



PMЖ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
РЕВМАТОЛОГИЯ

MAIN TOPIC
RHEUMATOLOGY



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

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

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

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

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

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

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

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

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

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

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РМЖ.

Медицинское обозрение

Т. 8, № 2, 2024

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

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

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

О.Ю. Агапова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 346575

Распространяется по подписке (индекс 57973)

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

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ
«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовСтатьи доступны под лицензией Creative Commons
«Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2022 – 0,868

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

25.04.2024

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

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Оценка эффективности тофацитиниба,
упадацитиниба и олокизумаба у больных
ревматоидным артритом в реальной
клинической практике**

Н.А. Лапкина, А.А. Баранов, Е.А. Леонтьева,

В.Н. Амирджанова, А.А. Колинко, Г.М. Ашихмин

51

**Влияние терапии аллопуринолом
на функцию почек у пациентов с подагрой
(результаты ретроспективного
когортного исследования)**

М.С. Елисеев, О.В. Желябина

60

ОБЗОРЫ

**Факторы риска остеоартрита: от истории
к современным представлениям
(обзор литературы)**

В.В. Цурко, Н.В. Малышева, Т.Б. Касатова

66

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Современная стратегия ведения коморбидных
пациентов с псориатическим артритом:
в фокусе блокада интерлейкина 23**

А.Р. Бабаева, Е.В. Калинина, М.С. Звоноренко,

К.С. Солоденкова, М.А. Осадчук

73

**Подозрение на септический сакроилиит
у молодого пациента с псориатическим артритом**

Е.Ю. Акулинушкина, С.П. Якупова, Э.З. Якупов,

Л.В. Иванова, Н.И. Максимов

84

**Трудности подбора генно-инженерной терапии
у пациента с поражением сердечно-сосудистой
системы при анкилозирующем спондилите
(болезни Бехтерева)**

И.З. Гайдукова, И.В. Сидорчук,

А.Л. Чудинов, О.В. Инамова

89

**Оптимизация восстановления костной
ткани у больных ревматоидным артритом
и остеопорозом, осложненным переломами**

И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, Д.М. Кудинский,

А.А. Коваленко, М.Э. Иванова

94

**Результаты лечения хронической боли
в области плечевого пояса с применением
препаратов на основе полинуклеотидов
и коллагена**

Г.И. Щербаков, С.Н. Ковтун, Т.Н. Поткина

102

**Когнитивные нарушения
при деформирующем остеоартрите**

Е.В. Екушева, Н.Н. Калинина,

Е.В. Пархоменко, Е.В. Хоженко

110

EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

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

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

Arkadii L. Vertkin, Professor, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Igor' V. Maev, Academician of RAS, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

Ol'ga N. Tkacheva, Corresponding Member of RAS, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

**Russian
Medical Inquiry**

T. 8, № 2, 2024

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Info»

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

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

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

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

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Olga Yu. Agapova

Scientific Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Tat'yana V. Deka

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 346575

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

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

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

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

▲ — for publicity

Open price

Date of issue:

April 25, 2024

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

Contents

ORIGINAL RESEARCH**Efficacy of tofacitinib, upadacitinib
and olokizumab in rheumatoid arthritis
in real clinical practice***N.A. Lapkina, A.A. Baranov, E.A. Leont'eva,
V.N. Amirdzhanova, A.A. Kolin'ko, G.M. Ashikhmin*

51

**Effect of allopurinol on renal function
in patients with gout
(retrospective cohort study results)***M.S. Eliseev, O.V. Zhelyabina*

60

REVIEW ARTICLES**Risk factors for osteoarthritis:
a literature review of historical
and current perspectives***V.V. Tsurko, N.V. Malysheva, T.B. Kasatova*

66

CLINICAL PRACTICE**Current strategy for the management
of comorbid patients with psoriatic arthritis:
focus on interleukin 23 inhibition***A.R. Babaeva, E.V. Kalinina, M.S. Zvonorenko,
K.S. Solodenkova, M.A. Osadchuk*

73

**Young patient with psoriatic arthritis
with suspected septic sacroiliitis***E.Y. Akulinushkina, S.P. Yakupova, E.Z. Yakupov,
L.V. Ivanova, N.I. Maksimov*

84

**Difficulties in selecting genetically
engineered therapy in a patient with cardiovascular
disorder in ankylosing spondylitis
(Bechterew's disease)***I.Z. Gaydukova, I.V. Sidorchuk,
A.L. Chudinov, O.V. Inamova*

89

**Optimizing bone repair in patients
with rheumatoid arthritis and osteoporosis
complicated by fractures***I.S. Dydykina, P.S. Kovalenko, D.M. Kudinskiy,
A.A. Kovalenko, M.E. Ivanova*

94

**Outcomes of treatment for chronic
shoulder pain using drugs containing
polynucleotides and collagen***G.I. Shcherbakov, S.N. Kovtun, T.N. Potkina*

102

**Cognitive impairment in deforming
osteoarthritis***E.V. Ekusheva, N.N. Kalinina,
E.V. Parkhomenko, E.V. Khozhenko*

110

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-1

Оценка эффективности тофацитиниба, упадацитиниба и олокизумаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике

Н.А. Лапкина¹, А.А. Баранов¹, Е.А. Леонтьева¹, В.Н. Амирджанова², А.А. Колин'ко¹, Г.М. Ашихмин³

¹ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Российская Федерация

²ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести непрямой сравнительный анализ динамики клинико-лабораторных показателей воспалительной активности заболевания у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне лечения тофацитинибом (ТОФА), упадацитинибом (УПА), олокизумабом (ОКЗ) в реальной клинической практике.

Материал и методы: в исследование включено 30 пациентов с РА, развернутой стадией заболевания, умеренной или высокой его активностью по индексу DAS28-СОЭ и неэффективной предшествующей терапией метотрексатом, лефлуномидом или генно-инженерными биологическими препаратами в течение не менее 6 мес. Пациентов распределили в 3 группы: 10 пациентов получали ТОФА в дозе 5 мг 2 р/сут, 10 — УПА в дозе 15 мг/сут, 10 — ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 нед. Пациентов обследовали до лечения, через 3 и 6 мес. терапии. Сывороточный уровень интерлейкина 6 (ИЛ-6) определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (США).

Результаты исследования: применение ТОФА, УПА и ОКЗ сопровождалось снижением индексов DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI, HAQ-DI через 3 мес. лечения. УПА превосходил ТОФА в отношении уменьшения CDAI и SDAI через 6 мес. терапии. Применение ТОФА приводило к снижению концентрации ИЛ-6 через 3 и 6 мес. наблюдения. УПА не оказывал влияния на содержание ИЛ-6. Терапия ОКЗ приводила к повышению уровня ИЛ-6 через 3 мес., а через 6 мес. лечения его содержание снижалось, но не достигало исходных значений.

Заключение: результаты исследования продемонстрировали некоторые различия в клиническом эффекте ингибиторов янус-киназ, а также ОКЗ у больных РА. Все сравниваемые препараты показали хорошую эффективность в отношении подавления активности РА, независимо от исходной концентрации ИЛ-6 и ее изменения на фоне лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, интерлейкин 6, тофацитиниб, упадацитиниб, олокизумаб, активность заболевания, эффективность терапии.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лапкина Н.А., Баранов А.А., Леонтьева Е.А., Амирджанова В.Н., Колин'ко А.А., Ашихмин Г.М. Оценка эффективности тофацитиниба, упадацитиниба и олокизумаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2024;8(2):51–59. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-1.

Efficacy of tofacitinib, upadacitinib and olokizumab in rheumatoid arthritis in real clinical practice

N.A. Lapkina¹, A.A. Baranov¹, E.A. Leont'eva¹, V.N. Amirdzhanova², A.A. Kolin'ko¹, G.M. Ashikhmin³

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

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

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to perform an indirect comparative analysis of changes over time in clinical and laboratory parameters of inflammatory activity of rheumatoid arthritis (RA) in patients who receive tofacitinib (TOFA), upadacitinib (UPA), and olokizumab (OKZ) in real clinical practice.

Patients and Methods: the study included 30 patients with advanced RA and moderate or high activity (DAS28-ESR score) who had ineffective prior therapy with methotrexate, leflunomide, or genetically engineered biological drugs for at least 6 months. The patients were divided into three groups: 10 patients received TOFA 5 mg twice daily, 10 patients received UPA 15 mg daily, and 10 patients received OKZ 64 mg subcutaneously every 4 weeks. The patients underwent examination before treatment, as well as after 3 and 6 months. The serum level of interleukin 6 (IL-6) was measured using multiplex xMAP technology on the Bio-Plex™ 200 System analyzer (BIO-RAD, USA).

Results: treatment with TOFA, UPA, and OKZ was associated with a decrease in DAS28-ESR, CDAI, SDAI, and HAQ-DI scores after 3 months. After 6 months, UPA was found to be superior to TOFA in terms of reducing CDAI and SDAI. Treatment with TOFA resulted in a decrease in IL-6 levels after 3 and 6 months. The study found that UPA did not have an effect on IL-6 levels. However, therapy with OKZ resulted in an increase in IL-6 levels after 3 months, followed by a decrease after 6 months. Despite this, IL-6 levels did not return to baseline values.

Conclusion: the results of the study suggest that there are differences in the clinical effects of Janus kinase (JAK) inhibitors and OCZ in RA patients. Nevertheless, all drugs were found to be effective in suppressing RA activity, regardless of baseline IL-6 levels and changes during treatment.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, interleukin 6, tofacitinib, upadacitinib, olokizumab, disease activity, therapy efficacy.

FOR CITATION: Lapkina N.A., Baranov A.A., Leont'eva E.A., Amirdzhanova V.N., Kolin'ko A.A., Ashikhmin G.M. Efficacy of tofacitinib, upadacitinib and olokizumab in rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(2):51–59 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-1.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуно-воспалительное (аутоиммунное) заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением внутренних органов, широким спектром коморбидных заболеваний, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов [1].

Изучение патогенеза РА способствовало разработке широкого спектра новых лекарственных препаратов, прежде всего генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), ингибирующих патологическую активацию клеток иммунной системы (Т- и В-лимфоцитов) и провоспалительных цитокинов, а также таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), регулирующих синтез медиаторов воспаления.

Согласно современным зарубежным и российским рекомендациям ГИБП и ингибиторы янус-киназы (JAK, Janus kinase) назначают больным РА, как правило, при недостаточной эффективности или непереносимости стандартных БПВП [2–4]. Применение новых инновационных препаратов позволяет замедлить прогрессирование болезни, достигнуть ремиссии или снижения активности заболевания и повысить качество жизни пациентов.

Особое место в терапии РА занимают ингибиторы JAK, участвующие в передаче цитокин-опосредованного сигнала и являющиеся внутриклеточным интегральным компонентом сигнального пути JAK — STAT [5]. В зависимости от селективности к изоформам JAK препараты условно подразделяются на неселективные ингибиторы JAK (барicitиниб (БАРИ), тофациитиниб (ТОФА)) [6, 7] и селективные ингибиторы JAK (упадацитиниб (УПА)) [8].

Одно из последних достижений в лечении РА — создание препарата олокизумаб (ОКЗ). Это первый российский антагонист ИЛ-6, блокирующий сигнальные пути на этапе финальной сборки гексамерного комплекса ИЛ-6, ИЛ-6R, gp130 [9, 10].

Эффективность и безопасность ТОФА, УПА и ОКЗ в терапии РА были продемонстрированы на всех этапах клинических исследований [7, 11–15], а также в реальной клинической практике [16–20]. Однако в настоящее время отсутствуют прямые рандомизированные исследования, в которых сравнивается эффективность ТОФА, УПА и ОКЗ при РА.

Цель исследования: провести непрямой сравнительный анализ динамики клинико-лабораторных показателей воспалительной активности заболевания у больных РА на фоне лечения ТОФА, УПА, ОКЗ в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено нерандомизированное клиническое исследование с проспективным включением пациентов. Прото-

кол и дизайн исследования одобрены локальным этическим комитетом ГБОУ ВО ЯГМА Минздрава России (протокол № 1 от 29.01.2015 и протокол № 44 от 13.04.2021).

В исследовании приняли участие 30 пациентов с установленным по критериям ACR/EULAR (2010 г.) диагнозом РА, развернутой стадией заболевания.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз РА, умеренная или высокая активность заболевания, неэффективность предшествующей терапии БПВП (метотрексат, лефлуномид) или ГИБП в течение не менее 6 мес., подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: планирование беременности и период грудного вскармливания; активная тяжелая инфекция, включая локализованные инфекции; противопоказания для инициации терапии ТОФА, УПА, ОКЗ.

Лечение ТОФА, УПА, ОКЗ назначалось в соответствии с показаниями, утвержденными в инструкции по медицинскому применению препарата, и решением лечащего врача.

Клиническое обследование включало оценку числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным и врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (от 0 до 100 мм), подсчет индексов Disease Activity Score-28 (DAS28-СОЭ), Simple Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Health Assessment Questionnaire–Disability Index (HAQ-DI) и оценку лабораторных показателей: уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ревматоидного фактора (РФ) IgM, антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП).

Пациентов распределили в группы: в группу ТОФА включили 10 пациентов, которые получали ТОФА в дозе 5 мг 2 р/сут, пациенты группы УПА (n=10) принимали УПА по 15 мг 1 р/сут, группу ОКЗ составили 10 пациентов, которым был назначен ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 нед. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты трех групп не различались между собой по полу, возрасту, длительности РА, выраженности боли, ЧБС, ЧПС, DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI, HAQ-DI, серопозитивности по РФ IgM и/или АЦЦП, выраженности функциональных ограничений по индексу HAQ-DI, СОЭ ($p>0,05$). Однако у пациентов группы УПА при включении в исследование значения СРБ оказались значимо ниже ($p<0,05$) таковых в группе ОКЗ.

Большинство обследованных пациентов ранее принимали БПВП (метотрексат, лефлуномид), глюкокортикоиды (в дозе до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон) и НПВП по потребности. Значимых различий в предшествующей терапии в сравниваемых группах не отмечено ($p>0,05$).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с РА, находящихся на терапии ТОФА, УПА, ОКЗ; Ме [Q1; Q3]
Table 1. Clinical characteristics of patients with RA who receive TOFA, UPA, and OCZ; Me [Q1; Q3]

Признак Parameter	ТОФА / TOFA (n=10)	УПА / UPA (n=10)	ОКЗ / OCZ (n=10)	Статистическая значимость различий между группами Significance of differences between groups
	1	2	3	
Пол, муж/жен, n / Gender, M/F, n	3/7	2/8	2/8	p>0,05
Возраст, годы / Age, years	51,0 [48,0; 62,0]	40,5 [40,0; 54,0]	46,0 [30,0; 60,0]	p>0,05
Длительность заболевания, годы Disease duration, years	7,0 [3,0; 20,0]	12,0 [3,0; 21,0]	9,0 [3,0; 12,0]	p>0,05
ЧБС, n / Painful joint count, n	11,0 [10,0; 14,0]	7,5 [4,0; 11,0]	9,0 [7,0; 13,0]	p>0,05
ЧПС, n / Swollen joint count, n	10,0 [9,0; 12,0]	7,0 [4,0; 10,0]	8,5 [7,0; 13,0]	p>0,05
DAS28-СОЭ / DAS28-ESR	5,88 [5,53; 5,94]	5,48 [4,50; 5,80]	5,13 [4,34; 5,80]	p>0,05
СДАИ	33,0 [29,0; 36,0]	28,0 [19,5; 32,0]	30,0 [24,0; 35,0]	p>0,05
SDAI	33,72 [30,75; 36,85]	29,18 [19,51; 33,05]	31,86 [24,36; 38,59]	p>0,05
HAQ-DI	1,50 [1,25; 1,62]	1,06 [1,00; 2,12]	1,06 [0,87; 1,75]	p>0,05
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/hr	22,5 [20,0; 30,0]	21,0 [15,0; 25,0]	16,5 [11,0; 37,0]	p>0,05
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	12,70 [6,54; 17,50]	5,45 [3,20; 10,50]	14,3 [7,0; 24,7]	p ₂₋₃ <0,05
РФ «+», n / RF +, n	6	7	5	p>0,05
РФ IgM, МЕ/мл / RF IgM, IU/ml	69,5 [8,0; 138,0]	50,5 [25,5; 200,5]	9,0 [0,0; 218,0]	p>0,05
АЦЦП «+», n / ACP +, n	5	6	8	p>0,05
АЦЦП, Ед/мл / ACP, U/ml	10,18 [3,06; 76,10]	25,55 [10,66; 60,86]	14,10 [11,98; 29,44]	p>0,05
Предшествующая терапия / Prior therapy				
Метотрексат, n / Methotrexate, n	6	7	7	p>0,05
Лефлуноид, n / Leflunomide, n	2	3	2	p>0,05
Глюкокортикоиды, n Corticosteroids, n	8	8	8	p>0,05

Результаты лечения оценивали по динамике общепринятых клинических индексов и лабораторных показателей. Для оценки эффективности лечения использовали критерии EULAR [4]. Пациенты обследованы до лечения, через 3 и 6 мес. терапии.

Концентрацию СРБ и РФ IgM в сыворотке крови измеряли иммунотурбидиметрическим методом с использованием наборов (Diasys, Германия) на анализаторе Sapphire 400 (TOKYO BOEKI MEDISYS Inc., Япония). Количество АЦЦП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов («ОМНИКС», Россия). Сывороточный уровень ИЛ-6 исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения достоверности изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовали критерий Уилкоксона. Для сравнения параметров несвязанных (независимых) групп использовали критерии Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса. Результаты представлены в виде медианы (Ме) и нижне-

го и верхнего квартилей [Q1; Q3] среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменения клинических показателей у пациентов с РА на фоне терапии ТОФА, УПА, ОКЗ представлены в таблице 2.

Через 3 мес. лечения снизились ЧБС, ЧПС, индексы воспалительной активности заболевания (DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI), HAQ-DI, а также выраженность болевого синдрома по ВАШ во всех сравниваемых группах. Эти изменения сохранялись весь период наблюдения.

В группе пациентов, применявших УПА, через 6 мес. лечения наблюдалось достоверно более значимое уменьшение ЧБС, ЧПС, а также индексов воспалительной активности заболевания (CDAI, SDAI) по сравнению с этими показателями у пациентов, принимающих ТОФА. Показатели DAS28-СОЭ, HAQ-DI, выраженность боли по ВАШ у пациентов, принимающих УПА и ТОФА, были сопоставимы весь период наблюдения (p>0,05). В группах пациентов, получавших УПА и ОКЗ, не отмечено статистически значи-

Таблица 2. Динамика клинических показателей у больных РА на фоне терапии ТОФА, УПА, ОКЗ, Ме [Q1; Q3]**Table 2.** Changes over time in clinical parameters in patients with RA in the setting of therapy with TOFA, UPA, and OCZ, Me [Q1; Q3]

Срок наблюдения Observation period	ТОФА / TOFA (n=10)	УПА / UPA (n=10)	ОКЗ / OKZ (n=10)	Статистическая значимость различий между группами Significance of differences between groups
	1	2	3	
ЧБС, n / Painful joint count, n				
Исходно / Baseline	11,0 [10,0; 14,0]	7,5 [4,0; 11,0]	9,0 [7,0; 13,0]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	8,0 [4,0; 11,0]	2,5 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	p ₁₋₂ <0,05
Через 6 мес. / After 6 months	6,0 [5,0; 8,0]	2,5 [0,0; 3,0]	2,5 [0,0; 5,0]	p ₁₋₂ <0,01
Δ ₀₋₃	-4,0 [3,0; 6,0]*	-4,5 [2,0; 8,0]**	-5,5 [1,0; 10,0]*	p>0,05
Δ ₀₋₆	-5,0 [4,0; 8,0]*	-6,0 [2,0; 9,0]**	-6,0 [3,0; 9,0]*	p>0,05
ЧПС, n / Swollen joint count, n				
Исходно / Baseline	10,0 [9,0; 12,0]	7,0 [4,0; 10,0]	8,5 [7,0; 13,0]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	8,0 [4,0; 10,0]	2,0 [0,0; 2,0]	2,5 [0,0; 4,0]	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,05
Через 6 мес. / After 6 months	5,0 [5,0; 6,0]	1,5 [0,0; 2,0]	1,5 [1,0; 4,0]	p ₁₋₂ <0,01
Δ ₀₋₃	-3,0 [3,0; 6,0]*	-4,5 [3,0; 8,0]**	-5,5 [3,0; 9,0]*	p>0,05
Δ ₀₋₆	-5,0 [3,0; 8,0]*	-5,0 [3,0; 8,0]**	-6,5 [3,0; 9,0]*	p>0,05
СДАИ				
Исходно / Baseline	33,0 [29,0; 36,0]	28,0 [19,5; 32,0]	30,0 [24,0; 35,0]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	16,5 [11,0; 23,0]	12,0 [5,0; 17,34]	11,0 [6,0; 16,0]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	18,0 [15,0; 19,0]	9,0 [3,0; 11,0]	10,0 [5,0; 15,0]	p ₁₋₂ <0,01
Δ ₀₋₃	-15,0 [9,0; 20,0]**	-14,25 [9,0; 26,0]**	-17,5 [6,0; 26,0]**	p>0,05
Δ ₀₋₆	-15,5 [12,0; 21,0]**	-19,5 [10,0; 25,0]**	-20,5 [11,0; 25,0]**	p>0,05
SDAI				
Исходно / Baseline	33,72 [30,75; 36,85]	29,18 [19,51; 33,05]	31,86 [24,36; 38,59]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	16,60 [11,23; 23,06]	12,38 [5,02; 17,00]	11,05 [6,07; 16,07]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	18,07 [15,06; 19,10]	9,61 [3,06; 11,60]	10,17 [7,02; 15,02]	p ₁₋₂ <0,05
Δ ₀₋₃	-16,28 [9,63; 19,61]**	-14,61 [9,03; 26,62]**	-17,99 [8,03; 29,16]**	p>0,05
Δ ₀₋₆	-18,45 [15,69; 31,06]**	-20,21 [10,05; 25,19]**	-21,94 [11,26; 25,69]**	p>0,05
DAS28-C03 / DAS28-ESR				
Исходно / Baseline	5,88 [5,53; 5,94]	5,48 [4,50; 5,80]	5,13 [4,34; 5,80]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	4,55 [3,47; 5,16]	3,78 [2,53; 4,20]	3,53 [2,83; 4,26]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	3,92 [3,80; 4,60]	3,50 [2,00; 3,68]	3,48 [2,80; 4,10]	p>0,05
Δ ₀₋₃	-1,11 [0,80; 2,73]**	-1,91 [0,99; 2,42]**	-1,37 [0,41; 2,97]**	p>0,05
Δ ₀₋₆	-1,69 [1,33; 3,05]**	-2,23 [1,26; 2,96]**	-1,70 [0,39; 3,00]**	p>0,05
HAQ-DI				
Исходно / Baseline	1,50 [1,25; 1,62]	1,06 [1,00; 2,12]	1,06 [0,87; 1,75]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	1,25 [0,62; 1,50]	1,00 [0,00; 1,75]	0,75 [0,37; 1,00]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	0,81 [0,75; 1,37]	0,93 [0,00; 1,25]	0,75 [0,12; 1,00]	p>0,05
Δ ₀₋₃	-0,37 [0,12; 0,63]*	-0,31 [0,12; 0,75]*	-0,19 [0,12; 0,25]*	p>0,05
Δ ₀₋₆	-0,69 [0,37; 1,50]*	-0,50 [0,13; 1,00]**	-0,37 [0,12; 0,75]*	p>0,05

Окончание таблицы 2

Table 2 (continued)

Срок наблюдения Observation period	ТОФА / TOFA (n=10)	УПА / UPA (n=10)	ОКЗ / OKZ (n=10)	Статистическая значимость различий между группами Significance of differences between groups
	1	2	3	
ВАШ боли (0–100), мм / Pain VAS (0–100), mm				
Исходно / Baseline	65,0 [45,0; 80,0]	60,0 [50,0; 70,0]	40,0 [50,0; 60,0]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	42,5 [25,0; 50,0]	35,0 [20,0; 50,0]	35,0 [10,0; 40,0]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	35,0 [20,0; 40,0]	35,0 [20,0; 40,0]	25,0 [0,0; 30,0]	p>0,05
Δ_{0-3}	-22,5 [5,0; 35,0] [*]	-25,0 [10,0; 30,0] ^{**}	-25,0 [10,0; 50,0] [*]	p>0,05
Δ_{0-6}	-25,0 [20,0; 35,0] [*]	-25,0 [20,0; 40,0] ^{**}	-40,0 [20,0; 50,0] [*]	p>0,05

Примечание. Δ_{0-3} , Δ_{0-6} — изменение показателя относительно исходного через 3 и 6 мес. соответственно. Статистическая значимость различий в группе: * — p<0,05, ** — p<0,001.

