензирования / Revised 19.04.25
Принята к публикации / Accepted 24.04.25

Сведения об авторах

Тихомирова Надежда Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии¹, врач-ревматолог ревматологического центра поликлиники СКАЛ². ORCID: 0000-0002-5031-6930
Елисеева Людмила Николаевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии¹. ORCID: 0000-0002-5275-3261
Белозерова Наталья Павловна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии¹, зав. ревматологическим центром поликлиники СКАЛ². ORCID: 0009-0006-8869-2217
Каменева Елена Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС¹, зав. поликлиникой СКАЛ². ORCID: 0000-0002-3720-1346
Бочарникова Марина Ивановна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней¹. ORCID: 0000-0001-8999-6331

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия
² ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия

Автор для переписки: Тихомирова Надежда Юрьевна.
E-mail: tihomirovum@rambler.ru

About authors

Tikhomirova Nadezhda Yu., PhD Med, Associate Professor, Associate Professor at Dept of Faculty Therapy¹, rheumatologist at h Rheumatology Center of the SKAL Polyclinic². ORCID: 0000-0002-5031-6930
Eliseeva Lyudmila N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy¹. ORCID: 0000-0002-5275-3261
Belozeroval Natalia P., PhD Med, assistant professor of Faculty Therapy¹, head of Rheumatology Center of the SKAL Polyclinic². ORCID: 0009-0006-8869-2217
Kameneva Elena S., PhD Med, assistant at Dept of Polyclinic Therapy with a Course of General Medical Practice (Family Medicine) Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists¹, Head of the SKAL Polyclinic². ORCID: 0000-0002-3720-1346
Bocharnikova Marina I., PhD Med, associate professor at Dept of Propaedeutics of Internal Diseases¹. ORCID: 0000-0001-8999-6331

¹ Kuban State Medical Universit, Krasnodar, Russia
² Regional clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Tikhomirova Nadezhda Yu.. E-mail: tihomirovum@rambler.ru

Для цитирования: Тихомирова Н.Ю., Елисеева Л.Н., Белозерова Н.П., Каменева Е.С., Бочарникова М.И. Клинический случай желудочно-кишечного кровотечения у пациентки с системной склеродермией. *Медицинский алфавит*. 2025; (9): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-47-52>

For citation: Tikhomirova N. Yu., Eliseeva L. N., Belozeroval N. P., Kameneva E. S., Bocharnikova M. I. A clinical case of gastrointestinal bleeding in a patient with systemic sclerosis. *Medical alphabet*. 2025; (9): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-9-47-52>