Note. Δ_{0-3} , Δ_{0-6} — change from baseline after 3 and 6 months, respectively. Significance of differences in groups: * — p<0,05, ** — p<0,001.

мых различий ЧБС, ЧПС, CDAI, SDAI, DAS28-СОЭ, HAQ-DI, а также интенсивности боли по ВАШ через 3 и 6 мес. лечения (p>0,05). Кроме того, через 3 и 6 мес. лечения динамика клинических показателей, индексов воспалительной активности РА и функционального состояния (разница конечных и исходных значений (Дисх. — 3 мес., Дисх. — 6 мес.)) была сопоставима в сравниваемых группах (p>0,05).

Через 3 и 6 мес. терапии ТОФА достоверно снизились значения СОЭ, СРБ (p<0,05), а также концентрация РФ IgM через 6 мес. наблюдения (p<0,05) (табл. 3). Статистически значимого изменения концентрации АЦЦП не выявлено. В группе пациентов, принимающих УПА, через 3 мес. терапии уменьшилась СОЭ (p<0,05), однако через 6 мес. этот показатель несколько увеличился и хотя не достигал исходных значений, достоверно от них не отличался (p>0,05). Не отмечено значимого влияния УПА на содержание СРБ, РФ IgM, АЦЦП (p>0,05). Применение ОКЗ сопровождалось достоверным снижением концентрации СРБ через 3 и 6 мес. лечения (p<0,05) и не оказывало существенного влияния на СОЭ, концентрации РФ IgM и АЦЦП (p>0,05).

В группе пациентов, которым был назначен УПА, при включении в исследование оказались более низкие значения СРБ по сравнению с таковыми у пациентов группы ОКЗ (p<0,05). Через 3 мес. лечения уровень СРБ стал достоверно ниже у пациентов группы ОКЗ (p<0,05), чем у пациентов группы УПА. Через 6 мес. лечения концентрации СРБ в сравниваемых группах не различались (p>0,05).

Во всех группах показатели СОЭ, содержание РФ IgM и АЦЦП были сопоставимы в течение всего периода наблюдения (p>0,05).

Динамика снижения концентрации СРБ (Дисх. — 3 мес.) оказалась статистически значимой у пациентов групп ТОФА и ОКЗ через 3 мес., а через 6 мес. (Дисх. — 6 мес.) — только у пациентов группы ОКЗ.

Кроме того, мы обнаружили статистически значимую динамику снижения концентрации РФ IgM (Дисх. — 6 мес.) у больных РА, принимающих ТОФА, через 6 мес. лечения (p<0,05). В таблице 4 представлены изменения концентрации ИЛ-6 в сравниваемых группах.

Применение ТОФА сопровождалось достоверным снижением концентрации ИЛ-6 через 3 и 6 мес. наблюдения (см. табл. 4). Напротив, через 3 мес. терапии ОКЗ уровень

ИЛ-6 статистически значимо повышался, а через 6 мес. лечения он снижался, не достигая, однако, исходных значений. Применение УПА не оказывало существенного влияния на уровень ИЛ-6 в течение всего периода наблюдения.

У пациентов группы ТОФА на момент включения в исследование значения ИЛ-6 оказались выше по сравнению со значениями у пациентов групп УПА или ОКЗ (p<0,05). Через 3 и 6 мес. лечения уровень ИЛ-6 также оставался выше в группе ТОФА по сравнению с таковым у пациентов группы УПА (p<0,05). У пациентов группы ОКЗ концентрация ИЛ-6 через 3 и 6 мес. лечения была достоверно выше, чем в других группах.

У части пациентов были зарегистрированы нежелательные явления (НЯ). Так, на фоне лечения ТОФА одна пациентка выбыла из исследования через 3 мес. терапии в связи со снижением уровня гемоглобина до 78 г/л при исходно низком его уровне (98,0 г/л). У другого пациента через 2 мес. наблюдения отмечалось транзитное повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) на 20,0 ед/л от исходно нормального уровня, однако это событие не потребовало отмены препарата. Серьезных НЯ не было.

Наиболее частыми НЯ при применении УПА были отклонения лабораторных показателей, такие как повышение активности АСТ и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до значений, не превышающих 3-кратно верхних границ нормы (у 2 пациентов), и бессимптомное увеличение активности креатинфосфокиназы (у 6 пациентов). У одного пациента зафиксирована реактивация вируса *Varicella zoster*, потребовавшая назначения противовирусных препаратов. Серьезные НЯ не отмечены ни у одного из 10 пациентов.

При применении ОКЗ наиболее частыми НЯ были отклонения лабораторных показателей от референтных значений, такие как нейтропения легкой степени (у 2 пациентов), повышение уровней АЛТ, АСТ менее 3 верхних границ нормы (у 2 пациентов), гиперхолестеринемия (у 3 пациентов). Серьезных НЯ не было зарегистрировано ни у одного из 10 пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе впервые в реальной клинической практике было проведено не прямое сравнение эффектив-

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей у пациентов с РА на фоне терапии ТОФА, УПА, ОКЗ, Ме [Q1; Q3]
Table 3. Changes over time in laboratory parameters in patients with RA in the setting of therapy with TOFA, UPA, and OCZ, Me [Q1; Q3]

Срок наблюдения Observation period	ТОФА / TOFA (n=10)	УПА / UPA (n=10)	ОКЗ / OKZ (n=10)	Статистическая значимость различий между группами Significance of differences between groups
	1	2	3	
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/hr				
Исходно / Baseline	22,5 [20,0; 30,0]	21,0 [15,0; 25,0]	16,5 [11,0; 37,0]	p>0,05
Через 3 мес. / After 3 months	19,0 [11,0; 26,0]	14,0 [11,0; 17,0]	15,50 [10,0; 18,0]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	7,0 [4,0; 18,0]	15,0 [11,0; 22,0]	16,5 [7,0; 20,0]	p>0,05
Δ_{0-3}	-8,00 [2,00; 12,00]*	-6,50 [0,00; 10,00]*	-7,00 [-5,00; 19,00]	p>0,05
Δ_{0-6}	-12,50 [4,00; 18,00]*	-6,00 [-4,00; 11,00]	1,50 [-5,00; 18,00]	p>0,05
СРБ, мг/л / CRP, mg/l				
Исходно / Baseline	12,70 [6,54; 17,50]	5,45 [3,20; 10,50]	14,3 [7,0; 24,7]	$p_{2-3}<0,05$
Через 3 мес. / After 3 months	0,56 [0,50; 1,99]	3,35 [0,80; 4,40]	0,7 [0,4; 0,9]	$p_{2-3}<0,05$
Через 6 мес. / After 6 months	0,71 [0,51; 1,10]	2,85 [1,10; 5,40]	0,65 [0,20; 3,00]	p>0,05
Δ_{0-3}	-11,42 [5,98; 14,50]*	-0,90 [0,30; 2,70]	-13,70 [6,30; 20,70]*	$p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}<0,001$
Δ_{0-6}	-9,39 [0,60; 16,86]*	-1,90 [-0,50; 6,50]	-7,40 [3,00; 16,90]*	$p_{2-3}<0,05$
РФ IgM, МЕ/мл / RFIgM, IU/ml				
Исходно / Baseline	69,5 [8,0; 138,0]	50,5 [25,5; 200,5]	9,0 [0,0; 218,0]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	50,0 [6,0; 67,0]	50,0 [29,0; 64,0]	30,5 [0,0; 80,0]	p>0,05
Δ_{0-6}	-11,00 [6,00; 57,00]*	-0,00 [-6,00; 4,00]	-0,00 [-22,00; 9,00]	$p_{1-2}<0,01$ $p_{1-3}<0,05$
АЦЦП, Ед/мл / ACCP, U/ml				
Исходно / Baseline	10,18 [3,06; 76,10]	25,55 [10,66; 60,86]	14,10 [11,98; 29,44]	p>0,05
Через 6 мес. / After 6 months	5,06 [4,82; 135,69]	20,40 [10,83; 57,25]	12,08 [8,02; 39,21]	p>0,05
Δ_{0-6}	-2,79 [0,02; 10,23]	-0,31 [-0,60; 42,32]	-4,48 [-0,04; 15,59]	p>0,05

Примечание. Δ_{0-3} , Δ_{0-6} — изменение показателя относительно исходного через 3 и 6 мес. соответственно. Статистическая значимость различий в группе: * — $p<0,05$, ** — $p<0,001$.

Note. Δ_{0-3} , Δ_{0-6} — change from baseline after 3 and 6 months, respectively. Significance of in groups: * — $p<0,05$, ** — $p<0,001$.

ности терапии ТОФА, УПА и ОКЗ у больных РА с недостаточным ответом на стандартные БПВП.

Результаты нашего исследования согласуются с ранее полученными данными о том, что применение ТОФА, УПА и ОКЗ у пациентов с умеренной или высокой активностью РА, резистентных к стандартному лечению БПВП, приводит к статистически значимому снижению клинико-лабораторных показателей активности заболевания: уменьшению ЧБС, ЧПС, DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI, СРБ [11–14, 17]. Отсутствие статистически значимых различий в динамике концентрации СРБ на фоне терапии УПА, возможно, связано с его исходно низкой концентрацией до начала лечения. Применение ОКЗ не оказало существенного влияния на показатели СОЭ при статистически значимом снижении индексов DAS28-СОЭ, SDAI и концентрации СРБ. По нашему мнению, это связано с достижением клинического эффекта на фоне лечения ОКЗ за счет преимущественного подавления активности ИЛ-6.

Наминеотмеченозначимыхразличийвдинамикеконцентрации РФ IgM и АЦЦП на фоне терапии УПА и ОКЗ. Однако лечение ТОФА сопровождалось снижением уровня РФ IgM через 6 мес. наблюдения. В экспериментальных работах *in vitro* показано, что ТОФА способен подавлять активацию, дифференцировку и переключение различных классов В-клеток, но поддерживает их регуляторную функцию [21, 22]. Кроме того, K. Sonomoto et al. [23] установили, что применение ТОФА у больных РА приводит к уменьшению значений РФ IgG и РФ IgM, коррелирующих с уменьшением активности заболевания.

В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования, в которых проводилось прямое сравнение эффективности и безопасности ТОФА, УПА и ОКЗ у больных РА. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПКИ) изучалась эффективность данных препаратов в сравнении с эффективностью ингибитора фактора некроза опухоли α — адалимумаба (АДА). Так, было показано, что комбинированная терапия ТОФА и метатрек-

Таблица 4. Динамика концентрации ИЛ-6 (пг/мл) у больных РА на фоне терапии ТОФА, УПА, ОКЗ, Ме [Q1; Q3]**Table 4.** Changes over time in IL-6 level (pg/mL) in RA patients in the setting of therapy with TOFA, UPA, and OCZ; Me [Q1; Q3]

Срок наблюдения Observation period	ТОФА / TOFA (n=10)	УПА / UPA (n=10)	ОКЗ / OKZ (n=10)	Статистическая значимость различий между группами Significance of differences between groups
	1	2	3	
Исходно / Baseline	3,43 [2,44; 11,02]	0,95 [0,47; 1,28]	1,89 [1,61; 2,33]	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Через 3 мес. / After 3 months	2,28 [1,62; 3,85]*	0,61 [0,35; 0,89]	89,98 [35,09; 165,84]**	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Через 6 мес. / After 6 months	1,55 [1,33; 2,07]*	0,68 [0,52; 1,25]	44,88 [5,25; 80,90]**	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$

Примечание. Статистическая значимость различий в группе: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Note. Significance of differences in groups: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

сатом (MT) у больных РА, резистентных к БПВП, не уступала в эффективности комбинации АДА и MT [24].

В самое крупное РПКИ в рамках программы SELECT — SELECT-COMPARE (n=1629) были включены пациенты, резистентные к терапии MT. Результаты этого исследования подтверждают более высокую длительную эффективность (72 нед.) комбинированной терапии УПА и MT по сравнению с эффективностью АДА и MT в отношении достижения ответа DAS28-СРБ $\leq 3,3$ (45% против 29%; $p < 0,001$), а на 12-й неделе терапии УПА превосходил АДА по критериям American College of Rheumatology (ACR) 50 (45% против 29%, $p < 0,001$), снижению боли (-32 против -25 по ВАШ, $p < 0,001$) и индексу HAQ-DI [25, 26].

В РПКИ CREDO 2 III фазы применение ОКЗ в дозе 64 мг каждые 2 или 4 нед. в комбинации с MT не уступало лечению АДА в дозе 40 мг каждые 2 нед. в сочетании с MT в достижении ответа по критериям ACR 20 через 12 нед. терапии (70,3, 71,4, 66,9% соответственно) [14, 15].

Сетевой метаанализ РПКИ показал более высокую эффективность комбинированной терапии УПА (доза 15 мг/сут и 30 мг/сут) и MT, а также ТОФА (доза 5 мг/сут и 10 мг/сут) и MT по сравнению с применением АДА и MT в отношении достижения ответа по критериям ACR 20 у больных РА, резистентных к БПВП. Причем комбинация УПА (доза 15 мг/сут и 30 мг/сут) в сочетании с MT была наилучшим лечением с точки зрения частоты ответа ACR 20 и не ассоциировалась со значительным риском серьезных НЯ [27].

Данные сетевого метаанализа РПКИ, посвященного сравнительной оценке эффективности и безопасности ингибиторов JAK (БАРИ, ТОФА, УПА) и 8 ГИБП, включая тоцилизумаб, показали, что последний, а также цертолизумаба пэгол и УПА имели относительно равную эффективность по показателям ACR 20, DAS 28 и HAQ-DI [28]. При этом тоцилизумаб превосходил другие препараты по влиянию на снижение значений СОЭ, СРБ и DAS 28.

Непрямое сравнение комбинированного лечения ТОФА и MT, а также УПА и MT у больных РА, резистентных к предшествующей терапии MT, свидетельствует о более частом достижении ремиссии по индексам SDAI (mean difference in difference (DID) 9,1%, $p = 0,011$), CDAI (DID 7,5%, $p = 0,038$), DAS28-СОЭ (DID 11,3%, $p = 0,002$) у пациентов, находящихся на лечении УПА и MT, через 6 мес. наблюдения [29].

В целом результаты настоящего непрямого сравнительного анализа не противоречат ранее полученным данным РПКИ и результатам метаанализов. Так, через 6 мес. наблюдения лечение УПА приводило к более значимому уменьшению ЧБС, ЧПС, CDAI, SDAI по сравнению с этими показателями на фоне терапии ТОФА. Изменения клинических показателей, индексов воспалительной активности РА и функционального состояния были сопоставимы в сравниваемых группах весь период наблюдения. ОКЗ превосходил УПА по снижению показателей СРБ через 3 мес. лечения. Концентрация СРБ (Дисх. — 3 мес.) значимо снизилась у пациентов, получающих ТОФА и ОКЗ через 3 мес., а через 6 мес. (Дисх. — 6 мес.) — только в группе пациентов, принимавших ОКЗ. Кроме того, мы выявили статистически значимую динамику снижения РФ IgM (Дисх.—6 мес) через 6 мес. терапии у больных РА, принимающих ТОФА ($p < 0,05$).

В нашей работе мы также исследовали влияние ТОФА, УПА и ОКЗ на изменение содержания ИЛ-6, ключевого цитокина, вовлеченного в иммунопатогенез РА [30]. В настоящее время ингибиторы JAK (селективные и неселективные), наряду с ингибиторами рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб) или самого ИЛ-6 (ОКЗ), рассматриваются в контексте «анти-ИЛ-6-терапии» [31].

По нашим данным, на фоне клинической эффективности каждого из препаратов применение ТОФА сопровождалось значимым снижением концентрации ИЛ-6 через 3 и 6 мес. наблюдения. УПА не оказывал существенного влияния на уровень ИЛ-6 в течение всего периода исследования, что, возможно, связано с подавлением синтеза не только ИЛ-6, но и других цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе РА, а также с различной селективностью изучаемых препаратов.

Напротив, на фоне снижения индексов активности РА и СРБ терапия ОКЗ приводила к статистически значимому повышению уровня ИЛ-6 через 3 мес. Через 6 мес. лечения на фоне дальнейшего снижения значений DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI и СРБ концентрация ИЛ-6 уменьшалась, не достигая, однако, исходных значений. Данный феномен обусловлен замедлением скорости клиренса комплекса ОКЗ/ИЛ-6, который, в отличие от свободного ИЛ-6, не обладает провоспалительным потенциалом [32, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом результаты исследования продемонстрировали некоторые различия в клиническом эффекте ингибиторов JAK у больных РА, резистентных к эфшествующей терапии БПВП. Применение УПА приводило к более значимому уменьшению ЧБС, ЧПС, CDAI, SDAI через 6 мес. терапии по сравнению с таковым при лечении ТОФА. В то же время лечение ТОФА сопровождалось снижением уровня РФ IgM к 6 мес. наблюдения. ОКЗ превосходил ингибиторы JAK по снижению концентрации СРБ через 6 мес. лечения. При этом, независимо от исходной концентрации ИЛ-6 и ее изменения на фоне лечения, все сравниваемые препараты показали высокую эффективность в отношении подавления активности РА, а также безопасность.

Наше не прямое сравнительное исследование носило поисковый характер, без проведения формальной оценки размеров выборок и поправки на множественное сравнение, в связи с чем полученные результаты и отмеченные тенденции должны быть подтверждены в будущих клинических исследованиях и реальной клинической практике.

Литература / References

- Smolen J.S., Aletaha D., Barton A. et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. DOI: 10.1038/nrdp.2018.1.
- Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. 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(6):685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.
- Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. E.L. Nasonov, ed. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
- Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R. et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108–1123. DOI: 10.1002/art.41752.
- 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.
- Al-Salama Z.T., Scott L.J. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*. 2018;78(7):761–772. DOI: 10.1007/s40265-018-0908-4.
- Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Лиля А.М. Эффективность и безопасность тофацитиниба при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (часть I). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):62–79. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-62-79.
- Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Lila A.M. Efficacy and safety of tofacitinib for immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (Part I). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):62–79 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2020-62-79.
- Tanaka Y. A review of upadacitinib in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(5):779–787. DOI: 10.1080/14397595.2020.1782049.
- Shaw S., Bourne T., Meier C. et al. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014;6(3):774–782. DOI: 10.4161/mabs.28612.
- Насонов Е.Л., Файст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505–518. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-505-518.
- Nasonov E.L., Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505–518 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2022-505-518.
- Genovese M.C., 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):2513–2524. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31116-4.
- Strand V., Pope J., Tundia N. et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):272. DOI: 10.1186/s13075-019-2037-1.
- Nash P., Kerschbaumer A., Dörner T. et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):71–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218398.
- Nasonov E., Fatenejad S., Feist E. et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469–479. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-219876.
- Feist E., Fatenejad S., Grishin S. et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1661–1668. DOI: 10.1136/ard-2022-222630.
- Caporali R., Zavaglia D. Real-world experience with tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(3):485–495.
- Авдеева А.С., Мисюк А.С., Сатыбалдыев А.М. и др. Анализ результатов терапии тофацитинибом в реальной клинической практике (по данным Общероссийского регистра больных артритом ОРЕЛ). *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):262–267. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-262-267.
- Avdeeva A.S., Misiyuk A.S., Satybalдыеv A.M. et al. Analysis of the results of tofacitinib therapy in real clinical practice according to the All-Russian arthritis registry (OREL). *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):262–267 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2020-262-267.
- Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю. и др. Достигимы ли цели терапии у пациентов с ревматоидным артритом, получающих упадациитиниб в реальной клинической практике? *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):327–333. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-327-333.
- Amirjanova V.N., Karateev A.E., Pogozheva E.Yu. et al. Are the goals of therapy achievable in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib in real clinical practice? *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):327–333 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2022-327-333.
- Лисицына Т.А., Абрамкин А.А., Вельтищев Д.Ю. и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):188–198. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-188-198.
- Lisitsyna T.A., Abramkin A.A., Veltishchev D.Yu. et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):188–198 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2023-188-198.
- Лапкина Н.А., Баранов А.А., Абайтова Н.Е. и др. Опыт применения ингибитора интерлейкина 6 (олокизумаба) у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике: влияние на воспалительную активность и исходы заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(5):554–561. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-554-561.
- Lapkina N.A., Baranov A.A., Abaytova N.E. et al. Experience with the interleukin 6 inhibitor (Olokizumab) in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: Influence on inflammatory activity and disease outcomes. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(5):554–561 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2023-554-561.
- Wang S.P., Iwata S., Nakayamada S. et al. Tofacitinib, a JAK inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2213–2215. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205615.
- Martina M.N., Ramirez Bajo M.J., Bañon-Maneus E. et al. Inhibition of JAK3 and PKC via immunosuppressive drugs Tofacitinib and Sotrastaurin inhibits proliferation of human B lymphocytes in vitro. *Transplant Proc*. 2016;48:3046–3052. DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.07.052.
- Sonomoto K., Yamaoka K., Kubo S. et al. Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: relation to efficacy and infectious adverse events. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):914–918. DOI: 10.1093/rheumatology/ket466.

24. Fleischmann R., Mysler E., Hall S. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):457–468. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5.
25. Fleischmann R., Pangan A.L., Song I.H. 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, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(11):1788–1800. DOI: 10.1002/art.41032.
26. Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejosa J.V. et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1454–1462. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215764.
27. Song G.G., Choi S.J., Lee Y.H. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1563–1571. DOI: 10.1111/1756-185X.13616.
28. Weng C., Xue L., Wang Q. et al. Comparative efficacy and safety of Janus kinase inhibitors and biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21999564. DOI: 10.1177/1759720X21999564.
29. Edwards C.J., Sawant R., Garg V. et al. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Upadacitinib Versus Tofacitinib in Adults with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):167–181. DOI: 10.1007/s40744-020-00257-w.
30. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибция интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590–599. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-590-599.
- Nasonov E.L., Lila A.M. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590–599 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-590-599.
31. Garbers C., Heink S., Korn T., Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(6):395–412. DOI: 10.1038/nrd.2018.45.
32. Kretsos K., Golor G., Jullion A. et al. Safety and pharmacokinetics of olokizumab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, administered to healthy male volunteers: A randomized phase I study. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014;3(5):388–395. DOI: 10.1002/cpdd.121.
33. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Левшин Н.Ю. и др. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):475–484. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-475-484.
- Lapkina N.A., Baranov A.A., Levshin N.Yu. et al. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis on olokizumab therapy. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):475–484 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2023-475-484.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лапкина Наталья Александровна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0003-2692-399X.

Баранов Андрей Анатольевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0001-7847-1679.

Леонтьева Елена Андреевна — ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ

Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0002-7979-1313.

Амирджанова Вера Николаевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0001-5382-6357.

Колинько Александр Андреевич — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0009-0005-1379-8511.

Ашихмин Глеб Максимович — студент 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0009-0006-3242-8257.

Контактная информация: Лапкина Наталья Александровна, e-mail: lanaal@rambler.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.02.2024.

Поступила после рецензирования 04.03.2024.

Принята в печать 27.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Natalya A. Lapkina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Polyclinics Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics, and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2692-399X.

Andrey A. Baranov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Polyclinics Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics, and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7847-1679.

Elena A. Leont'eva — assistant of the Department of Polyclinics Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics, and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7979-1313.

Vera N. Amirdzhanova — Dr. Sc. (Med.), Professor, leading researcher of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5382-6357.

Aleksandr A. Kolin'ko — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Polyclinics Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics, and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0009-0005-1379-8511.

Gleb M. Ashikhmin — student of the 6th course of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0009-0006-3242-8257.

Contact information: Natalya A. Lapkina, e-mail: lanaal@rambler.ru.

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

There is no conflict of interest.

Received 08.02.2024.

Revised 04.03.2024.

Accepted 27.03.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-2

Влияние терапии аллопурином на функцию почек у пациентов с подагрой (результаты ретроспективного когортного исследования)

М.С. Елисеев, О.В. Желябина

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение: коррекция гиперурикемии у пациентов с подагрой рассматривается как потенциально нефропротективный фактор, однако данных о влиянии терапии аллопурином на функцию почек при соблюдении таргетного принципа лечения заболевания недостаточно.

Цель исследования: оценить влияние терапии аллопурином на функцию почек при достижении целевого уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови у пациентов с подагрой.

Материал и методы: в рамках одноцентрового когортного ретроспективного исследования проведен сравнительный анализ динамики показателей скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с подагрой, принимавших аллопуринос в течение как минимум 12 мес. и имевших сывороточный уровень МК <360 мкмоль/л (n=274, основная группа), и пациентов с подагрой, не принимавших уратснижающие препараты (n=179) (группа сравнения).

Результаты исследования: средняя длительность наблюдения составила 1,9 года и была сопоставима для пациентов основной группы и группы сравнения. В основной группе сывороточный уровень МК снизился с $521 \pm 31,1$ до $331 \pm 21,3$ мкмоль/л ($p < 0,001$), в группе сравнения увеличился с $517 \pm 55,2$ до $558 \pm 33,3$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Средняя суточная доза аллопуринола в основной группе составила $302,2 \pm 24,2$ мг. Средние значения СКФ в основной группе при динамической оценке составили $80,0 \pm 28,5$ мл/мин/1,73 м² исходно и $80,8 \pm 21,5$ мл/мин/1,73 м² к концу наблюдения, в группе сравнения — $78,2 \pm 21,5$ и $76,3 \pm 27,5$ мл/мин/1,73 м² соответственно. Различия Δ СКФ между группами основной и сравнения — $0,8 \pm 0,002$ и $-1,7 \pm 0,002$ мл/мин/1,73 м² и Δ креатинина — $-0,9 \pm 0,003$ и $1,9 \pm 0,001$ мкмоль/л были статистически значимыми ($p = 0,003$ и $p = 0,001$ соответственно).

Заключение: прием аллопуринола в дозе, достаточной для достижения сывороточного уровня МК ниже целевого (<360 мкмоль/л), способствует сохранению почечной функции у пациентов с подагрой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подагра, аллопуринос, уратснижающая терапия, мочевая кислота, функция почек.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Елисеев М.С., Желябина О.В. Влияние терапии аллопурином на функцию почек у пациентов с подагрой (результаты ретроспективного когортного исследования). РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(2):60–65. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-2.

Effect of allopurinol on renal function in patients with gout (retrospective cohort study results)

M.S. Eliseev, O.V. Zhelyabina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: the treatment of hyperuricemia in gout is considered a potential nephroprotective factor. However, data on the effect of allopurinol on renal function in targeted therapy are scarce.

Aim: to assess the effect of allopurinol on renal function after achieving the target serum uric acid (UA) level in patients with gout.

Patients and Methods: this single-center retrospective cohort study compared changes over time in glomerular filtration rate (GFR) in patients with gout who received allopurinol for at least 12 months with serum UA level <360 μ mol/L (n=274, study group) and patients with gout who did not receive urate-lowering medications (n=179, comparison group).

Results: the mean follow-up period was 1.9 years, which was similar in both groups. The serum UA level decreased significantly from 521 ± 31.1 to 331 ± 21.3 μ mol/L ($p < 0.001$) in the study group, while it increased from 517 ± 55.2 to 558 ± 33.3 μ mol/L ($p < 0.001$) in the comparison group. The mean daily dose of allopurinol in the study group was 302.2 ± 24.2 mg. The mean GFR was 80.0 ± 28.5 ml/min/1.73 m² at baseline and 80.8 ± 21.5 ml/min/1.73 m² at the end of follow-up in the study group, and 78.2 ± 21.5 ml/min/1.73 m² at baseline and 76.3 ± 27.5 ml/min/1.73 m² at the end of follow-up in the comparison group. The study group showed significant differences in Δ GFR (0.8 ± 0.002 ml/min/1.73 m²) and Δ creatinine (-0.9 ± 0.003 μ mol/L) compared to the comparison group (Δ GFR: -1.7 ± 0.002 ml/min/1.73 m², $p = 0.003$; Δ creatinine: 1.9 ± 0.001 μ mol/L, $p = 0.001$).

Conclusion: the results suggest that allopurinol, when administered at a dose sufficient to achieve serum UA levels below the target value (<360 μ mol/L), can preserve renal function in patients with gout.

KEYWORDS: gout, allopurinol, urate-lowering therapy, uric acid, renal function.

FOR CITATION: Eliseev M.S., Zhelyabina O.V. Effect of allopurinol on renal function in patients with gout (retrospective cohort study results). Russian Medical Inquiry. 2024;8(2):60–65 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-2.

ВВЕДЕНИЕ

Подagra является наиболее распространенным воспалительным артритом [1]. В большинстве случаев при поддержании сыровоточного уровня мочевой кислоты (МК) ниже целевого уровня (<360 мкмоль/л) подагра полностью контролируется, что достигается путем постоянного приема уратснижающих препаратов. Однако подбор терапии часто осложняется наличием сопутствующих заболеваний, что ассоциируется с большей тяжестью клинических проявлений подагры [2]. В то же время предполагается, что своевременное назначение адекватных доз уратснижающих препаратов может, помимо лечения собственно подагры, способствовать снижению риска развития коморбидных ей заболеваний и обменных нарушений, среди которых сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена и хроническая болезнь почек (ХБП) [3]. Последняя встречается при подагре много чаще, чем в популяции [4, 5], и хотя распространенность подагры увеличивается по мере снижения функции почек (подагра наблюдается у 24% взрослых с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с 2,9% взрослых с рСКФ ≥90 мл/мин/1,73 м², а в целом распространенность подагры среди лиц с нарушением функции почек в 5 раз выше, чем у лиц с нормальной функцией почек — 7,3 [6,0; 8,8]% против 1,4 [0,9; 2,1]%) [6]), причиной этой ассоциации может быть именно гиперурикемия (ГУ) как непреходящий атрибут подагры, а также микрокристаллическое воспаление, связанное с отложением кристаллов уратов в почечных канальцах и мозговом веществе почек и крупных сосудах [7]. В этой связи назначение уратснижающей терапии (УСТ) пациентам с подагрой и сниженной функцией почек должно в идеале преследовать как минимум две цели: достижение ремиссии подагры и замедление прогрессии ХБП. Результаты некоторых, однако далеко не всех исследований позволяют предположить, что эти обе цели могут быть достигнуты именно в случае поддержания оговоренного выше целевого уровня МК в сыворотке крови, так как при этом должно происходить растворение имеющихся кристаллов уратов, а реализация провоспалительных и прооксидантных эффектов растворенной МК становится невозможной [7]. Насколько это реализуемо в реальной практике — требуется подтвердить в дальнейшем.

Цель исследования: оценить влияние терапии аллопуринолом на функцию почек при достижении целевого уровня МК в сыворотке крови у пациентов с подагрой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одноцентровое когортное ретроспективное исследование включены пациенты с подагрой, которым впервые был назначен аллопуринол и рекомендовано титрование дозы препарата до достижения целевого уровня МК в сыворотке крови.

Критерии включения: возраст старше 18 лет и диагноз подагры, соответствующий критериям S. Wallace et al. (1997), уровень МК >360 мкмоль/л, отсутствие анамнестических данных о приеме уратснижающих препаратов.

Критерии исключения: наличие сахарного диабета, беременности, иных ревматических воспалительных заболеваний, опухолевых заболеваний, СКФ <30 мл/мин/1,73 м².

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Из 543 пациентов, соответствовавших критериям включения, была сформирована выборка из 453 пациентов, наблюдавшихся в динамике не менее 12 мес. В нее вошли пациенты, принимавшие аллопуринол (Милурит®, «Эгис», Венгрия) в течение этого срока с достигнутым в процессе лечения целевым уровнем МК в сыворотке крови (<360 мкмоль/л) (основная группа, n=274), и пациенты, не принимавшие аллопуринол или любой другой уратснижающий препарат (также на протяжении не менее чем 12 мес. с момента рекомендации приема аллопуринола) (группа сравнения, n=178). Оставшиеся 90 пациентов, принимавших аллопуринол в дозах, недостаточных для достижения целевого уровня МК, или другие уратснижающие препараты (причины отказа от приема (в группе сравнения) или эскалации дозы аллопуринола, замены аллопуринола на другие уратснижающие препараты в данной работе не анализировались), отказавшиеся от динамического наблюдения либо недоступные для контакта, в выборку включены не были [8].

В динамике оценивали антропометрические параметры: рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), сыровоточные уровни МК и креатинина, рассчитывали СКФ с помощью уравнения СКД-ЕРІ [9]. ХБП стадии С1–С3 выявлена у 198 (43,7%) пациентов из обеих групп, у 61 (22,3%) пациента основной группы — ХБП стадии С3.

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна — Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходная клиническая характеристика пациентов с подагрой, включенных в исследование (n=453), представлена в таблице 1.

Продолжительность наблюдения в основной группе составила 1,81 [1,38; 2,03] года, в группе сравнения — 1,98 [1,70; 2,34] года (p=0,08). Как видно из представленных в таблице 2 данных, пациенты обеих групп характеризовались отсутствием внутригрупповых статистически значимых различий показателей ИМТ, рСКФ, уровня креатинина в динамике наблюдения.

В основной группе сыровоточный уровень МК снизился относительно исходных значений в среднем до 331,0±21,3 мкмоль/л, при этом средняя доза аллопуринола, принимаемая пациентами, составила 302,2±24,2 мг/сут. У пациентов, не принимавших уратснижающие препараты, напротив, сыровоточный уровень МК увеличился до 558,0±33,3 мкмоль/л относительно исходных 517,0±55,0 мкмоль/л, что также было статистически значимо (p=0,001).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с подагрой, включенных в исследование**Table 1.** Clinical characteristics of patients with gout included in the study

Показатель Parameter	Все пациенты All patients (n=453)	Основная группа Study group (n=274)	Группа сравнения Comparison group (n=179)	p
Мужчины / Males, n (%)	417 (92,1)	250 (91,2)	167 (93,3)	0,4
Возраст, годы / Age, years, M±SD	51,12±19,76	52,12±12,31	51,28±12,02	0,5
Наличие тофусов / Tophus, n (%)	200 (44,2)	120 (43,8)	80 (44,7)	0,8
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , M±SD	30,05±09,11	30,02±10,21	30,19±11,11	0,5
Артериальная гипертензия / Hypertension, n (%)	361 (79,7)	218 (79,6)	143 (79,9)	0,9
Ишемическая болезнь сердца Coronary heart disease, n (%)	126 (27,8)	77 (28,1)	49 (27,4)	0,8
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure, n (%)	53 (11,7)	32 (11,7)	21 (11,7)	0,9
МК, мкмоль/л / Uric acid, μmol/L, M±SD	519,25±22,14	521,00±31,15	517,00±43,03	0,17
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L, M±SD	5,40±0,7	5,20±0,4	4,90±0,1	0,4
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/L, M±SD	5,44±0,96	5,74±1,46	5,36±1,14	0,07
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L, M±SD	96,00±10,11	96,35±11,42	94,30±12,44	0,8
АЛТ, ед/л / ASAT, U/L, M±SD	24,170±1,05	20,90±1,25	23,53±3,56	0,6
АСТ, ед/л / ALAT, U/L, M±SD	20,19±0,75	17,10±2,09	17,75±1,07	0,7
Прием диуретиков / Taking diuretics, n (%)	85 (18,8)	50 (18,2)	35 (19,7)	0,7
Прием салицилатов / Taking salicylates, n (%)	204 (45,1)	118 (43,1)	86 (48,3)	0,2
Прием НПВП / Taking NSAIDs, n (%)	380 (83,8)	244 (89,1)	152 (84,9)	0,1

Таблица 2. Значения основных оцениваемых показателей исходно и в динамике**Table 2.** The values of the principal evaluated parameters at baseline and over time

Показатель Parameter	Основная группа / Study group			Группа сравнения / Comparison group		
	исходно at baseline	в динамике over time	p	исходно at baseline	в динамике over time	p
Масса тела, кг / Body weight, kg, Me [Q1; Q3]	92 [82; 102]	89 [77; 101]	0,45	94 [87; 109]	92 [86; 105]	0,5
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , M±SD	30,02±09,1	29,2±10,2	0,7	31,2±07,4	31,7±7,7	0,09
МК, мкмоль/л / Uric acid, μmol/L, M±SD	521±31,1	331±21,3	<0,001	517±55,2	558±33,3	<0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² / eGFR, ml/min/1,73 m ² , M±SD	80,0±28,5	80,8±21,5	0,5	78,2±21,5	76,3±27,5	0,08
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L, M±SD	96,3±11,4	95,5±13,2	0,2	94,3±12,4	95,3±11,2	0,8

При сравнении Δкреатинина и ΔрСКФ между группами выявлены статистически значимые различия (табл. 3). Ни у одного из пациентов основной группы не было зафиксировано прогрессирования ХБП, среди пациентов группы сравнения таких было трое: в двух случаях зафиксировано снижение рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², в одном — <30 мл/мин/1,73 м².

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема поражения почек при подагре обоснованно считается наиважнейшей на протяжении по крайней мере последнего столетия [10], вероятность развития

ХБП и уратного нефролитиаза при наличии данной патологии остается много выше популяционной и на сегодняшний день [5]. Среди возможных путей решения этой проблемы рассматривается длительное назначение уратснижающих препаратов, прежде всего ингибиторов ксантинооксидазы. Однако оценка их реального влияния на прогрессирование ХБП при подагре затруднена: проведение рандомизированных контролируемых исследований в этой группе больных невозможно, так как УСТ должна назначаться практически всем пациентам сразу после постановки диагноза [11].

Препаратом первой линии терапии подагры является ингибитор ксантинооксидазы аллопуринол, назначение

Таблица 3. Сравнение динамики (Δ) уровня креатинина сыворотки крови и рСКФ у пациентов основной группы и группы сравнения**Table 3.** Comparison over time (Δ) of serum creatinine level and eGFR in the study group and comparison group

Показатель Parameter	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	p
Δ рСКФ, мл/мин/1,73 м ² Δ eGFR, ml/min/1,73 м ²	0,8 \pm 0,002	-1,9 \pm 0,002	0,003
Δ креатинина, мкмоль/л Δ creatinine, μ mol/L	-0,9 \pm 0,003	1,9 \pm 0,001	0,001

адекватных доз которого в том числе пациентам с умеренным снижением почечной функции позволяет достичь целевого уровня МК сыворотки крови в 77–86% случаев и не приводит к увеличению частоты нежелательных эффектов [12, 13]. Так, в одном из первых интервенционных исследований, опубликованном еще в 1982 г., сравнили изменение СКФ у пациентов с подагрой, принимавших колхицин 0,5 мг 2 р/сут совместно с аллопуринолом в стандартной дозе 200 мг/сут (n=26), с изменением СКФ у получавших колхицин в виде монотерапии. Спустя 2 года от начала приема препаратов в группе аллопуринола СКФ возросла с 87 \pm 24 до 89 \pm 24 мл/мин/1,73 м², что подтверждает полученные нами данные, а при изолированном приеме колхицина СКФ, напротив, снизилась с 98 \pm 17 до 91 \pm 16 мл/мин/1,73 м² (p<0,02). Интересно, что хотя суточная доза аллопуринола была незначительной, стандартной и назначалась вне зависимости от исходного уровня МК, средний сывороточный уровень МК через 2 года терапии составил всего 0,28 \pm 0,07 ммоль/л, можно предположить, что едва ли не у всех принимавших препарат он должен был быть <360 мкмоль/л, а возможно, и <300 мкмоль/л [14].

Хотя именно стойкое снижение уровня МК в крови — основная цель и основной критерий эффективности терапии подагры, неясно, как достижение этой цели при приеме аллопуринола сопряжено с влиянием на почечную функцию. Достоинством дизайна нашего исследования является, таким образом, возможность сравнить, насколько динамика показателей функции почек будет различаться между пациентами, реально принимающими препарат в дозе, необходимой для поддержания целевого уровня МК в крови, и пациентами с «естественным» течением болезни (не принимающими уратснижающие средства).

Данная стратегия — постепенная эскалация дозы аллопуринола вплоть до достижения целевых показателей МК в крови — была оправдана и в нашем случае. Так, если игнорировать пациентов, которые не принимали назначенный им аллопуринол (n=179), то из оставшихся 364 у 274 (75,3%) сывороточный уровень МК был <360 мкмоль/л спустя не менее чем 12 мес. от начала терапии. При этом средняя доза аллопуринола, необходимая для достижения указанного уровня, была не столь высока, составив всего 302,2 \pm 24,2 мг/сут. В нашем случае суточная доза могла быть относительно небольшой по причине включения в исследование пациентов с исходно сниженной функцией почек (22,3% пациентов основной группы имели ХБП ста-

дии С3), при которой эффективность низких доз аллопуринола выше, чем при сохранной функции [15]. Более того, вероятность достижения целевого уровня МК при назначении аллопуринола сопоставима у пациентов с разными стадиями ХБП. Так, титрование дозы аллопуринола у пациентов с подагрой, как и в нашей работе, при оценке через 2 года от начала терапии демонстрировало снижение уровня МК <360 мкмоль/л у пациентов со значением СКФ <30 мл/мин в 64,3% случаев, от \geq 30 до <60 мл/мин — в 76,4%, \geq 60 мл/мин — в 75,0% (p=0,65) [12]. При этом средние дозы аллопуринола составили соответственно 250 \pm 43, 365 \pm 22 и 460 \pm 19 мг/сут (p<0,001), при сопоставимой частоте нежелательных явлений. Наконец, результаты мультифакторного анализа показали, что ХБП не входит в число факторов, связанных с более низкими шансами достижения целевого уровня МК [16].

Результаты нашего исследования показали, что и сывороточный уровень креатинина, и значения СКФ у пациентов с подагрой, принимавших аллопуринол в дозе, достаточной для поддержания сывороточного уровня МК <360 мкмоль/л, оставались стабильными даже спустя почти 2 года от начала приема препарата, тогда как в группе сравнения сопоставимый по длительности срок наблюдения был связан со снижением СКФ, а динамика показателей демонстрировала статистически значимые различия между группами. В работе A.V. Vargas-Santos et al. [17], во многом схожей по дизайну с нашей, была проанализирована выборка из 4760 пациентов с впервые выявленным диагнозом подагры и принимавших аллопуринол в дозе \geq 300 мг/сут (к слову, почти все (94,5%) пациенты принимали препарат именно в дозе 300 мг/сут, что соответствовало средней дозе аллопуринола в нашем исследовании) и точно такое же число пациентов, которым аллопуринол назначен не был, спустя почти 5 лет от момента постановки диагноза. Исходные значения СКФ (77,0 мл/мин/1,73 м²) были сопоставимы с таковыми в нашей работе. Отношение рисков прогрессии ХБП до стадии С3 при приеме аллопуринола составило 0,87 (95% доверительный интервал 0,77–0,97), тогда как прием меньших доз аллопуринола на прогрессирование ХБП никак не влиял. В нашей работе ни у одного из пациентов, принимавших аллопуринол, подобной прогрессии ХБП до стадии С3 или С4 не было, у не получавших УСТ вероятность этого была, хоть и оказалась относительно невелика (1,67%), что можно объяснить недостаточной длительностью наблюдения, различия были статистически значимыми (p<0,05). Как и в нашем случае, авторы констатируют отсутствие неблагоприятного влияния на функцию почек, однако к ограничениям цитируемой работы следует отнести отсутствие каких-либо данных о сывороточном уровне МК. M. Novella-Navarro et al. [18] проанализировали влияние на почечную функцию 12-месячной терапии ингибиторами ксантиноксидазы (аллопуринол и фебуксостат) у 50 пациентов с диагнозом подагры и ХБП стадии С3, используя принцип таргетного применения препаратов (достижения сывороточного уровня МК <5–6 мг/дл в течение 6 мес. после назначения соответствующей терапии). Дозы препаратов не лимитировались, что позволило достичь указанной цели в 82% случаев. На каждый 1 мг/дл снижения МК наблюдалось улучшение рСКФ на 1,5 мл/мин/1,73 м² (p<0,001). На результат не влияли прием колхицина, возраст, пол и курение, а также

принимаемый препарат (аллопуринол или фебуксостат). Отсутствие различий между препаратами в отношении динамики СКФ авторы объясняют именно таргетным подходом, определяющим возможность назначения более высоких, чем принято, доз аллопуринола, путем их прогрессивной эскалации вплоть до достижения целевых значений МК. Помимо малой выборки, к недостаткам работы следует отнести отсутствие группы сравнения.

Далеко не все исследования демонстрируют безапелляционный ренопротективный эффект ингибиторов ксантиноксидазы, однако, как правило, это исследования при ГУ, не ставящие целью снижение МК до определенных значений, дозы препаратов лимитированы, из исследований традиционно исключались участники с прогрессирующей ХБП или, если они были включены, не сообщалось о результатах в группах, стратифицированных по функции почек [7, 19]. Таким образом, накопление новых данных — единственно верный путь расширения наших знаний о проблеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование затрагивает важный аспект лечения подагры, фокусируясь на УСТ и ее влиянии на функцию почек, что является критически важным для пациентов с этим заболеванием. Работа оценивает не только прямое влияние аллопуринола на уровень МК при должном титровании дозы, но и его потенциальное благотворное воздействие на сохранение функции почек, что позволяет рассматривать терапию в более широком контексте управления подагрой. Полученные результаты показали, что прием аллопуринола в дозе, достаточной для достижения сывороточного уровня МК <360 мкмоль/л, способствует сохранению почечной функции у пациентов с подагрой, подчеркивая важность достижения целевых уровней МК, в том числе для профилактики почечных осложнений. Как у любого ретроспективного исследования, ограничения исследования связаны с возможностью смещения данных и ограниченной возможностью установления причинно-следственных связей. Без рандомизированного контроля трудно полностью исключить влияние неучтенных переменных, которые могли повлиять на результаты, таких как различия в образе жизни пациентов, сопутствующее лечение и т. д. Несмотря на достаточно большое количество участников, результаты не могут полностью отражать воздействие аллопуринола на все категории пациентов с подагрой из-за специфики выборки и критериев включения. Тем не менее работа может служить основой для будущих исследований в этой области.

Литература / References

- Gabriel S.E., Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(3):229. DOI: 10.1186/ar2669.
- Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология.* 2020;14(2):97–103. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-97-103.
- Chikina M.N., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2):97–103. DOI: 10/14412/1996-7012-2020-2-97-103.
- 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. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40.
- Yeliseyev M.S., Yeliseyeva M.Ye. Modern Aspects of Pathogenesis and Correction of Hyperuricemia and Associated Conditions. *Effectivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(8):32–40 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40.
- Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Eligibility for and prescription of urate-lowering treatment in patients with incident gout in England. *JAMA.* 2014;312(24):2684–2686. DOI: 10.1001/jama.2014.14484.
- Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med.* 2012;125(7):679–687.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
- Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10. *PLoS One.* 2012;7(11):e50046. DOI: 10.1371/journal.pone.0050046.
- Johnson R.J., Sanchez Lozada L.G. et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep.* 2022;8(2):229–239. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.11.016.
- Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Rheumatology: clinical recommendations. E.L. Nasonov, ed. 2nd ed., revised and additional. М.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.).
- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- Тареев Е.М. Нефриты. М.: Медгиз; 1958.
- Tareev E.M. Jades. М.: Medgiz; 1958 (in Russ.).
- FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744–760. DOI: 10.1002/acr.24180. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(8):1187. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(3):458. PMID: 32391934.
- Stamp L.K., Chapman P.T., Barclay M. et al. The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):283. DOI: 10.1186/s13075-017-1491-x.
- Елисеев М.С., Чикина М.Н., Желябина О.В. Открытое 6-месячное исследование эффективности титрования дозы аллопуринола у пациентов с подагрой в рамках стратегии «лечение до цели». *РМЖ.* 2022;6:17–22.
- Eliseev M.S., Chikina M.N., Zhelyabina O.V. Open 6-month study on the efficacy of dose titration of allopurinol in patients with gout as part of the "treat to target" strategy. *RMJ.* 2022;6:17–22 (in Russ.).
- Gibson T., Rodgers V., Potter C. et al. Allopurinol treatment and its effect on renal function in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis.* 1982;41(1):59–65. DOI: 10.1136/ard.41.1.59.
- Toprover M., Crittenden D.B., Modjinou D.V. et al. Low-Dose Allopurinol Promotes Greater Serum Urate Lowering in Gout Patients with Chronic Kidney Disease Compared with Normal. *Bull Hosp It Dis (2013).* 2019;77(2):87–91. PMID: 31140959.
- Helget L.N., O'Dell J.R., Newcomb J.A. et al. Determinants of Achieving Serum Urate Goal with Treat-to-Target Urate-Lowering Therapy in Gout. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(4):638–646. DOI: 10.1002/art.42731.
- Vargas-Santos A.B., Peloquin C.E., Zhang Y., Neogi T. Association of Chronic Kidney Disease With Allopurinol Use in Gout Treatment. *JAMA Intern Med.* 2018;178(11):1526–1533. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.4463.
- Novella-Navarro M., Cabrera-Alarcon J.L., Diaz-Torne C. et al. A treat-to-target approach for gout confers renoprotective effect in patients with chronic kidney disease stage 3. *Rheumatol Int.* 2020;40(7):1081–1087. DOI: 10.1007/s00296-020-04517-4.
- Stamp L.K., Farquhar H., Pisaniello H.L. et al. Management of gout in chronic kidney disease: a G-CAN Consensus Statement on the research priorities. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):633–641. DOI: 10.1038/s41584-021-00657-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Елисеев Максим Сергеевич — к.м.н., заведующий лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0003-1191-5831.

Желябина Ольга Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0002-5394-7869.

Контактная информация: Елисеев Максим Сергеевич, e-mail elicmax@rambler.ru.

Источники финансирования: работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями» № 1021051403074-2.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 14.02.2024.

Поступила после рецензирования 08.03.2024.

Принята в печать 31.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Maxim S. Eliseev — C. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1191-5831.

Olga V. Zhelyabina — Junior Researcher, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5394-7869.

Contact information: Maxim S. Eliseev, e-mail: elicmax@rambler.ru.

Financing Disclosure: this work has been conducted within the framework of the fundamental scientific topic "Development of an interdisciplinary individual model of medical care for patients with autoinflammatory neurodegenerative diseases" No. 1021051403074-2.

There is no conflict of interest.

Received 14.02.2024.

Revised 08.03.2024.

Accepted 31.03.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-3

Факторы риска остеоартрита: от истории к современным представлениям (обзор литературы)

В.В. Цурко, Н.В. Малышева, Т.Б. Касатова

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

РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) занимает центральное место в ряду заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно у лиц 60 лет и старше. В обзорной статье приводятся и подробно обсуждаются факторы риска ОА и их связь с патогенезом заболевания. На сегодняшний день создана база для вычленения отдельных факторов риска (ФР) или их групп, условно или достоверно влияющих на развитие ОА. Это важно с точки зрения возможности управления ими — разделения их на управляемые (социальные, экологические, профессиональные, поведенческие, отчасти медико-биологические и другие — первый уровень) и неуправляемые (генетические, фенотипические у индивидуума, пол, возраст и другие — второй уровень). ФР продолжают свое действие на протяжении, как правило, всего течения патологического процесса, способствуя прогрессированию ОА и ухудшению его прогноза, в том числе и присоединившейся коморбидной патологии. У больных с клиническими проявлениями ОА при любом уровне действия ФР прогноз значительно хуже, чем у пациентов без симптомов ОА. Наибольший интерес для врача представляют управляемые ФР, т. е. те, которые можно устранить или ослабить. Знания о них могут быть полезными для первичного отбора больных ОА при массовом обследовании населения. Показано, что пол и возраст — самые сильные ФР развития данной патологии. Так, семейная генерализованная форма ОА чаще отмечается у молодых женщин. В связи с этим анализируется роль эндокринных факторов. Риск развития ОА увеличивают нарушения биомеханики и врожденные дисплазии суставов. Травмы также могут стать пусковым механизмом заболевания, как и профессиональная деятельность и спортивные нагрузки. Подробно анализируется связь заболевания с ожирением, дислипидемией, сахарным диабетом. Рассматриваются наследственные факторы, генетические маркеры и семейные формы ОА. Анализ ФР и возможных причин заболевания помогает в выборе методов его профилактики и лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, остеоартроз, синовит, факторы риска, коморбидная патология, ожирение, сахарный диабет.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Цурко В.В., Малышева Н.В., Касатова Т.Б. Факторы риска остеоартрита: от истории к современным представлениям (обзор литературы). РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(2):66–72. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-3.

Risk factors for osteoarthritis: a literature review of historical and current perspectives

V.V. Tsurko, N.V. Malysheva, T.B. Kasatova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a prevalent musculoskeletal disease, particularly among individuals over 60 years of age. This paper provides a detailed review and discussion of the risk factors (RFs) associated with OA and their contribution to disease pathogenesis. Currently, individual RFs or groups of RFs that conditionally or reliably contribute to the development of OA have been identified. The management of OA involves dividing risk factors into controllable (first-level RFs such as social, environmental, occupational, behavioral, biomedical, etc.) and uncontrollable (second-level RFs such as genetic, phenotypic in an individual, gender, age, etc.). The effect of these risk factors persists throughout the course of the disease, contributing to its progression and worsening its prognosis, including comorbidities. In patients with clinical manifestations of OA, RFs of any level worsen the prognosis much more than in patients without clinical manifestations of OA. Physicians are particularly interested in controllable RFs, i.e., those that can be eliminated or alleviated. Knowledge about these RFs is useful for the initial selection of OA patients during mass screening. It has been demonstrated that gender and age are the strongest RFs for the development of OA. Familial generalized osteoarthritis (OA) is more common in non-young women. The role of endocrine factors in the development of OA is analyzed. Biomechanical disorders and congenital joint dysplasia increase the risk of OA. Injuries, occupational activity, and sports activities may also be potential triggers. The association between OA and obesity, dyslipidemia, and diabetes mellitus is discussed in detail. Hereditary factors, genetic markers, and familial variants of OA are also addressed. The analysis of RF and possible causes of the disease can help in selecting preventive and treatment tools.

KEYWORDS: osteoarthritis, joint remodeling, osteosclerosis, synovitis, risk factors.

FOR CITATION: Tsurko V.V., Malysheva N.V., Kasatova T.B. Risk factors for osteoarthritis: a literature review of historical and current perspectives. Russian Medical Inquiry. 2024;8(2):66–72 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-3.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) занимает центральное место в ряду заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно у лиц 60 лет и старше, им страдают до 10% мужчин и 13% жен-

щин [1]. Ведущие эксперты на основании многочисленных исследований последних лет пришли к единому мнению, что ОА — это группа различных (хотя и перекрещивающихся) заболеваний, которые имеют различную этиологию,

но одинаковые биологические, морфологические и клинические исходы. Патологический процесс поражает все ткани сустава, среди которых в дебюте болезни главная роль отводится гиалиновому суставному хрящу, подвергающемуся дегенеративно-фибрилляционному изменению с полной его потерей. Одновременно или с некоторой временной отсрочкой присоединяется ремоделирование костной ткани в виде субхондрального остеосклероза в области костной пластинки, персистирующий синовит с отеком субсиновиального пространства, а также поражение связок, сухожилий и энтезисов, растяжение и воспаление капсулы (капсулит) и периартикулярный миозит, клинически определяющие суставной синдром [2, 3].

Факторы риска (ФР) ОА в последние годы всесторонне изучаются в научно-практической медицине. Под термином «фактор риска» понимают различные факторы, увеличивающие вероятность возникновения болезни. Это могут быть причины как внутренние, так и внешнесредовые [4, 5]. На сегодня создана база для вычленения отдельных ФР или их групп, условно или достоверно влияющих на развитие ОА. Это важно с точки зрения возможности управления ими — разделение их на управляемые (социальные, экологические, профессиональные, поведенческие, отчасти медико-биологические и другие — первый уровень) и неуправляемые (генетические, фенотипические у индивидуума, пол, возраст и другие — второй уровень). Наибольший интерес для врача представляют управляемые ФР, т. е. те, которые можно устранить или ослабить. Знания о них могут быть полезными для первичного отбора больных ОА при массовом обследовании населения.

Важным аспектом эпидемиологии ОА являются ФР, ассоциированные с болезнью.

К ним относятся:

- ♦ генетические факторы: женский пол, дефекты гена коллагена II типа (синдром Стиклера), мутации гена коллагена II (*COL2A1*), другая наследственная патология костей и суставов, этническая принадлежность;
- ♦ приобретенные факторы: пожилой возраст, избыточная масса тела, снижение уровня женских половых гормонов (например, в постменопаузе), нарушение развития скелета, приобретенные заболевания костей и суставов, хирургическое вмешательство на суставах (например, менискэктомия) и их последствия;
- ♦ факторы внешней среды: избыточная нагрузка на суставы (профессиональные особенности и физическая нагрузка, связанная с особенностями работы), травмы суставов, особенно повторяющиеся, активный досуг или спортивные занятия [1, 6–8].

Факторы риска продолжают свое действие на протяжении, как правило, всего течения патологического процесса, способствуя прогрессированию ОА и ухудшению его прогноза, в том числе и присоединившейся коморбидной патологии. У больных с клиническими проявлениями ОА при любом уровне действия ФР прогноз значительно хуже, чем у пациентов без симптомов ОА.

При определении степени риска ОА необходимо учитывать, что большинство ФР взаимосвязаны, усиливая взаимное влияние. На практике приходится иметь дело с пациентами, у которых к возникновению болезни привело одновременное воздействие нескольких ФР. Даже если воздействие каждого из них слабое или умеренное, риск ОА у пациента может быть высоким в силу суммарного влияния этих ФР друг на друга. В связи с этим необ-

ходимо оценить каждый ФР, а также все имеющиеся ФР, т. е. определять суммарный риск при помощи табличных расчетов или компьютерных программ. Варианты этих расчетов и их моделирование представлены в специальных руководствах [9, 10]. Поэтому устранение ФР должно быть составной частью первичной профилактики и лечения ОА, направленных на улучшение качества жизни пациентов и психосоциальные последствия болезни.

Остеоартрит сопровождается воспалением с формированием хондрита, остеоита и хронического синовита и др., различается по локализации поражения, клинико-морфологическим признакам патологического процесса, а также по признакам, выявляемым при инструментальных исследованиях. Степень выраженности патологических изменений отражает функциональную недостаточность суставов. Представление о разнородности болезни возникает при оценке различий локализации ОА, главным образом с учетом ФР и его фенотипов. Установлено, что ФР ОА тазобедренных и ОА коленных суставов имеют определенные различия: при поражении тазобедренных суставов нет различий по полу, заболевание редко диагностируется у представителей монголоидной расы, часто встречаются врожденные дефекты развития. ОА коленных суставов чаще отмечается у лиц женского пола негроидной расы по сравнению с женщинами европеоидной расы. Развитию ОА этой локализации предшествуют травмы, в том числе спортивные. Исследования показали, что ФР ОА пателло-фemorального сочленения коленных суставов (семейный анамнез, наличие узелкового поражения кистей) отличаются от ФР ОА медиального тибιο-фemorального отдела (частично связаны с ожирением, толчковыми нагрузками и хирургическими вмешательствами на коленном суставе в анамнезе).

Современная концепция развития ОА, в том числе у лиц пожилого возраста, состоит в том, что это заболевание возникает вследствие взаимодействия множества генетических и средовых (включая травматический) факторов. Соответственно считается, что болезнь имеет мультифакторную природу. Выявление ФР играет важную роль в понимании причин и патогенеза ОА, при выборе тактики его профилактики и лечения [11, 12].

ФАКТОРЫ РИСКА ОА

Пол и возраст

Пол и возраст — самые значительные ФР ОА [13]. Они объясняются снижением возрастной способности к регенерации тканей суставов и, как правило, имеют тесную связь с другими ФР. Дегенеративные изменения в хряще встречаются в среднем у лиц 40–50 лет в 95% случаев, тогда как у лиц в возрасте старше 50 лет — в 100%. Однако считать, что ОА болеют только пожилые люди, не вполне верно, поскольку им страдают и в среднем, и в молодом возрасте. Максимальное число случаев ОА наблюдается в возрасте 55–64 лет, им чаще страдают женщины, чем мужчины, особенно в возрасте после 50 лет. У женщин болезнь начинается на 5–10 лет раньше, чем у мужчин [14]. M.G. Astapenko et al. [15] также удалось показать, что этим заболеванием женщины страдают в 2–4 раза чаще, чем мужчины.

Однако не все авторы смогли подтвердить в своих эпидемиологических исследованиях это положение. У женщин чаще диагностировали ОА коленных, дисталь-

ных межфаланговых и запястно-пястных суставов. Другие исследователи отмечают, что самая частая локализация у мужчин — коленные суставы, на втором месте — тазобедренные и пястно-фаланговые суставы. При этом семейная генерализованная форма ОА значительно чаще отмечается у женщин [9, 16–18].

Указанные особенности предполагают роль эндокринных факторов в развитии ОА. Половые гормоны способны модифицировать метаболические процессы в хряще — в частности, именно после овариотомии усиливается его дегенерация [19]. Об участии половых гормонов, особенно эстрогенов у женщин, свидетельствует повышенная частота ОА в период менопаузы и/или после гинекологических операций. Женщины с избытком эндогенных эстрогенов предрасположены к генерализованному варианту болезни [20].

Эстрогены влияют на провоспалительные цитокины и факторы роста. Интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли α активируют провоспалительные ферменты, которые потенциально способны разрушать матрикс хряща [21]. Эстрогены также оказывают комплексное действие на инсулиноподобный и трансформирующий факторы роста, которые участвуют в синтезе и восстановлении матрикса хряща. Высокий уровень эстрогенов, с одной стороны, может повысить риск ОА в предменопаузе, с другой — замедлить прогрессирование заболевания в постменопаузе в пожилом возрасте, тогда как значительное снижение уровня эстрогенов в постменопаузе способствует раннему появлению и быстрому прогрессированию ОА [9–21]. Роль эстрогенов хорошо изучена, но механизм их влияния на ткани суставов остается не до конца ясным.

В процессе старения организма хондроциты становятся тканью-мишенью и теряют способность восстанавливать матрикс суставного хряща. Показано, что у лиц пожилого возраста снижается всасываемость антиоксидантов, особенно витаминов С, Е и D. Обсуждается вопрос о профилактическом включении в диету пациентов с ОА этих витаминов [22].

М.С. Nevitt et al. [23] показали, что высокая системная минеральная плотность кости (МПК) может провоцировать сужение суставной щели и увеличивать риск возникновения ОА коленного сустава, но не рентгенологическое прогрессирование уже существующей болезни. Н.Г. Кашеварова и соавт. [24] в 5-летнем наблюдении за пациентами с ОА выявили, что высокие значения МПК, подтвержденные результатами денситометрии в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра и суммарным показателем бедра, чаще наблюдаются при выраженных стадиях болезни, а увеличение этого же показателя в шейке бедренной кости и бедре в целом за этот же период наблюдения может свидетельствовать о риске прогрессирования ОА коленных суставов.

НАРУШЕНИЕ БИОМЕХАНИКИ И ВРОЖДЕННЫЕ ДИСПЛАЗИИ

В ряде когортных исследований по изучению причин возникновения ОА был сделан вывод о том, что болезнь развивается при нарушенной биомеханике в измененном суставе. Установленным ФР ОА является дисплазия тазобедренного сустава, когда вертлужная впадина, уменьшенная в размере, не полностью покрывает головку бедренной кости [25, 26]. Неполный контакт между головкой бедра и вертлужной впадиной может десятикратно повышать риск развития ОА тазобедренного сустава,

а терминальная стадия болезни может развиваться в среднем в течение 5 лет. Положительным прогнозом может быть в 6–25% случаев в зависимости от степени выраженности аномалии, в то время как отрицательный прогноз — в 98–99% [26]. Точно так же развитие дисплазии большеберцовой и/или бедренной кости, составляющих коленный сустав, может провоцировать в нем развитие ОА [27].

Варусная или вальгусная деформация коленного сустава часто увеличивает риск развития и прогрессирования ОА в наиболее нагруженной области сустава [28, 29]. Кроме того, при разнице в длине ног ≥ 1 см риск ОА коленного сустава почти в 2 раза выше в более короткой конечности, чем в более длинной [30]. Потеря мышечной массы четырехглавой мышцы может также увеличить риск прогрессирования ОА коленного сустава [31]. Тем не менее болезнь у большинства людей при нарушении биомеханики суставов не развивается — развитие патологии в суставе чаще определяют системные факторы [26].

ТРАВМА

Травма как ФР может привести к нарушению биомеханики сустава, повреждению костной ткани и/или хряща, развитию вторичного ОА; сустав становится более восприимчивым к дальнейшему вовлечению в патологический процесс связок и мениска. Во всем мире 10–12% всех случаев ОА носят посттравматический характер. Однако значимой является и микротравматизация, о которой больные, как правило, не помнят или не знают. Именно микротравма как причина ОА у работников промышленных предприятий не вызывает сомнений. У лиц, особенно пожилого возраста, страдающих ожирением, суставы, чаще коленные, подвержены постоянному механическому воздействию, в том числе хронической микротравме [32, 33]. Эпидемиологические различия между первичным ОА и посттравматическим ОА не вызывают сомнений. У пациентов с травмой коленного сустава отмечается более раннее начало заболевания, обусловленное структурными и биомеханическими изменениями, оно проявляется суставным синдромом при ходьбе и беге чаще, чем первичные случаи ОА [34–36].

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И УСЛОВИЯ ТРУДА. СПОРТИВНЫЕ НАГРУЗКИ

Профессиональный ОА, как правило, является первичным, поскольку возникает в здоровом хряще под влиянием механической нагрузки и последующих изменений в нем. Связан, прежде всего, с физическим перенапряжением или тяжелым ручным трудом, диагностируется у работающих пневматическим молотком и электропилой, у шахтеров, докеров, работников текстильной промышленности, швей, ткачих, вязальщиц, водителей грузовых автомобилей, сельхозработчиков, занятых в хлопководстве.

Одновременно с физическим трудом развитию ОА могут способствовать и другие предрасполагающие факторы: переохлаждение, повышенная хроническая травматизация суставов, вибрация, эмоциональное перенапряжение и т. д. Вынужденное длительное положение тела и стереотипность движений, как и прочие механические нагрузки, повышают риск болезни почти в 3 раза. Именно поэтому для профилактики ОА важно создать оптимальные условия труда и организовать рабочее место [37].

Многочисленные исследования по выявлению связи между регулярной физической деятельностью и ОА

у легкоатлетов, футболистов показали, что только вторные или тяжелые травмы можно рассматривать у них как ФР. Других закономерностей не выявлено [38]. Но некоторые авторы считают, что влияние спорта на частоту, локализацию и тяжесть ОА недостаточно доказано. Не удалось доказать, что спорт, особенно профессиональный, является устойчивым ФР ОА тазобедренных суставов [39]. Однако высокоинтенсивная активность в подростковом возрасте может способствовать развитию импинджмент-синдрома в вертлужной впадине бедра. Единственное, что можно сказать точно, — у спортсменов при наличии импинджмента болевой синдром может возникнуть гораздо раньше, чем у тех, кто не занимался чрезмерно активной физической деятельностью [40].

S.G. Muthuri et al. [32] провели метаанализ наблюдательных исследований и показали, что травма колена, в том числе спортивная, в зависимости от степени выраженности приводит к ремоделированию костно-хрящевой ткани. Коленный сустав с измененной биомеханикой становится более восприимчивым к повторяющимся травмам, риск ОА увеличивается более чем в 4 раза.

ОЖИРЕНИЕ, ДИСЛИПИДЕМИЯ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Избыточная масса тела, особенно ожирение, как показывают эпидемиологические исследования, повышает риск ОА и способствует более быстрой дегенерации суставного хряща, несущего основную нагрузку. Суставы у тучных пациентов больше подвержены механическим воздействиям. У этих пациентов часто нарушена толерантность к глюкозе и повышен уровень липидов, что рассматривается как возможные ФР ОА [41].

Избыточная масса тела — наиболее частый и поддающийся оценке ФР ОА коленных суставов как у мужчин, так и у женщин [41, 42]. Риск развития ОА у лиц с избыточной массой тела в среднем в 2 раза выше, чем у людей с нормальной массой, причем у мужчин — в 2,5 раза, у женщин — в 1,9 раза. При ожирении чаще поражаются коленные суставы [4]. D.T. Felson et al. [43] показали, что увеличение массы тела или сохранение ее на высоком уровне повышает частоту именно ОА коленных суставов (примерно до 25–35%), тогда как уменьшение массы тела может снизить выраженность суставного синдрома.

Для определения степени ожирения рекомендуется использовать отношение объема талии к объему бедер. Не потерял своего значения и такой показатель, как толщина брюшной складки, но большее значение в практическом плане имеет индекс массы тела (ИМТ). Если он менее 25 кг/м², то масса тела считается нормальной, при ИМТ, равном 25–29 кг/м², — избыточной, при ИМТ 30–34 кг/м² диагностируют ожирение, а при ИМТ более 35 кг/м² — выраженное ожирение. При выраженном ожирении ОА коленных суставов диагностировали у 65% обследованных [44].

Распространенность ожирения во всем мире продолжает расти. Ожирение увеличивает нагрузку на несущие суставы, может также повысить восприимчивость суставов к повреждению под действием воспалительных адипокинов, увеличивая риск ОА коленных суставов более чем в 3 раза, а также ускорить прогрессирование болезни [12, 45, 46]. Почему риск ОА при ожирении значительно меньше для тазобедренных суставов, чем для коленных, остается не до конца ясным [47].

Эпидемиологические исследования показали связь риска ОА с повышенным уровнем липидов в плазме крови. W.M. Bonner et al. [48] обнаружили связь повышенной концентрации липидов в суставном хряще с его ранними изменениями при ОА. Если для ишемической болезни сердца связь с повышенным уровнем в плазме крови общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и сниженным уровнем липопротеинов высокой плотности доказана, то при ОА это еще предстоит доказать [49].

Инсулинозависимый и инсулиннезависимый сахарный диабет (СД) имеет ассоциативную связь с ОА. В первых работах, изучавших данную проблему, отмечены большая частота и раннее начало ОА, генерализованное поражение суставов у лиц с СД [9]. При эпидемиологическом исследовании СД наблюдали в 2 раза чаще у мужчин и в 1,5 раза чаще у женщин с ОА по сравнению с показателями в популяции. В последние годы активно изучается синдром инсулинорезистентности, или метаболический синдром, — сочетание нарушенной толерантности к углеводам с дислипидемией, артериальной гипертензией и ожирением. Чтобы снизить риск ОА у больных СД, необходимо нормализовать углеводный обмен и скорректировать другие ФР. С целью снижения массы тела рекомендуется соблюдать низкокалорийную диету с низким содержанием жира при постепенном повышении физической активности. Считается полезным снижать массу тела на 0,5–1 кг в неделю. Больного информируют, что алкоголь является высококалорийным продуктом и стимулятором аппетита, поэтому его употребление необходимо резко ограничить или отказаться от него совсем [9].

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Наследственная предрасположенность играет определенную роль в развитии ОА, но влияние ее неоднозначно при различной локализации ОА. В ряде работ уже было отмечено, что в основе генерализованного ОА лежит наследственная предрасположенность. В частности, показана ассоциация узелкового ОА с гаплотипами HLA A1 и HLA D8 и с одним из генов антитрипсина [50].

Семейные формы, например ОА с синдромом Стиклера, характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования, так же как и хондродисплазии и пирофосфатная артропатия с началом в раннем возрасте — в основном до 20 лет. Путем анализа сцепления показано совместное наследование этой семейной формы заболевания и аллеля гена проколлагена (*COL2A1*), расположенного на хромосоме 12, на которой была обнаружена единственная мутация в позиции 519 в первой цепи коллагена, присутствовавшая у всех членов семей с ОА и не определявшаяся ни у одного здорового пациента [50].

Полногеномные ассоциативные исследования идентифицировали 11 локусов, связанных с ОА. Величина их влияния невелика (отношение шансов 1,11–1,21) и согласуется с данными других подобных исследований. Однонуклеотидные полиморфизмы были связаны с несколькими известными ФР, включая объем бедер, ИМТ и МПК [51]. Изучение полиморфных маркеров генов, кодирующих коллаген II типа, протеин матрикса хряща и связующий протеин, не подтвердили предположение об их отношении к локусам подверженности ОА. На этом основании сделан вывод о том, что ОА является гетерогенным заболеванием и может быть ассоциирован с изменением других генов [50]. Только геномика вряд ли сможет надежно

идентифицировать лиц, у которых разовьется заболевание, но это может позволить под другим углом взглянуть на патогенез различных форм ОА с учетом современного понимания его фенотипов.

СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

Проведенный сравнительный анализ уровня образования и жилищно-бытовых условий пациентов с ОА в XX в. не выявил достоверного влияния социального положения на частоту ОА, однако, по данным других авторов, больных с этой патологией оказалось больше среди лиц, имеющих низкий уровень образования. Впрочем, это может быть связано с характером труда, который был преимущественно физическим [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних лет увеличилось число публикаций, посвященных всем аспектам ОА, что помогло уточнить данные о его распространенности. Выявление ФР играет центральную роль в понимании причин ОА и выборе мишеней для его профилактики и лечения. Анализ многочисленных клинико-эпидемиологических и терапевтических исследований ОА в различных популяциях показал, что ФР, клиника и лечение различаются в зависимости от локализации ОА, его фенотипа и стадии патологического процесса [52].

Возраст — наиболее значимый ФР, так как с его увеличением растет распространенность ОА всех локализаций. Другим важным ФР является избыточная масса тела, увеличивающая нагрузку на опорные суставы, особенно коленные. У лиц с ожирением диагностируется более высокая МПК, которая считается дополнительным ФР. Снижение массы тела может не только остановить ОА, особенно коленных суставов, но и предотвратить его.

Повышенный уровень эстрогенов у женщин обладает различными биологическими эффектами в зависимости от времени наступления менопаузы и стадии ОА. Высокий уровень эстрогенов может повышать риск развития ОА у женщин в период предменопаузы, тогда как дефицит эстрогенов в постменопаузе ведет к прогрессирующей болезни.

Генетическая основа ОА была известна в течение многих лет благодаря результатам семейных исследований. Структурные дефекты коллагена или метаболические изменения в костно-хрящевой и периапартулярной ткани могут быть ассоциированы с фенотипом болезни. Изучение мутаций определенных генов при ОА на современном уровне поможет полнее представить этиологию и патогенез заболевания.

Для ОА коленного сустава определены основные биомеханические ФР: сухожильная нестабильность, ожирение, повторные толчковые нагрузки и предшествующие операции на мениске. Развитие ОА тазобедренного сустава — это результат нарушения конгруэнтности суставных поверхностей по причине не диагностированной в детском и подростковом возрасте бессимптомной дисплазии, болезни Пертеса, врожденного вывиха бедра и др. В связи с этим описанный механизм феморо-ацетабулярного импинджмента (конфликта) как синдрома (травматическое соударение головки бедренной кости и края вертлужной впадины) считают основной причиной развития ОА тазобедренного сустава. Выявление

причин, в том числе ФР, играет центральную роль в понимании ОА как многофакторной болезни, а также помогает в его лечении и профилактике.

Литература / References

- Zhang Y., Jordan J.M. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(3):355–369. DOI: 10.1016/j.cger.2010.03.001.
- Цурко В.В., Хитров Н.А. Остеоартроз. *Терапевтический архив.* 2000;5:62–66.
- Tsurko V.V., Khitrov N.A. Osteoarthritis. *Therapeutic Archive.* 2000;5:62–66 (in Russ.).
- Felson D.T. Osteoarthritis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L. et al., eds. Vol 2. 17th ed. Mc Graw-Hill Companies, Inc., New York, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sidney and Toronto, 2008:2158–2165.
- Бржезовский М.М. Эпидемиология неинфекционных болезней у детей (методическое обеспечение и его применение в практике массовых исследований): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995.
- Brzhezovskiy M.M. Epidemiology of non-infectious diseases in children (Methodological support and its application in the practice of mass research): thesis. M.; 1995 (in Russ.).
- Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Врач.* 2001;7:3–6.
- Oganov R.G. The concept of risk factors as the basis for the prevention of cardiovascular diseases. *Vrach.* 2001;7:3–6 (in Russ.).
- Каратеев А.Е., Черникова А.А., Макаров М.А. Посттравматический остеоартрит: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, подходы к фармакотерапии. *Современная ревматология.* 2023;17(1):108–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-108-116.
- Karateev A.E., Chernikova A.A., Makarov M.A. Post-traumatic osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, approaches to pharmacotherapy. *Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(1):108–116 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-108-116.
- Cui A., Li H., Wang D. et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine.* 2020;29–30:100587. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100587.
- Prieto-Alhambra D., Judge A., Javaid M.K. et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1659–1664. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203355.
- Беневоленская Л.В., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. М.: Медицина; 1988.
- Benevolenskaya L.V., Brzhezovskiy M.M. Epidemiology of rheumatic diseases. M.: Meditsina; 1988 (in Russ.).
- Jamshidi A., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Machine-learning-based patient-specific prediction models for knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(1):49–60. DOI: 10.1038/s41584-018-0130-5.
- Алексеева Л.И. Факторы риска при остеоартрозе. *Научно-практическая ревматология.* 2000;2:36–45.
- Alekseyeva L.I. Risk factors for osteoarthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2000;2:36–45 (in Russ.).
- Blagojevic M., Jinks C., Jeffery A., Jordan K.P. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(1):24–33. DOI: 10.1016/j.joca.2009.08.010.
- Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26–35. DOI: 10.1002/art.23176.
- Anderson J.J., Felson D.T. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol.* 1988;128(1):179–189. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114939.
- Astapenko M.G., Pikhak E.G., Pavlenko T.M. et al. The spread of joint diseases among workers of one of the largest industrial enterprises in Moscow. The incidence of joint diseases among workers at one of the great industrial plants in Moscow. *Vopr Revm.* 1971;11(4):67–72 (in Russ.). PMID: 5140702.

16. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Лиля А.М., Громова О.А. Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии. *Современная ревматология*. 2019;13(4):130–136. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-130-136.
- Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Lila A.M., Gromova O.A. Hand osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, and approaches to therapy. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):130–136 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-130-136.
17. Felson D.T. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev*. 1988;10:1–28. DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036019.
18. Hochberg M.C. Epidemiologic considerations in the primary prevention of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1991;18(10):1438–1440. PMID: 1765966.
19. Da Silva J.A., Larbre J.P., Seed M.P. et al. Sex differences in inflammation induced cartilage damage in rodents. The influence of sex steroids. *J Rheumatol*. 1994;21(2):330–337. PMID: 8182645.
20. Spector T.D., Campion G.D. Generalised osteoarthritis: a hormonally mediated disease. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(6):523–527. DOI: 10.1136/ard.48.6.523.
21. Tepper D.T., Hochberg M.C. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-1). *Am J Epidemiol*. 1993;137(10):1081–1088. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116611.
22. McAlindon T., Felson D.T. Nutrition: risk factors for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(7):397–402. DOI: 10.1136/ard.56.7.397.
23. Nevitt M.C., Zhang Y., Javaid M.K. et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:163–168. DOI: 10.1136/ard.2008.099531.
24. Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Алексеева Л.И. и др. Изменения минеральной плотности кости при прогрессировании остеоартрита коленных суставов. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):61–67. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000194.
- Kashevarova N.G., Taskina E.A., Alekseeva L.I. et al. The changes of bone mineral density on the risk of progression of osteoarthritis of the knee. *Therapeutic Archive*. 2019;91(5):61–67 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000194.
25. Agricola R., Heijboer M.P., Roze R.H. et al. Pincer deformity does not lead to osteoarthritis of the hip whereas acetabular dysplasia does: acetabular coverage and development of osteoarthritis in a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(10):1514–1521. DOI: 10.1016/j.joca.2013.07.004.
26. Agricola R., Waarsing J.H., Arden N.K. et al. Cam impingement of the hip—a risk factor for hip osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(10):630–634. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.114.
27. Neogi T., Bowes M.A., Niu J. et al. Magnetic resonance imaging-based three-dimensional bone shape of the knee predicts onset of knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(13):2048–2058. DOI: 10.1002/art.37987.
28. Sharma L., Chmiel J.S., Almagor O. et al. The role of varus and valgus alignment in the initial development of knee cartilage damage by MRI: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):235–240. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201070.
29. Felson D.T., Niu J., Gross K.D. et al. Valgus malalignment is a risk factor for lateral knee osteoarthritis incidence and progression: findings from the Multicenter Osteoarthritis Study and the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(22):355–362. DOI: 10.1002/art.37726.
30. Harvey W.F., Yang M., Cooke T.D. et al. Association of leg-length inequality with knee osteoarthritis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;152(5):287–295. DOI: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00006.
31. Wang Y., Wluka A.E., Berry P.A. et al. Increase in vastus medialis cross-sectional area is associated with reduced pain, cartilage loss, and joint replacement risk in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):3917–3925. DOI: 10.1002/art.34681.
32. Muthuri S.G., McWilliams D.F., Doherty M., Zhang W. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1286–1293. DOI: 10.1016/j.joca.2011.07.015.
33. Brown T.D., Johnston R.C., Saltzman C.L. et al. Posttraumatic osteoarthritis: a first estimate of incidence, prevalence, and burden of disease. *J Orthop Trauma*. 2006;20(10):739–744. DOI: 10.1097/01.bot.0000246468.80635.ef.
34. Lohmander L.S., Ostenberg A., Englund M., Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3145–3152. DOI: 10.1002/art.20589.
35. Robbins S.M., Birmingham T.B., Jones I.C. et al. Comparison of Gait Characteristics Between Patients With Nontraumatic and Posttraumatic Medial Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(9):1215–1223. DOI: 10.1002/acr.22822.
36. Teoli A., Cloutier-Gendron M., Ho S.Y.K. et al. The relationship between knee loading during gait and cartilage thickness in nontraumatic and posttraumatic knee osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2022;40(8):1778–1786. DOI: 10.1002/jor.25219.
37. Cooper C. Occupational activity and the risk of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1995;43:10–12. PMID: 7752109.
38. Panush R.S., Lane N.E. Exercise and the musculoskeletal system. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8(1):79–102. DOI: 10.1016/s0950-3579(05)80226-2.
39. Lievense A.M., Bierma-Zeinstra S.M., Verhagen A.P. et al. Influence of sporting activities on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2003;49(2):228–236. DOI: 10.1002/art.11012.
40. Siebenrock K.A., Kaschka I., Frauchiger L. et al. Prevalence of cam-type deformity and hip pain in elite ice hockey players before and after the end of growth. *Am J Sports Med*. 2013;41(10):2308–2313. DOI: 10.1177/0363546513497564.
41. Davis M.A., Ettinger W.H., Neuhaus J.M., Hauck W.W. Sex differences in osteoarthritis of the knee. The role of obesity. *Am J Epidemiol*. 1988;127(5):1019–1030. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114878.
42. Goldin R.H., McAdam L., Louie J.S. et al. Clinical and radiological survey of the incidence of osteoarthritis among obese patients. *Ann Rheum Dis*. 1976;35(4):349–353. DOI: 10.1136/ard.35.4.349.
43. Felson D.T., Zhang Y., Anthony J.M. et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1992;116(7):535–539. DOI: 10.7326/0003-4819-116-7-535.
44. Davis M.A., Neuhaus J.M., Ettinger W.H., Mueller W.H. Body fat distribution and osteoarthritis. *Am J Epidemiol*. 1990;132(4):701–707. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115711.
45. Conde J., Scotece M., Gómez R. et al. Adipokines and osteoarthritis: novel molecules involved in the pathogenesis and progression of disease. *Arthritis*. 2011;2011:203901. DOI: 10.1155/2011/203901.
46. Zhang Y., Niu J., Felson D.T. et al. Methodologic challenges in studying risk factors for progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1527–1532. DOI: 10.1002/acr.20287.
47. Mork P.J., Holtermann A., Nilsen T.I. Effect of body mass index and physical exercise on risk of knee and hip osteoarthritis: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(8):678–683. DOI: 10.1136/jech-2011-200834.
48. Bonner W.M., Jonsson H., Malanos C., Bryant M. Changes in the lipids of human articular cartilage with age. *Arthritis Rheum*. 1975;18(5):461–473. DOI: 10.1002/art.1780180505.
49. Martin K., Lethbridge-Cejku M., Muller D.C. et al. Metabolic correlates of obesity and radiographic features of knee osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol*. 1997;24(4):702–707. PMID: 9101505.
50. Patrick M., Manhire A., Ward A.M., Doherty M. HLA-A, B antigens and alpha 1-antitrypsin phenotypes in nodal generalised osteoarthritis and erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(6):470–475. DOI: 10.1136/ard.48.6.470.
51. Loughlin J., Irvén C., Fergusson C., Sykes B. Sibling pair analysis shows no linkage of generalized osteoarthritis to the loci encoding type II collagen, cartilage link protein or cartilage matrix protein. *Br J Rheumatol*. 1994;33(12):1103–1106. DOI: 10.1093/rheumatology/33.12.1103.
52. Luo Z.Q., Zhou B., Xiong H. A Bibliometric Analysis of Exosomes Therapy in the Treatment of Osteoarthritis from 2012 to 2022. *J Pain Res*. 2023;16:2171–2188. DOI: 10.2147/JPR.S407050.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Цурко Владимир Викторович — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8040-3704.

Наталья Всеволодовна Малышева — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3216-9412.

Татьяна Борисовна Касатова — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0009-0005-3524-1183.

Контактная информация: Цурко Владимир Викторович, e-mail: vvturko@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.01.2024.

Поступила после рецензирования 22.02.2024.

Принята в печать 21.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Vladimir V. Tsurko — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8040-3704.

Natalya V. Malysheva — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3216-9412.

Tatyana B. Kasatova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0009-0005-3524-1183.

Contact information: Vladimir V. Tsurko, e-mail: vvturko@mail.ru.

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

There is no conflict of interest.

Received 30.01.2024.

Revised 22.02.2024.

Accepted 21.03.2024.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-4

Современная стратегия ведения коморбидных пациентов с псориатическим артритом: в фокусе блокада интерлейкина 23

А.Р. Бабаева¹, Е.В. Калинина¹, М.С. Звоноренко¹, К.С. Солоденкова², М.А. Осадчук²¹ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В статье дан анализ проблемы псориатического артрита (ПсА) с позиции клинически значимых инновационных аспектов. Показано, что современная парадигма ПсА рассматривает это заболевание как мультидисциплинарную проблему в связи с системностью проявлений и высокой частотой коморбидности. В развитии суставного поражения при псориазе могут быть выделены доклиническая, субклиническая и продромальная фазы, которые рассматриваются как пре-ПсА и показание к интенсификации терапии псориаза. Установлено, что применение препаратов, ингибирующих активность провоспалительной оси интерлейкин (ИЛ) 17/ИЛ-23, может предотвратить прогрессирование артрита у пациентов с ранним или очень ранним ПсА. С учетом этих эффектов предложена стратегия «лечение для перехвата ПсА» с целью купирования суставного поражения на субклинической стадии. Накоплена убедительная доказательная база свидетельств эффективности и безопасности селективного ингибитора ИЛ-23 — препарата гуселькумаб в лечении ПсА. Препарат продемонстрировал свою эффективность не только у бионаивных пациентов, но и при резистентности к биологическим агентам и таргетным препаратам. Представлено собственное клиническое наблюдение, подтверждающее высокий терапевтический эффект гуселькумаба у пациента с тяжелым течением псориаза и ПсА, коморбидной патологией, резистентностью к метотрексату и ингибитору ИЛ-17. Таким образом, достижения в области изучения иммунопатогенеза ПсА и псориаза открывают новые мишени для фармакотерапии, что реализуется в реальной практике применением современных селективных иммунодепрессантов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориатический артрит, псориаз, резистентность к терапии, интерлейкин 23, гуселькумаб.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С., Солоденкова К.С., Осадчук М.А. Современная стратегия ведения коморбидных пациентов с псориатическим артритом: в фокусе блокада интерлейкина 23. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2024;8(2):73–83. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-4.

Current strategy for the management of comorbid patients with psoriatic arthritis: focus on interleukin 23 inhibition

A.R. Babaeva¹, E.V. Kalinina¹, M.S. Zvonorenko¹, K.S. Solodenkova², M.A. Osadchuk²¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This paper discusses psoriatic arthritis (PsA) in view of clinically relevant innovative aspects. It was demonstrated that the current paradigm of PsA regards this disease as a multidisciplinary entity due to its systemic manifestations and high rate of comorbidity. The development of joint lesions in psoriasis includes preclinical, subclinical, and prodromal phases, which are considered as pre-PsA and an indication for escalating therapy. Inhibitors of the proinflammatory interleukin (IL) 17/IL-23 axis have been demonstrated to prevent the progression of arthritis in patients with early or very early PsA. Consequently, the "treatment to intercept PsA" strategy has been proposed as a means of managing joint damage at the subclinical stage. A substantial body of evidence has been amassed to demonstrate the efficacy and safety of guselkumab, a selective IL-23 inhibitor, for the treatment of PsA. The drug has demonstrated its efficacy not only in PsA, but also in patients who have failed to respond to biologic agents and targeting drugs. The authors present a case report illustrating the high therapeutic effect of guselkumab in a patient with severe psoriasis and PsA, comorbidities, and resistance to methotrexate and IL-17 inhibitors. Thus, advances in studying the immunopathogenesis of PsA and psoriasis have led to the identification of new therapeutic targets, which are being exploited in clinical practice through the use of modern selective immunosuppressants.

KEYWORDS: psoriatic arthritis, psoriasis, therapy resistance, interleukin 23, guselkumab.

FOR CITATION: Babaeva A.R., Kalinina E.V., Zvonorenko M.S., Solodenkova K.S., Osadchuk M.A. Current strategy for the management of comorbid patients with psoriatic arthritis: focus on interleukin 23 inhibition. *Russian Medical Inquiry.* 2024;8(2):73–83 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-4.

ВВЕДЕНИЕ

Псориатический артрит (ПсА), или псориаз артропатический, — это хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое развивается

у больных псориазом. Частота развития ПсА колеблется от 19,7 до 24,6% у лиц с различной тяжестью псориаза, обычно с умеренной и тяжелой формой кожных проявлений. Вместе с тем не всегда развитие ПсА ассоциировано с вы-

раженностью кожного синдрома. Обычно ПсА дебютирует на фоне манифестного псориаза, реже дебют ПсА и псориаза совпадает во времени, а у 15–20% пациентов ПсА возникает до первых клинических проявлений псориаза [1].

По действующей классификации МКБ-10 суставные поражения при псориазе кодируются как L40.5 — псориаз артропатический либо определяются кодом M07.0–M07.3 — псориатические и энтеропатические артропатии. Особенностью ПсА является полиморфизм суставных проявлений. При ПсА чаще наблюдается воспаление периферических суставов по типу моно- или олигоартрита нижних конечностей, характерно поражение дистальных межфаланговых суставов, пальцев кистей и стоп (дактилит), энтезисов (энтезит), а также поражение позвоночника в виде остеоита тел позвонков (спондилит) и/или илиосакральных сочленений (сакроилиит). Следует отметить, что все перечисленные формы подпадают под код L40.5 — псориаз артропатический. Вместе с тем в разделе M07 — псориатические и энтеропатические артропатии даны уточняющие коды: M07.0 — дистальная межфаланговая псориатическая артропатия; M07.1 — мультиартрит; M07.2 — псориатический спондилит; M07.3 — другие псориатические артропатии¹ [1].

Проблема ПсА по праву рассматривается как мультидисциплинарная, поскольку требует тесного взаимодействия дерматовенеролога и ревматолога. В связи с этим действующие национальные рекомендации по ведению пациентов с ПсА разработаны совместно Российским обществом дерматовенерологов и косметологов и Ассоциацией ревматологов России (АРР). Кроме того, характерные внесуставные проявления ПсА, а также чрезвычайно частое присутствие коморбидной патологии определяют вовлеченность специалистов разного профиля в ведение пациента с ПсА¹. Следует отметить, что международные, в том числе европейские, рекомендации включают отдельные документы, разработанные Европейской противоревматической лигой (EULAR) и Группой по изучению и оценке псориаза и псориатического артрита (GRAPPA) [2, 3].

ИННОВАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПСА

В обновленных рекомендациях EULAR по ПсА подчеркивается, что благодаря значительным достижениям последних лет прогноз при этом заболевании существенно улучшился [2]. Появились новые концепции, такие как очень ранний и даже доклинический ПсА, обновляются терапевтические цели, предлагается применение целостного подхода к управлению сопутствующими заболеваниями. В целом в течение последнего десятилетия парадигма ПсА претерпела серьезные изменения.

Наиболее значимыми инновационными аспектами ПсА следует считать отмеченную выше *концепцию раннего и очень раннего ПсА*, которая определяет окно возможностей для полного купирования активного воспаления и достижения стойкой клинической ремиссии [4]. В контексте данной парадигмы появилась дефиниция *доклинической формы ПсА, или пре-ПсА*. Исследованиями последних лет показано, что в развитии суставного поражения при псориазе можно выделить 3 стадии: доклиническую, субклиническую и продромальную [5]. Обоснованность такого подхода продиктована необходимостью предотвращения вовлечения суставов при псориатической болезни с помощью

своевременной и рациональной биологической или таргетной терапии. Зарубежными экспертами была предложена концепция *"treat-to-Intercept"* — «лечение для перехвата» развития ПсА, которая предусматривает активное лечение пациентов с псориазом в отсутствие клинических проявлений ПсА, т. е. с пре-ПсА [6–8]. Важным современным подходом к ведению пациентов с ПсА является выделение клинических фенотипов ПсА, а также доменов псориатической болезни. Как известно, эффективность современных терапевтических опций неодинакова у пациентов с различными формами поражения опорно-двигательного аппарата. Более того, внесуставные проявления ПсА также определяют ответ на противоревматическую терапию. В связи с этим действующие национальные и международные рекомендации выделяют ведущие клинические домены как ключевые факторы, определяющие выбор рациональной базисной терапии. К числу таких основных доменов относятся: периферический артрит, аксиальный спондилоартрит, энтезит, дактилит, поражение кожи, поражение ногтей, глаз и кишечника [3, 9].

Еще одним актуальным аспектом является концепция ПсА как мультидисциплинарной проблемы, что обусловлено высокой частотой ассоциированных заболеваний и состояний у лиц с псориазом и ПсА. Следует подчеркнуть, что коморбидная патология в значительной степени определяет тяжесть течения ПсА, риск неблагоприятных исходов и ограничивает возможности противоревматической терапии [9–11]. Безусловно, современным и оправданным подходом к ведению пациентов с псориатической болезнью является согласованная с пациентом терапевтическая тактика, а также оценка качества лечения на основании данных, полученных от пациента (Patient reported outcome — PRO) [3, 12].

Совершенствование стратегии ведения пациентов с ПсА, внедрение современных алгоритмов в реальную практику имеют огромное медицинское и социальное значение, поскольку позволяют улучшить качество жизни пациентов, предотвратить инвалидизацию и преждевременную смерть этой категории больных.

Ввиду чрезвычайной важности своевременной диагностики артрита, в том числе ПсА, разработаны клинические рекомендации по раннему артриту [13]. Как правило, при первом медицинском контакте ранний артрит определяют как «недифференцированный артрит». Недифференцированный артрит может быть ранней стадией широкого спектра ревматических заболеваний, прежде всего ревматоидного артрита, аксиального спондилоартрита, анкилозирующего спондилита и, конечно, ПсА [10]. При невозможности поставить определенный диагноз у пациентов с ранним артритом следует оценить факторы риска развития стойкого и/или эрозивного артрита, к которым относятся такие показатели, как число припухших суставов, маркеры воспаления (СОЭ, С-реактивный белок (СРБ)), иммунологические маркеры (ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), признаки структурных нарушений по данным УЗИ, МРТ, КТ суставов и периартикулярных тканей. Даже в отсутствие достоверного диагноза конкретной нозологической формы у лиц с персистирующим артритом при наличии перечисленных факторов риска базисная терапия должна быть назначена в течение первых 12 нед. [1, 13].

¹ Клинические рекомендации. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. 2021. (Электронный ресурс.) URL: http://disuria.ru/_ld/10/1094_kr21L40M07MZ.pdf?ysclid=lv2it1rct276528687 (дата обращения: 14.03.2024).

СОВРЕМЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ ПСА

Что касается ранней диагностики ПСА, то он должен быть заподозрен у больного псориазом со следующими симптомами¹:

- ♦ воспалительная боль или припухлость периферических суставов;
- ♦ воспалительная или ночная боль в аксиальном скелете;
- ♦ энтезит (главным образом, ахиллово сухожилие или плантарная фасция);
- ♦ дактилит — припухлость всего пальца в момент осмотра или дактилит в анамнезе, зафиксированный врачом-ревматологом.

Для врачей общей практики и дерматовенерологов предложен простой алгоритм первичной диагностики ПСА на основе мнемоники (PSA): P — pain in joints (боль в суставах), S — stiffness (скованность), A — axial / spine involvement (аксиальное поражение). Любые 2 положительных утверждения позволяют думать о ПСА, при этом наличие скованности и аксиального вовлечения без периферического артрита предполагают ПСА с аксиальным поражением. Подтверждение либо исключение диагноза ПСА является зоной ответственности специалиста-ревматолога, который принимает соответствующее решение после полного клинического обследования [9].

В диагностике и оценке тяжести течения ПСА и других форм спондилоартритов (СпА) особое место занимают поражения энтезисов. Клиническое и прогностическое значение энтезитов при СпА и ПСА обусловлено следующими моментами. Энтезиты часто возникают в дебюте заболевания, они отражают его активность, ассоциированы с быстрой структурной прогрессией, являются факторами неблагоприятного прогноза и в связи с этим рассматриваются как основание для применения биологической и таргетной терапии. Как отмечалось ранее, нет четкой корреляции между тяжестью кожных и суставных проявлений при псориатической болезни, тем не менее в ряде когортных наблюдений показана более высокая частота манифестации ПСА у лиц с распространенным псориазом [2, 14, 15]. Диагностика энтезита строится на клинических признаках: боль, реже припухлость в точках энтезисов. При осмотре определяются болезненные точки следующей локализации: верхний край надколенника, края (крылья) подвздошных костей, трохантеры, место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости, латеральный надмыщелок плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости. Верификация энтезитов требует визуализации с помощью УЗИ и/или МРТ [1, 12].

Диффузное воспаление всего пальца — дактилит возникает в результате одновременного поражения сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрита межфаланговых суставов. Клинически проявляется болью, равномерной припухлостью с цианотично-багровым окрашиванием кожных покровов, плотным отеком всего пальца, болевым ограничением сгибания, формируется характерная для ПСА «сосискообразная» деформация пальца. Дактилит рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза и яркий признак активного ПСА¹ [3, 9].

Фенотипы ПСА

Согласно действующей клинической классификации выделяют 5 форм или фенотипов артрита при псориазе¹ [1]:

Дистальная форма — поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп (L40.5, M07.0); характеризуется преимущественным вовлечением дистальных суставов пальцев кистей и стоп, ведет к «редискообразной» деформации пальцев, может сочетаться с другими фенотипами артрита, а также с псориазом ногтей. При дистальной форме нередко наблюдается осевой артрит — одновременное поражение трех суставов одного пальца.

Мутилирующий артрит (L40.5, M07.1) представляет собой редкую клиническую форму, наблюдается примерно у 5% больных ПСА. Характеризуется распространенной резорбцией суставных поверхностей (остеолиз) с укорочением пальцев кистей и/или стоп и формированием «телескопической деформации», разнонаправленных подвывихов пальцев конечностей. Следует иметь в виду, что локальный (ограниченный) остеолиз суставных поверхностей может развиваться при всех клинических вариантах ПСА.

Псориатический спондилит (L40.5, M07.2) характеризуется воспалительным поражением позвоночника, как при анкилозирующем спондилите (АС), у половины больных сочетается с периферическим артритом, редко (2–4%) наблюдается изолированный спондилит и/или сакроилиит. В 25% случаев сакроилиит и спондилит при ПСА протекают латентно, без боли. Сакроилиит при ПСА, в отличие от АС, часто асимметричный [1, 10]. Для ПСА характерно медленное рентгенологическое прогрессирование сакроилиита, полный анкилоз крестцово-подвздошных сочленений на фоне длительного течения заболевания отмечается значительно реже, чем при АС (до 6% пациентов).

Асимметричный моно-олигоартрит (L40.5, M07.3) является самым частым фенотипом: он встречается у большинства больных с ПСА — до 70%. Как правило, вовлекаются суставы нижних конечностей (коленные, лучезапястные, голеностопные, мелкие суставы стоп), но возможно поражение и верхних конечностей (обычно локтевые и межфаланговые суставы). При олигоартрите общее число воспаленных суставов не превышает четырех.

Симметричный полиартрит, или ревматоидоподобная форма (L40.5, M07.3), наблюдается значительно реже, чем асимметричный олигоартрит. Характеризуется вовлечением парных суставных областей, как при ревматоидном артрите. Часто ПСА протекает как асимметричный полиартрит пяти или более суставов.

Диагноз ПСА

Диагноз ПСА устанавливают в соответствии с действующими критериями CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006) [1], согласно которым пациент должен иметь признаки воспалительного заболевания суставов (артрит или спондилит, или теносиновит, или энтезит) и удовлетворять 3 или более критериям из 5: псориаз, семейный анамнез псориаза; ониходистрофия; отрицательный РФ; дактилит при осмотре или в анамнезе; рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп.

Активный ПСА — это ≥ 1 ЧБС/ЧПС (число болезненных суставов, число припухших суставов), и/или болезненный энтезис, и/или дактилит, и/или воспалительная боль в спине (спондилит). Для оценки активности периферической формы ПСА может применяться индекс DAS28, для оценки активности аксиальной формы — индексы BASDAI и ASDAS. В клинических исследованиях для более точной

оценки ответа на терапию применяется индекс DAPSA (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis)¹ [9]:

DAPSA = ЧПС (из 66) + ЧБС (из 68) + ОЗП (ВАШ, см) + ОБП (ВАШ, см) + СРБ (мг/дл),

где ОЗП — общая оценка состояния здоровья пациентом, ОБП — оценка боли пациентом.

Степени активности по DAPSA: ремиссия ≤ 4 , низкая активность ≤ 14 , умеренная активность ≤ 28 , высокая активность > 28 . Сотрудниками НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой предложен новый интегральный энтезиально-коморбидный индекс оценки активности ПсА, учитывающий наличие энтезитов и ассоциированных состояний [11].

При оценке тяжести течения ПсА и риска осложнений необходимо учитывать факторы неблагоприятного прогноза, к которым относятся полиартрит (≥ 5 болезненных либо припухших суставов), наличие структурных нарушений — эрозий при рентгенологической, МРТ или УЗ-визуализации, повышение СОЭ или уровня СРБ, дактилит, функциональные нарушения.

Сложность диагностики и лечения пациентов с ПсА обусловлена тем, что в воспалительный процесс вовлечены не только опорно-двигательный аппарат (суставы, позвоночник, энтезы), но и кожа, ногти (псориаз), желудочно-кишечный тракт (воспалительные заболевания кишечника), глаза (увеит, иридоциклит). В клинической практике псориаз ногтей нередко трактуется как онихомикоз, поэтому поиск иммуновоспалительного процесса начинается лишь после манифестации увеита, сакроилиита либо другого признака ПсА. Еще один фактор, негативно влияющий на своевременность и качество специализированной помощи, — это коморбидность. Как известно, пациенты с ПсА характеризуются более высоким риском развития ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа,

метаболического синдрома, артериальной гипертензии, дислипидемии, сердечно-сосудистых заболеваний, ряда нервно-психических расстройств и фибромиалгии по сравнению с общей популяцией¹ [2, 9].

Этиопатогенез ПсА — ключ к патогенетической терапии

По усредненным данным, частота развития ПсА у лиц с псориазом достигает 30%. Как следует из современных рекомендаций, ПсА является гетерогенным и потенциально тяжелым заболеванием, в развитии которого играет роль широкий спектр факторов риска [2, 3]. Этиопатогенез ПсА схематично можно представить как результат взаимодействия генетических и средовых факторов, приводящего к активации иммунной системы и нарушению иммунологической толерантности к собственным тканям. Иммунопатологические реакции лежат в основе системного и локального воспаления, усиленной васкуляризации, прогрессирующих тканевых повреждений, характерных для ПсА (рис. 1) [15–17].

Как известно, псориаз относится к заболеваниям, наследуемым в семьях. Неслучайно действующие диагностические критерии включают пункт семейного анамнеза по псориазу. Среди генетических факторов псориаза и ПсА присутствует ряд аллелей, кодирующих антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA) I класса, ассоциированных с риском развития псориазической болезни. Наряду с этим доказана роль генов, кодирующих ось ИЛ-23/Th17 в манифестации заболевания и его неблагоприятного течения [16].

Что касается риска развития псориаза, то установлено, что антиген HLA-C*06:02 ассоциирован с псориазом (отношение шансов 6,61 в сравнении с 1,97 для ПсА), а так-

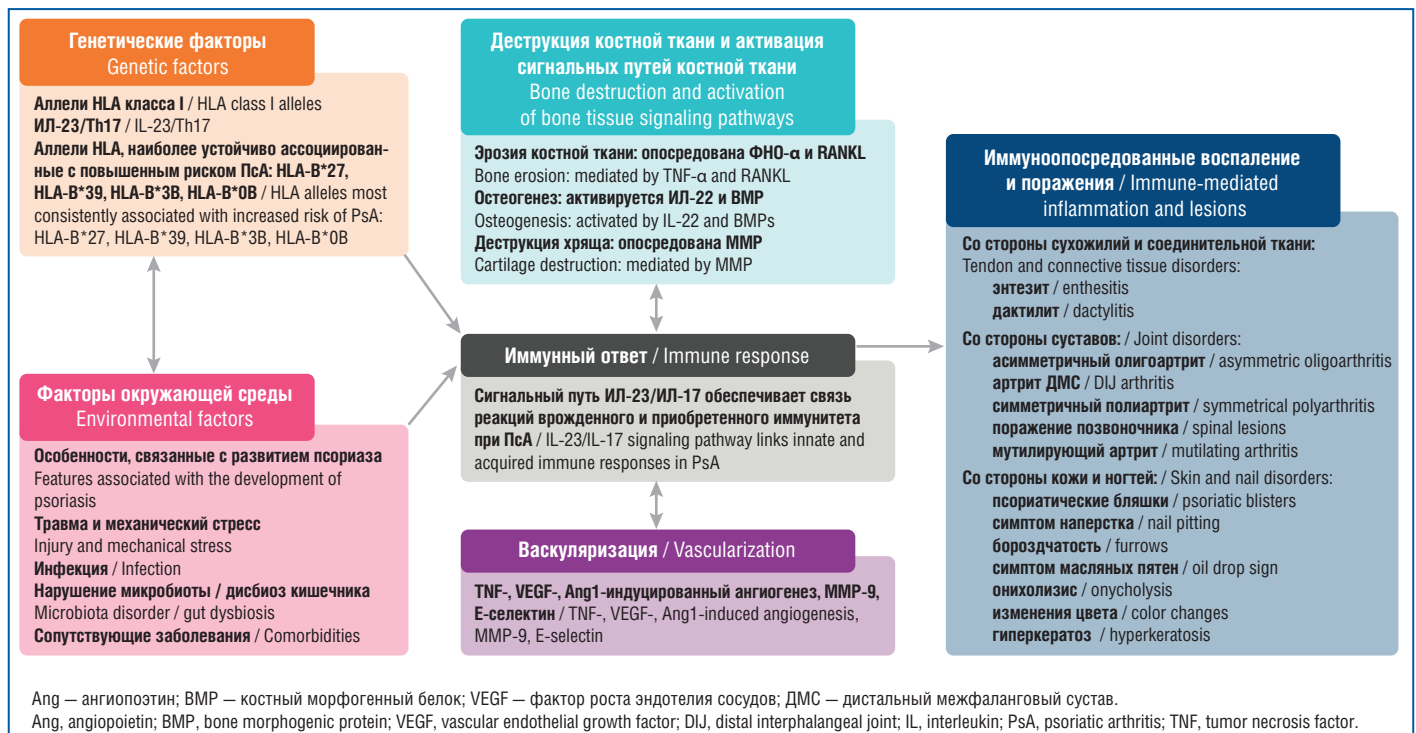


Рис. 1. Патогенез ПсА (по [7, 18–24], Calgary Guide to Understanding disease. (Электронный ресурс.) URL: <https://calgaryguide.ucalgary.ca/psoriatic-arthritis-pathogenesis-and-clinical-findings> (дата обращения: 15.04.2024))

Fig. 1. Pathogenesis of PsA (from [7, 18–24], Calgary Guide to Understanding disease. (Electronic resource.) URL: <https://calgaryguide.ucalgary.ca/psoriatic-arthritis-pathogenesis-and-clinical-findings> (access date: 15.04.2024))

же с дебютом псориаза до развития ПсА (приблизительно на 8 лет раньше) [7, 16]. Аллели HLA, наиболее устойчиво ассоциированные с повышенным риском развития ПсА, включают следующие локусы: HLA-B27, HLA-B39, HLA-B38, HLA-B08 [17, 25]. Некоторые локусы генетического риска, связанные с предрасположенностью к ПсА, также указывают на предрасположенность к псориазу, например, *IL12B* и *TRAF3IP2* (участвующие в оси ИЛ-23/ИЛ-17) [5, 25, 26].

Целый ряд факторов внешней среды выступают возможными триггерами хронической активации иммунной системы при наличии генетической предрасположенности. Установлено, что механический стресс способствует псориазическому поражению сустава. Для внутрисуставных и периартикулярных структур после механического стресса характерно повреждение коллагеновых волокон с последующей инфильтрацией иммунными клетками, усилением васкуляризации, неоваскуляризации и образованием нервных окончаний под действием медиаторов воспаления, хемокинов и эндотелиальных факторов роста (VEGF, NGF и PGE2) [16, 26].

Нарушения микробиоты при псориазе рассматриваются как дополнительный фактор риска ПсА при наличии генетической предрасположенности. Дисбиоз кишечника ведет к дефекту эпителиального барьера и может быть следствием дисбаланса нативного и адаптивного иммунитета. Пенетрация микробных антигенов приводит к нарушению толерантности к тканевым антигенам с развитием аутоиммунных реакций. Обнаружение бактериальной ДНК у пациентов с ПсА трактуется как следствие повышенной проницаемости кишечных эпителиальных барьеров. Кроме того, дисбиоз кишечника вносит определенный вклад в развитие кишечных проявлений ПсА [27].

В последние годы получены убедительные данные о патогенетической роли провоспалительного цитокина ИЛ-17, вырабатываемого субпопуляцией Т-лимфоцитов Th17. Другие иммунные клетки, такие как $\gamma\delta$ -Т-клетки и естественные киллеры (NK-клетки), также могут синтезировать ИЛ-17. Клетки Th17 дифференцируются из наивных Т-клеток в присутствии трех потенциальных комбинаций цитокинов: 1) ИЛ-6 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) с дополнительным потенцирующим эффектом ИЛ-1 β и ФНО- α ; 2) ИЛ-21 и TGF- β ; и 3) ИЛ-6, ИЛ-1 β и ИЛ-23 [18, 19]. Клетки Th17 продуцируют не только провоспалительный цитокин ИЛ-17, но и другие медиаторы: MMP-3, CCL1, CCL20 и ИЛ-6. ИЛ-17 реализует свой биологический эффект, связываясь с рецепторами ИЛ-17 (ИЛ-17R), представленными пятью специфичностями: ИЛ-17RA, RB, RC, RD и RE. Для клеточного ответа на стимуляцию наиболее важных сигнальных путей — ИЛ-17A и ИЛ-17F — требуются обе составляющие. При активации клетки Th17 высвобождают эффекторные молекулы, способные активировать различные клетки-мишени, такие как остеокласты, В-клетки и макрофаги, которые ответственны за специфическую для заболевания воспалительную реакцию. При ПсА иммунная активация и связанная с ней экспрессия провоспалительных цитокинов наиболее выражены на уровне суставов / синовиальной оболочки и кожи [18, 28]. Сигнальный путь ИЛ-23/ИЛ-17 обеспечивает связь реакций врожденного и приобретенного иммунитета при ПсА [16, 19].

Интерлейкин 23, состоящий из субъединиц p19 и p40 и продуцируемый в основном дендритными клетками, макрофагами и кератиноцитами, воздействует на многочисленные клетки-мишени посредством ИЛ-17-зависимого

либо ИЛ-17-независимого механизма. В первом случае ИЛ-23 стимулирует клетки Th17 через ИЛ-23R и индуцирует высвобождение таких молекул, как ИЛ-17 или ИЛ-22. Они, связываясь со своими родственными рецепторами ИЛ-17R или ИЛ-22R, в конечном итоге активируют эффекторные клетки: кератиноциты, В-клетки, предшественники остеокластов, макрофаги и фибробластоподобные синовиоциты. Возможен альтернативный путь воздействия ИЛ-23 на ту же подгруппу клеток-мишеней без помощи ИЛ-17. Общий эффект активации пути ИЛ-23 заключается в привлечении воспалительных клеток в пораженную ткань. Важным биологическим эффектом ИЛ-23 является его влияние на выживание и размножение Th17-клеток [19, 28].

Наряду с этим ИЛ-23 играет Th17-независимую критическую роль в гомеостазе и ремоделировании костей: индуцируя экспрессию активатора рецептора ядерного фактора kB (RANKL) в синовиальных фибробластах и повышая экспрессию рецептора RANK в предшественниках остеокластов, ИЛ-23 в конечном итоге способствует дифференцировке остеокластов и остеокластогенезу [19]. Исследования экспрессии геномных ассоциаций (GWAS) и белков у человека показали, что ИЛ-23p19 и p40, ИЛ-22, ИЛ-17 и родственные им рецепторы могут быть обнаружены в псориазических очагах на коже и в воспаленной синовиальной оболочке [19, 29], что позволяет предположить, что они могут быть мишенями для лечения, направленного на ингибирование оси ИЛ-23/ИЛ-17.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПСА

Цель терапии ПсА — достижение ремиссии или уменьшение основных клинических проявлений заболевания до минимальных, замедление или предупреждение рентгенологической прогрессии, увеличение продолжительности жизни пациентов и улучшение ее качества¹ [2]. Стратегия лечения определяется как «лечение до достижения цели» (T2T — Treat-to-target), где цель — ремиссия, альтернативная цель — низкая активность. В течение последнего десятилетия фармакологические возможности расширились и были одобрены новые препараты, действующие на разные мишени патогенеза ПсА и псориаза. Препараты, лицензированные для лечения ПсА, теперь включают (1) обычные синтетические противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания (DMARDs), такие как метотрексат, сульфасалазин и лефлуномид; (2) биологические DMARDs, воздействующие на ФНО- α , ИЛ12/23 или рецепторы ИЛ-23 и пути ИЛ-17A и ИЛ-17A/F; и (3) таргетные синтетические DMARDs, которые ингибируют янус-киназы (JAK) или фосфодиэстеразу 4 (PDE4). Появились новые данные о безопасности используемых при воспалительном артрите препаратов, в частности, во всем мире появилось предостережение в отношении ингибиторов JAK [2]. Следует подчеркнуть, что зарубежные рекомендации, в отличие от национальных российских, включают абатацепт в число препаратов, применяемых для лечения ПсА [2, 9].

Домены ПСА в выборе лечения

Дифференцированный подход к выбору оптимальной тактики ведения пациентов с ПсА предложен в рекомендациях GRAPPA, 2021; EULAR, 2023; ACR/NPF, 2018; национальных рекомендациях APP, 2021. Как следует

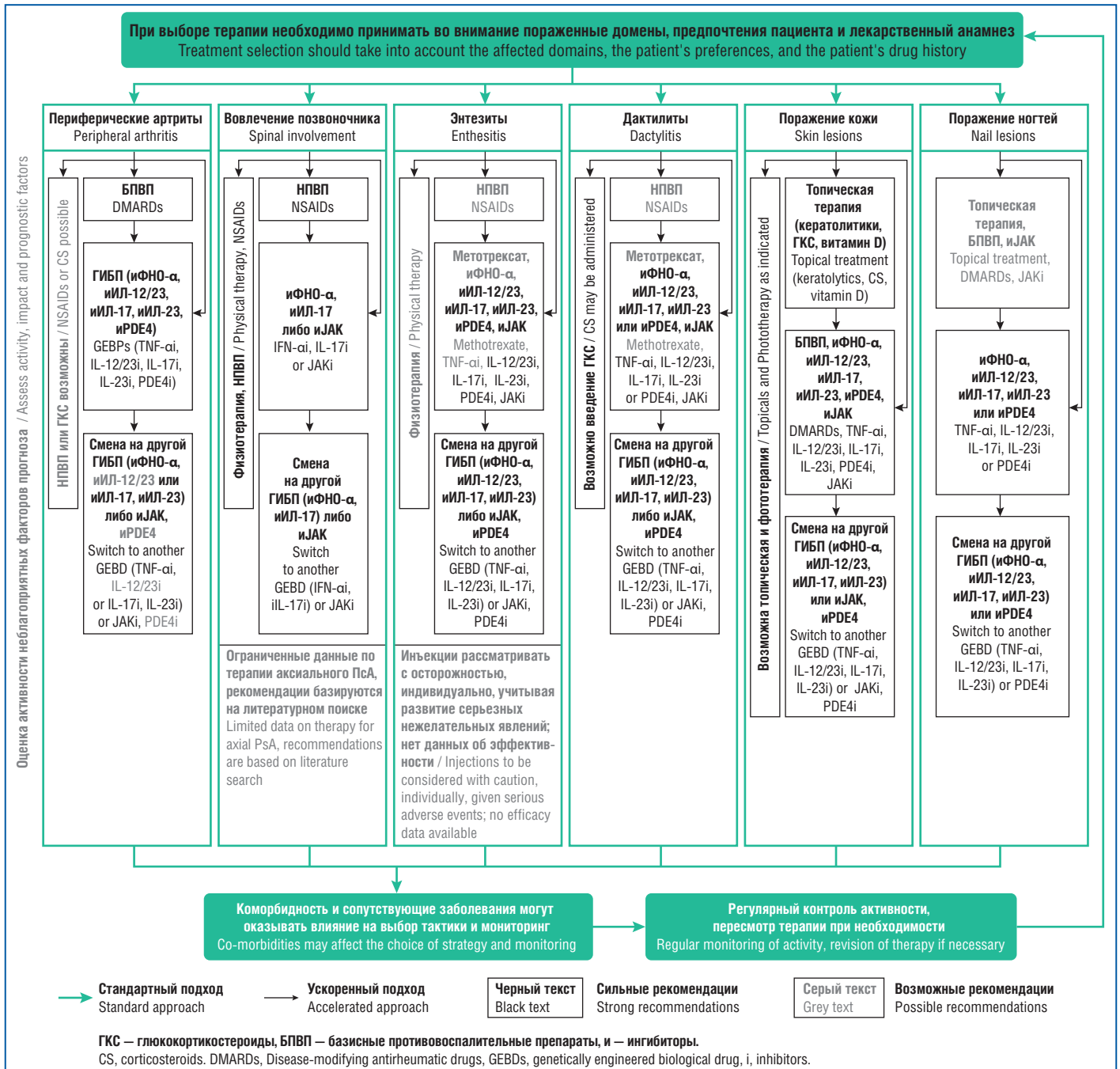


Рис. 2. Обновленные клинические рекомендации по терапии ПсА, разработанные рабочей группой GRAPPA, 2021 [30]

Fig. 2. Updated clinical guidelines for PsA therapy (GRAPPA working group, 2021) [30]

из этих документов, алгоритм терапии зависит от тяжести ПсА и псориаза, клинических проявлений (фенотип артрита, пораженные домены), факторов риска неблагоприятного течения ПсА, предшествующего лекарственного анамнеза, а также предпочтений пациента¹ [2, 3, 9].

Касаясь доменов поражения или вариантов манифестации ПсА, следует отметить, что они представлены периферической либо аксиальной формой, наличием энтезитов, дактилитов, поражения кожи, ногтей, глаз, кишечника. Указанный спектр доменов определяет выбор стандартной базисной терапии, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных средств (рис. 2). Так, периферический артрит является показанием к применению метотрексата и других традиционных иммунодепрессантов. При аксиальной форме ПсА после неэффективности НПВП

должны быть применены ГИБП или ингибиторы JAK. Наличие энтезитов и дактилитов, а также поражения кожи и ногтей также является прямым показанием к лечению ГИБП либо ингибиторами JAK. При развитии увеита предпочтение отдается ингибиторам ФНО-α, за исключением этанерцепта, при поражении кишечника также рекомендованы ингибиторы ФНО-α, кроме этанерцепта, ингибиторы ИЛ-12/23 и ингибиторы JAK, при этом не рекомендовано применение ингибиторов ИЛ-17 [2, 9].

Согласно указанным рекомендациям последовательность назначения фармакотерапии может быть разделена на 4 фазы: I фаза – начало терапии с применением НПВП и локальных ГКС, II фаза – при периферическом артрите – стандартные базисные средства (метотрексат), при аксиальной форме – переход к фазе III, предусматривающей

применение ГИБП и таргетных препаратов, IV фаза — смена ГИБП или таргетных препаратов при недостижении цели на этапе III фазы. Следует отметить, что в целом рекомендации АРР вполне согласуются с международными, прежде всего, в плане стратегии ведения пациентов с ПсА. Вместе с тем в российских рекомендациях пока остается ингибитор кальциневрина циклоспорин, но нет абатацепта, включенного в рекомендации ACR, 2018; EULAR, 2023.

Блокада ИЛ-23 как перспективный метод лечения ПсА

Клиническая гетерогенность ПсА частично обусловлена перекрестными иммунологическими нарушениями вследствие передачи сигнала через ось ИЛ-23/ИЛ-17 от эпителиальных клеток к суставным тканям [27, 18]. Как отмечалось выше, ИЛ-23 вырабатывается преимущественно дендритными клетками, макрофагами и кератиноцитами и воздействует на многочисленные клетки-мишени либо с помощью ИЛ-17-зависимого, либо с помощью ИЛ-17-независимого механизма. Экспериментальные исследования показали, что ингибирование ИЛ-23 может предотвращать дифференцировку наивных Т-клеток в клетки Th17. В связи с этим благодаря блокаде ИЛ-23 предотвращается последующая выработка провоспалительных цитокинов, которые опосредуют развитие заболевания при ПсА [5, 31]. В настоящее время для ингибирования ИЛ-23 применяются два препарата, зарегистрированных в РФ, — гуселькумаб и рисанкизумаб.

Гуселькумаб и рисанкизумаб являются моноклональными антителами, направленными против субъединицы p19 ИЛ-23, они обладают уникальными молекулярными свойствами, которые могут иметь большое функциональное значение, определяющее преимущество препарата перед другими биологическими агентами. Хотя гуселькумаб и рисанкизумаб связывают и нейтрализуют ИЛ-23 с одинаковой высокой аффинностью и активностью, гуселькумаб дополнительно блокирует рецептор FcγRI/CD64 моноцитов человека дозозависимым образом, в то время как рисанкизумаб этого не делает в силу мутации в его Fc-области. Следует подчеркнуть, что даже при связывании с клеточным рецептором FcγRI/CD64 не теряется способность гуселькумаба блокировать ИЛ-23. Более того, связывание гуселькумаба с FcγRI/CD64 в моноцитах человека, индуцирующее воспаление, не приводит к их активации в плане выработки провоспалительных цитокинов. Это имеет особое значение, так как многочисленные исследования показали, что мононуклеарные фагоциты FcγRI/CD64⁺ аккумулируются в псориатической коже и служат основным источником ИЛ-23. Еще один важный феномен был установлен в результате экспериментальных и клинических исследований: блокада ИЛ-23 гуселькумабом уменьшает количество Т-клеток памяти, «спящих» в тканях, что объясняет поддержание клинического ответа и более стойкую ремиссию при использовании данного препарата [28, 32, 33].

Таким образом, уникальность действия гуселькумаба обусловлена комбинированным воздействием на разные мишени: связывание как с ИЛ-23, так и с CD64⁺-клетками, что может обеспечивать более устойчивый ответ на терапию по сравнению с другими ингибиторами ИЛ-23 и ингибитором ИЛ-12/23 [33].

Клиническая эффективность и безопасность гуселькумаба были доказаны целым рядом мультицентровых исследований. В исследованиях DISCOVER1, DISCOVER2 была

продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность этого препарата у пациентов с ПсА, как биоинновационных, так и после неэффективности ингибиторов ФНО-α [34–36]. Возможность применения гуселькумаба при аксиальной форме ПсА была изучена в исследованиях STAR и COSMOS [37]. Продолжаются сравнительные исследования по оценке динамики экспрессии генов после лечения биологическими агентами у пациентов с активным ПсА (исследование TIGER), влияния гуселькумаба на рентгенологическое прогрессирование ПсА, а также влияние на внескелетные проявления псориатической болезни [18, 38].

По мере получения конкретных результатов появляются публикации в ведущих международных изданиях, демонстрирующие высокий эффект препарата при псориазе и ПсА. Весьма обнадеживающим феноменом следует считать возможность предотвращения суставного поражения или его прогрессирования у лиц с псориазом при своевременно начатом лечении гуселькумабом [15, 29].

Спускаясь с высоты научных поисков и перспективных исследований на землю реальной практики, приходится констатировать, что ингибиторы ИЛ-23, как правило, являются препаратами 2–3-й линии и рассматриваются как альтернатива другим ГИБП или таргетным препаратам при резистентном течении ПсА [39, 40]. При этом опытные специалисты нередко сталкиваются с феноменом «полирезистентности» пациентов, когда смена препарата не приводит к достижению цели. Причем чем больше препаратов было ранее применено, тем труднее добиться контроля заболевания. Следует учитывать, что возможно развитие псориаза при лечении ГИБП [41]. Особенно трудной бывает эта задача у полиморбидных пациентов, при наличии спектра ассоциированных с ПсА заболеваний, влияющих на тяжесть ПсА и на возможность маневра при выборе оптимальных терапевтических опций [39].

В качестве примера, демонстрирующего реализацию стратегии T2T на практике у коморбидного пациента с ПсА, приводим собственное клиническое наблюдение. Следует отметить, что пациент наблюдается нами в течение длительного периода, история его заболевания и предыдущего лечения обсуждалась нами в публикации [42], в которой был показан хороший эффект при использовании ингибитора ИЛ-17. Однако в последующем вновь наступило обострение заболевания, потребовавшее изменения схемы лечения.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 1981 г. р., находится под наблюдением ревматолога с 2017 г. С 20 лет страдает псориазом. Лечился у дерматовенеролога, получал местную терапию, терапию системными ГКС (дексаметазон 8 мг парентерально коротким курсом в период стационарного лечения). В последующем пациент по собственной инициативе продолжил инъекции дексаметазона в амбулаторных условиях в течение не менее 2 лет в дозе 2–4 мг в/м ежедневно. В 2017 г. впервые обратился к ревматологу по поводу болей в суставах и позвоночнике, самостоятельно принимал НПВП. Ревматологом в амбулаторных условиях была назначена базисная терапия метотрексатом 25 мг в неделю, отмечен дексаметазон, рекомендован плановый прием НПВП. Несмотря на это, в течение последующего периода отмечал усиление болей в коленных, плечевых, тазобедренных суставах, выраженное ограничение активных и пассивных движений из-за болей в плечевых, тазобедренных суставах

и выраженную скованность в утренние часы. По данным лабораторных исследований, имело место повышение уровня СРБ, ускорение СОЭ до 30 мм/ч. При рентгенографии суставов выявлен асептический некроз головок обеих бедренных костей; определялись энтезопатии плечевых, локтевых суставов. Наряду с усилением суставного синдрома увеличивалась площадь поражения кожи. В 2018 г. пациент поступил в клинику факультетской терапии на базе ГУЗ «Клиническая больница № 4» г. Волгограда.

При сборе анамнеза предъявлял жалобы на боли воспалительного характера в плечевых, коленных, тазобедренных суставах, ограничение движений в плечевых, тазобедренных суставах, боли воспалительного характера в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, скованность в позвоночнике, боли и припухлость голеностопных суставов.

При осмотре состояние удовлетворительное. Псориазические высыпания на коже груди, живота, разгибательных поверхностях нижних и верхних конечностей по типу эритродермии, индекс PASI составил 10,3. Гиперстенического телосложения, повышенного питания. ИМТ 38 кг/м² (ожирение 2-й степени). Периферические лимфоузлы не пальпируются. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в 1 мин. При аускультации сердца тоны ритмичные, шумов нет, частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 в 1 мин, АД 140/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Нарушений стула и мочеиспускания не отмечает. Отеков нет.

Status localis. Голеностопные суставы деформированы за счет экссудативных явлений, пальпация их болезненна, движения ограничены, имеется локальная гипертермия. Отмечается болезненность и ограничение движений в правом плечевом суставе, в обоих тазобедренных суставах. Имеется болезненность при отведении правого плеча и заведении руки за спину. Локальная болезненность в точках прикрепления длинной головки бицепса и надостной мышцы справа.

При рентгенографии пораженных суставов и позвоночника подтверждены асептические некрозы головок обеих бедренных костей, признаки остеоартрита тазобедренных суставов III стадии, эрозивный артрит голеностопных суставов. При МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и правого плечевого сустава обнаружен двусторонний сакроилиит II стадии, синовит правого плечевого сустава, теносиновит длинной головки бицепса и тендинит надостной мышцы справа с подакромиальным импинджмент-синдромом. При УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки стеатогепатита, микролиты левой почки. В биохимическом анализе крови: гиперурикемия 442 мкмоль/л, креатинин 82 мкмоль/л.

На основании жалоб пациента, истории заболевания, клинических, лабораторных, инструментальных данных был установлен диагноз: псориазический артрит с поражением плечевых, голеностопных, тазобедренных суставов и позвоночника, двусторонний сакроилиит II стадии, активность 3 (DAS28 5,41, DAPSA 28,5), рентгенологическая стадия III, ФК III. Теносиновит длинной головки бицепса, синовит правого плечевого сустава. Тендинит сухожилия надостной мышцы с развитием подакромиального импинджмент-синдрома. Стероидозависимость. Псориаз, псориазическая эритродермия, индекс PASI 10,3. Асептический некроз головок обеих бедренных костей. Вторичный остеоартроз тазобедренных суставов, стадия III, ФК II–III.

Артериальная гипертензия, степень 2, риск 3. Неалкогольная жировая болезнь печени. Мочекаменная болезнь. Микролиты левой почки. Хроническая болезнь почек С1. Ожирение 2-й степени (ИМТ 38 кг/м²).

В связи с неэффективностью стандартной базисной и противовоспалительной терапии, стероидозависимостью пациенту была рекомендована инициация терапии ингибитором ИЛ-17 после проведенного скрининга для исключения латентного туберкулеза: диаскин-тест отрицательный, рентгенограмма органов грудной клетки: легкие без очаговых и инфильтративных теней. В июле 2019 г. пациенту была инициирована биологическая терапия ингибитором ИЛ-17 секукинумабом 300 мг п/к с последующим введением препарата 1 раз в месяц. Уже после 2-й инъекции секукинумаба пациент отметил уменьшение болей в плечевых, голеностопных, коленных суставах, увеличение объема движений в суставах. Значительно сократилась площадь поражения кожи. Через 3 мес. терапии была достигнута умеренная клинико-лабораторная активность заболевания: снижение индекса PASI с 10,3 до 6,7, индекса DAS28 с 5,41 до 4,1, уровня СРБ до 5 мг/л (норма). В связи с уменьшением площади кожных проявлений стала возможной подготовка к проведению планового эндопротезирования тазобедренных суставов.

В 2021 и 2022 гг. было выполнено тотальное эндопротезирование обоих тазобедренных суставов, после оперативного лечения увеличился объем движений в суставах, пациент стал более активным, вернулся к трудовой деятельности, полностью отказался от приема системных ГКС, было достигнуто снижение индекса массы тела до 25,2 кг/м². При анализе выраженности артрита низкая активность по индексу DAS28 — 2,4, псориазических высыпаний на коже не обнаружено, индекс PASI составил 1. Пациент продолжал принимать метотрексат, дозу уменьшил до 15 мг/нед.

В январе 2023 г. после перенесенной вирусной инфекции отметил выраженное ухудшение состояния: вновь усилились боли в суставах плечевых, коленных, суставах стоп, появились выраженные высыпания на коже груди, живота, верхних и нижних конечностей по типу эритродермии, продолжение терапии секукинумабом в дозе 300 мг п/к не давало эффекта: кожные проявления, суставной синдром — без динамики. В связи с этим был повторно госпитализирован. При осмотре состояние средней тяжести, ИМТ 26,5 кг/м². На коже груди, спины, живота, верхних и нижних конечностей высыпания по типу эритродермии, местами сливного характера (рис. 3А). В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 20 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС 80 в 1 мин, АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме. Отеков нет.

При осмотре суставов отмечалась припухлость и гипертермия в области правого голеностопного сустава, пальпация его была болезненна, движения ограничены из-за болей. Пальпация плечевых суставов болезненна, движения ограничены, объем отведения уменьшен до 80°. Локальная болезненность при пальпации сухожилия надостной мышцы справа. Индекс DAPSA 35,7, индекс PASI 56,4.

В анализах крови при поступлении отмечалось повышение СОЭ, уровня СРБ, мочевой кислоты (см. таблицу). В связи с выраженной активностью ПсА, увеличением площади поражения кожи, неэффективностью ранее проводи-

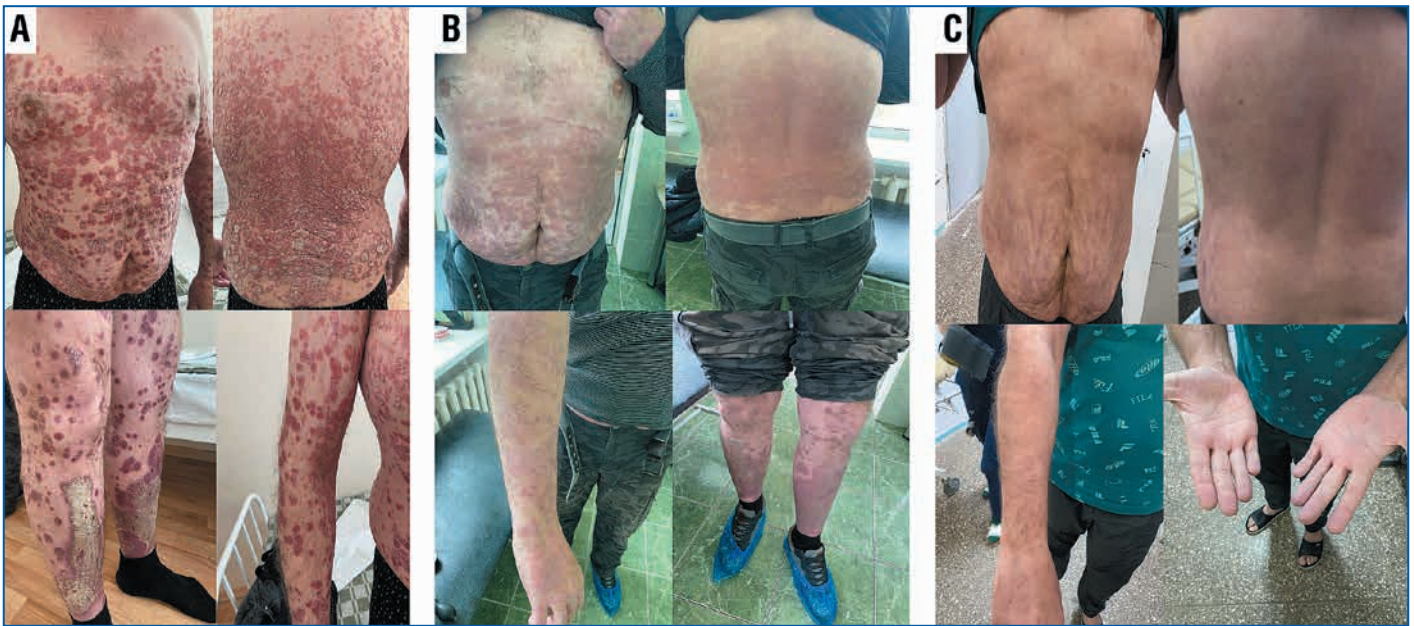


Рис. 3. Состояние кожи пациента К. исходно (А), через 4 нед. (В) и через 8 нед. (С) после начала лечения гуселькумабом
Fig. 3. Skin condition at baseline (A), 4 weeks (B) and 8 weeks (C) following the commencement of treatment with guselkumab

мой терапии ГИБП (секукинумаб) было принято решение о переключении пациента на ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб по стандартной схеме. Противопоказаний к продолжению биологической терапии не было (диаскин-тест отрицательный, рентгенография органов грудной клетки — без патологии). Пациенту инициирована терапия гуселькумабом в дозе 100 мг п/к. Первое введение препарата пациент перенес хорошо. Через 4 нед. повторная госпитализация — для введения второй дозы гуселькумаба 100 мг п/к, без побочных явлений. Уже на этом сроке пациент отметил улучшение состояния: уменьшились боли в суставах, прошли явления синовита в голеностопном суставе, потускнели высыпания на коже груди, спины, живота (рис. 3В), высыпания практически утратили сливной характер, прошел зуд кожи. Наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей (см. таблицу): снижение СОЭ, уровня СРБ. Следующая госпитализация через 2 мес. показала выраженную положительную клинико-лабораторную динамику: высыпания на коже груди, живота, верхних и нижних конечностей практически разрешились, кожа очистилась полностью (рис. 3С), суставной синдром был полностью купирован, в анализах крови: СОЭ 21 мм/ч, СРБ 5 мг/л, биохимические показатели крови в норме (см. таблицу). Пациенту была выполнена третья инъекция гуселькумаба 100 мг п/к, которую он перенес хорошо. Достигнутый индекс DAPSA — 6,1 (низкая активность), индекс PASI — 2 (после 3 инъекций).

Обсуждение. В представленном клиническом наблюдении у пациента с тяжелым ПсА высокой активности, поздней клинической стадии, с мультиморбидностью и стероидозависимостью после периода низкой активности на ингибиторе ИЛ-17 развилась вторичная неэффективность, потребовавшая смены схемы лечения. Уже через 1 мес. от начала лечения гуселькумабом был получен ответ в виде уменьшения выраженности суставного и кожного синдрома, а через 3 мес. достигнута низкая активность ПсА по индексу DAPSA, снижение индекса PASI до 2. Полученный результат свидетельствует о возможности переключения пациентов на гуселькумаб

Таблица. Динамика лабораторных показателей пациента К.

Table. Changes over time in laboratory parameters

Показатель Parameter	Исходно At baseline	4 нед. терапии 4 weeks of treatment	3 мес. терапии 3 months of treatment
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	7,8	8,6	7,2
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	117	118	120
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Trombocytes, $\times 10^9/\text{L}$	408	349	310
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	52	36	21
СРБ, мг/мл C-reactive protein, mg/ml	10,8	7,3	5,0
АЛТ, Ед/л AlAT, U/L	16,7	14,7	17,4
АСТ, Ед/л AsAT, U/L	16,7	13,4	15,6
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol}/\text{L}$	84,1	68,7	66,8
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, $\mu\text{mol}/\text{L}$	372,9	289	238,9

в случае неэффективности предшествующей терапии, включая резистентность к ГИБП с другим механизмом действия. Хорошая переносимость препарата позволяет использовать его при лечении пациентов с коморбидной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что ПсА остается одной из наиболее трудных проблем современной ревматологии в связи с полиморфизмом клинической картины, возможным субклиническим течением заболевания на ранних стадиях, быстрым развитием суставной деструкции, высокой степенью коморбидности, недостаточным ответом на адекватную противоревматическую терапию. Обновленные международные и национальные клинические рекомендации ставят перед специалистами амбициозную цель — достижение ремиссии или низкой активности ПсА. Современная стратегия «лечение до достижения целей» позволяет предотвратить прогрессирование ПсА, значительно повысить качество жизни пациентов и снизить риск неблагоприятных исходов. В последние годы разработана концепция «лечение для перехвата ПсА», которая предусматривает раннее применение ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-23, способных прервать цепь иммунопатологических реакций, опосредуемых осью ИЛ-17/ИЛ-23. Вместе с тем остается серьезным вызовом ведение пациентов с тяжелым псориазом и ПсА, резистентных к стандартной терапии и ГИБП. Как показал наш собственный клинический опыт, при вторичной неэффективности биологических агентов, в частности ингибитора ИЛ-17, переключение пациента на ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб позволяет добиться цели лечения.

Литература / References

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Russian clinical recommendations. Rheumatology. Nasonov E.L., ed. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
2. Gossec L., Kerschbaumer A., Ferreira R.J.O. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;ard-2024-225531. DOI: 10.1136/ard-2024-225531. Online ahead of print.
3. Coates L.C., Soriano E.R., Corp N. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):465–479. DOI: 10.1038/s41584-022-00798-0.
4. Hioki T., Komine M., Ohtsuki M. Diagnosis and Intervention in Early Psoriatic Arthritis. *J Clin Med.* 2022;11(7):2051. DOI: 10.3390/jcm11072051.
5. Zabotti A., Giovannini I., McGonagle D. et al. Arthritis Interception in Patients with Psoriasis Treated with Guselkumab. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(1):5–8. DOI: 10.1007/s13555-021-00650-5.
6. Carter L.M., McGonagle D., Vital E.M., Wittmann M. Applying Early Intervention Strategies to Autoimmune Skin Diseases. Is the Window of Opportunity Preclinical? A Dermato-Rheumatology Perspective. *J Invest Dermatol.* 2022;142(3 Pt B):944–950. DOI: 10.1016/j.jid.2021.11.018.
7. Scher J.U., Ogdie A., Merola J.F., Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(3):153–166. DOI: 10.1038/s41584-019-0175-0.
8. McGonagle D.G., Zabotti A., Watad A. et al. Intercepting psoriatic arthritis in patients with psoriasis: buy one get one free? *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):7–10. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221255.
9. Singh J.A., Guyatt G., Ogdie A. et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):5–32. DOI: 10.1002/art.40726.
10. Feld J., Chandran V., Haroon N. et al. Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(6):363–371. DOI: 10.1038/s41584-018-0006-8.
11. Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю. и др. Новый интегральный энтезиально-коморбидный индекс оценки активности псориатического артрита. *Терапевтический архив.* 2023;95(5):404–409. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202197. Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V., Loginova E.Yu. et al. A new integral enthesial-comorbidity index of psoriatic arthritis activity. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2023;95(5):404–409 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202197.
12. Nash P., McInnes I., Ritchlin C.T. et al. Impact of Psoriatic Arthritis Manifestations on Perception of Pain Improvement: Pooled Analysis of Two Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies with Guselkumab. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:1771–1772. (Electronic resource.) URL: <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-psoriatic-arthritis-manifestations-on-perception-of-pain-improvement-pooled-analysis-of-two-phase-3-randomized-double-blind-placebo-controlled-studies-with-guselkumab/> (access date: 12.03.2024).
13. Combe B., Landewe R., Daien C.I. et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948–959. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210602.
14. Rosenthal Y.S., Schwartz N., Sagy I., Pavlovsky L. Incidence of Psoriatic Arthritis Among Patients Receiving Biologic Treatments for Psoriasis: A Nested Case-Control Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(2):237–243. DOI: 10.1002/art.41946.
15. Gisondi P., Bellinato F., Targher G. et al. Biological disease-modifying antirheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):68–73. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-219961.
16. O’Rielly D.D., Jani M., Rahman P., Elder J.T. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2019;95:46–50. DOI: 10.3899/jrheum.190119.
17. Sakellariou G., Quaglini S., Bugatti S. et al. In Patients with Early Peripheral Psoriatic Arthritis Baseline C-Reactive Protein, Pain and Ultrasound-Detected Synovitis Predict Subsequent Treatment with ts/bDMARDs. A Retrospective Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(13):2834. DOI: 10.3390/jcm10132834.
18. Carvalho A.L., Hedrich C.M. The Molecular Pathophysiology of Psoriatic Arthritis-The Complex Interplay Between Genetic Predisposition, Epigenetic Factors, and the Microbiome. *Front Mol Biosci.* 2021;8:662047. DOI: 10.3389/fmolb.2021.662047.
19. Boutet M.A., Nerviani A., Gallo Afflitto G., Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 Axis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis: The Clinical Importance of Its Divergence in Skin and Joints. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):530. DOI: 10.3390/ijms19020530.
20. Cantatore F.P., Maruotti N., Corrado A., Ribatti D. Angiogenesis Dysregulation in Psoriatic Arthritis: Molecular Mechanisms. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5312813. DOI: 10.1155/2017/5312813.
21. Veale D.J. Psoriatic arthritis: recent progress in pathophysiology and drug development. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(6):224. DOI: 10.1186/ar4414.
22. Thorarensen S.M., Lu N., Ogdie A. et al. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):521–525. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209334.
23. FitzGerald O., Ogdie A., Chandran V. et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):59. DOI: 10.1038/s41572-021-00293-y.
24. Tateiwa D., Yoshikawa H., Kaito T. Cartilage and Bone Destruction in Arthritis: Pathogenesis and Treatment Strategy: A Literature Review. *Cells.* 2019;8(8):818. DOI: 10.3390/cells8080818.
25. Rech J., Sticherling M., Stoessel D. et al. Psoriatic arthritis epidemiology, comorbid disease profiles and risk factors: results from a claims database analysis. *Rheumatol Adv Pract.* 2020;4(2):rkaa033. DOI: 10.1093/rap/rkaa033.
26. Pennington S.R., FitzGerald O. Early Origins of Psoriatic Arthritis: Clinical, Genetic and Molecular Biomarkers of Progression From Psoriasis to Psoriatic Arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:723944. DOI: 10.3389/fmed.2021.723944.
27. Köhm M., Zerweck L., Ngyuen P.H. et al. Innovative Imaging Technique for Visualization of Vascularization and Established Methods for Detection of Musculoskeletal Inflammation in Psoriasis Patients. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:468. DOI: 10.3389/fmed.2020.00468.
28. Steel K.J.A., Srenathan U., Ridley M. et al. Polyfunctional, Proinflammatory, Tissue-Resident Memory Phenotype and Function of Synovial Interleukin-17A+CD8+ T Cells in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(3):435–447. DOI: 10.1002/art.41156.
29. McInnes I.B., Rahman P., Gottlieb A.B. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through Two Years: Results From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Biologic-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):475–485. DOI: 10.1002/art.42010.

30. Coates L.C., Soriano E., Corp N. et al. The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) Treatment recommendations 2021. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(Suppl 1):139–140. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.4091.
31. Mease P.J., McInnes I.B., Tam L.S. et al. Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2109–2121. DOI: 10.1093/rheumatology/keab119.
32. Steinbach K., Vincenti I., Merkler D. Resident-Memory T Cells in Tissue-Restricted Immune Responses: For Better or Worse? *Front Immunol.* 2018;9:2827. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02827.
33. Campbell K., Li K., Yang F. et al. Guselkumab More Effectively Neutralizes Psoriasis-Associated Histologic, Transcriptomic, and Clinical Measures than Ustekinumab. *Immunohorizons*. 2023;7(4):273–285. DOI: 10.4049/immunohorizons.2300003.
34. Deodhar A., Helliwell P.S., Boehncke W.H. et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1115–1125. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8.
35. Ritchlin C.T., Mease P.J., Boehncke W.H. et al. Sustained and improved guselkumab response in patients with active psoriatic arthritis regardless of baseline demographic and disease characteristics: pooled results through week 52 of two phase III, randomised, placebo-controlled studies. *RMD Open*. 2022;8(1):e002195. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002195.
36. Mease P.J., Rahman P., Gottlieb A.B. et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126–1136. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4.
37. Coates L.C., Gossec L., Theander E. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):359–369. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220991.
38. Tillett W., Egeberg A., Sonkoly E. et al. Nail psoriasis dynamics during biologic treatment and withdrawal in patients with psoriasis who may be at high risk of developing psoriatic arthritis: a post hoc analysis of the VOYAGE 2 randomized trial. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):169. DOI: 10.1186/s13075-023-03138-z.
39. Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В. Современная фармакотерапия псориазического артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(1):75–82. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-75-82.
- Korsakova Yu.L., Korotaeva T.V. Modern pharmacotherapy of psoriatic arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(1):75–82 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2019-75-82.
40. Губарь Е.Е., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю. и др. Влияние терапии тофацитинибом на динамику активного сакроилиита у больных псориазическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):134–140. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-134-140.
- Gubar E.E., Korsakova Yu.L., Loginoва E.Yu. et al. Effect of tofacitinib treatment on active MRI sacroiliitis in psoriatic arthritis patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):134–140 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2021-134-140.
41. Sagonas I., Pliopoulos G., Baraliakos X., Daoussis D. Anti-TNF- α induced paradoxical psoriasis in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42(1):178–184. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/rq4k3u.
42. Звоноренко М.С., Калинина Е.В., Кострюкова И.В., Бабаева А.Р. Современная фармакотерапия псориазического артрита. *Лекарственный вестник*. 2019;13(4):16–21.
- Zvonorenko M.S., Kalinina Ye.V., Kostryukova I.V., Babayeva A.R. Modern pharmacotherapy of psoriatic arthritis. *Lekarstvennyy vestnik*. 2019;13(4):16–21 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

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

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

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

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.02.2024.

Поступила после рецензирования 06.03.2024.

Принята в печать 29.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

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

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

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

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

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

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

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

There is no conflict of interest.

Received 10.02.2024.

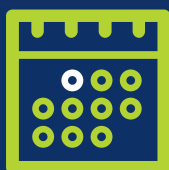
Revised 06.03.2024.

Accepted 29.03.2024.



СИМПОНИ[®]
голимумаб

12 ЛЕТ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РОССИИ⁴



ВСЕГО 1 ИНЪЕКЦИЯ В МЕСЯЦ

для возможности достижения стойкой ремиссии АС, н-р АксСПА, РА и ЮИА¹⁻⁴

РА - ревматоидный артрит, АС - анкилозирующий спондилит, ЮИА - ювенильный идиопатический артрит, н-р АксСПА - нерентгенологический аксиальный спондилоартрит
1. Braun et al. Ann Rheum Dis 2014;73:1107-1113 2. Deodhar et al. EULAR 2013 #THU0352
3. Deodhar A, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. Ann Rheum Dis. 2015 Apr;74(4):757-61.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Симпони ЛП-001686 от 03.05.2023 электронная ссылка https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74f9032c-2917-407a-9cca-1b8c4e51418a от 17.05.2023

Инструкция
по медицинскому
применению
лекарственного
препарата Симпони



СР-421577 от ноября 2023г

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

РЕКЛАМА

ООО «Джонсон & Джонсон»,
Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.
Тел. (495) 755-83-57, Факс: (495) 755-83-58.

janssen  Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-5

Подозрение на септический сакроилиит у молодого пациента с псориатическим артритом

Е.Ю. Акулинушкина¹, С.П. Якупова², Э.З. Якупов³, Л.В. Иванова¹, Н.И. Максимов⁴¹БУЗ «РКДЦ МЗ УР», Ижевск, Российская Федерация²ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Российская Федерация³ООО «НИМК «Ваше Здоровье», Казань, Российская Федерация⁴ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава России, Ижевск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Ранее сакроилиит при псориатическом артрите считался редко возникающим, вялотекущим и неинвалидирующим заболеванием, однако недавние исследования продемонстрировали грубые осевые нарушения у многих пациентов с псориатическим артритом. Отсутствие общепринятого определения аксиального вовлечения, в частности сакроилиита при псориатическом артрите, в России и в мире приводит к возникновению ряда сложностей и сомнений при постановке диагноза и определении терапевтической тактики у пациента, зачастую нуждающегося в неотложных лечебных мероприятиях. В статье описано клиническое наблюдение сакроилиита, потребовавшее сложной дифференциальной диагностики, в том числе со специфическими инфекционными процессами. Описаны наиболее важные для практикующего специалиста здравоохранения клинические, лабораторные и инструментальные особенности асептического и септического сакроилиита. Осведомленность специалистов о ряде заболеваний, в том числе инфекционных, сопровождающихся сакроилиитом, вариантах их подтверждения и исключения необходима для достижения и поддержания высокого уровня оказания медицинской помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: псориатический артрит, сакроилиит, септический сакроилиит, бруцеллез, туберкулез.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Акулинушкина Е.Ю., Якупова С.П., Якупов Э.З., Иванова Л.В., Максимов Н.И. Подозрение на септический сакроилиит у молодого пациента с псориатическим артритом. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2024;8(2):84–88. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-5.

Young patient with psoriatic arthritis with suspected septic sacroiliitis

E.Y. Akulinushkina¹, S.P. Yakupova², E.Z. Yakupov³, L.V. Ivanova¹, N.I. Maksimov⁴¹Republican Clinical Diagnostic Center of the MH of RU, Izhevsk, Russian Federation²Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation³LLC "Research Medical Complex "Vashe Zdorovie", Kazan, Russian Federation⁴Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

ABSTRACT

Sacroiliitis in psoriatic arthritis (PsA) was previously considered rare, mild, and non-disabling disorder, but recent studies have demonstrated gross axial impairment in many patients with PsA. The lack of a generally accepted definition of axial involvement in sacroiliitis in PsA worldwide leads to difficulties and doubts when establishing a diagnosis and determining treatment strategy for patients who often require urgent therapeutic measures. This article discusses a patient with sacroiliitis who required a complex differential diagnosis, including specific infections. It reviews the clinical, laboratory and instrumental features of aseptic and septic sacroiliitis. It is essential for specialists to be aware of a range of diseases, including infectious ones, associated with sacroiliitis, and to verify and exclude them in order to provide high-quality medical care.

KEYWORDS: psoriatic arthritis, sacroiliitis, septic sacroiliitis, brucellosis, tuberculosis.

FOR CITATION: Akulinushkina E.Y., Yakupova S.P., Yakupov E.Z., Ivanova L.V., Maksimov N.I. Young patient with psoriatic arthritis with suspected septic sacroiliitis. *Russian Medical Inquiry.* 2024;8(2):84–88 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-5.

ВВЕДЕНИЕ

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое заболевание костно-мышечной системы, ассоциированное с псориазом, с вовлечением суставов, энтезисов, сухожилий, осевым поражением — вовлечением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и позвоночника с развитием сакроилиита (СИ) и спондилита [1]. СИ при ПсА традиционно считается вялотекущим и неинвалидирующим, в отличие от рентгенологического аксиального спондилоартрита (р-АксСпА),

однако недавними исследованиями доказано обратное: у пациентов, страдающих ПсА, зарегистрированы осевые метрологические и функциональные ограничения, как у больных р-АксСпА, а сам СИ обнаруживался у большинства пациентов с ПсА [2–4]. Клинические и лабораторно-инструментальные проявления СИ любой этиологии неспецифичны, а отсутствие общепринятого описания аксиального воспаления при ПсА в России и мире приводит к возникновению сомнений при постановке диагноза, осо-

бенно у высококоморбидных и мультиморбидных пациентов [5]. Целью данного клинического наблюдения было ознакомить широкий круг читателей с проведением сложной дифференциальной диагностики СИ и подчеркнуть необходимость привлечения медицинского сообщества к накоплению клинического опыта ведения данной группы пациентов (авторами получено письменное информированное согласие пациента на публикацию клинического наблюдения).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Л., 22 года, поступил в ревматологическое отделение с жалобами на выраженные боли и деформации мелких суставов кистей, стоп, левых голеностопного и коленного суставов, дактилит, утреннюю скованность периферических суставов до 1–1,5 ч. Боль в периферических суставах по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) оценивалась в 70 мм, отмечались боли ноющего, тянущего характера в нижней части спины, левой ягодице, периодически просыпался ночью от онемения, скованности, боли в нижней части спины. Ночной сон сократился за последние 5–6 нед. из-за частых ночных пробуждений, уменьшение боли отмечает при движениях, приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), утренняя скованность в спине до 2 ч, боль в аксиальных отделах по ВАШ составила 50 мм.

Из анамнеза: суставной синдром в течение 2 лет, дебют заболевания — с асимметричного полиартрита мелких суставов кистей, стоп с преимущественным вовлечением дистальных межфаланговых суставов и дактилита II пальца левой кисти, через несколько месяцев возникли артриты крупных периферических суставов — коленных и голеностопных, последние 3–4 мес. отмечает постепенно нарастающие (по интенсивности и продолжительности) ноющие, тянущие боли в области левой ягодицы, нижней части спины, утреннюю тугоподвижность в нижней части спины, больше слева, в связи с чем периодически начал принимать диклофенак внутрь (самоназначение) с временным (до 8–10 ч) неполным эффектом. Травмы отрицает.

Эпидемиологический анамнез: повышения температуры тела не было, укусы насекомых и клещей, контакты с животными, употребление сырых продуктов, в том числе мясных и молочных непастеризованных, отрицает. Семейный анамнез отягощен по псориазу (псориаз у матери). Работает трактористом в сельской местности.

Объективно: состояние пациента удовлетворительное, походка шатающаяся, хромота на левую ногу. Кожные покровы и ногтевые пластины в норме, общий осмотр — без особенностей. Локальный статус: деформации, болезненность левого голеностопного, левого коленного, проксимальных межфаланговых и дистальных межфаланговых суставов II, III пальцев правой кисти, плюсне-фаланговых суставов I–IV пальцев левой стопы, плюсне-фаланговых II, IV пальцев правой стопы, дактилит III пальца левой стопы. Тест Шобера — 4,5 см, боковые наклоны — 19 см справа, 21 см слева, козелок — стена — 11 см, ротация в шейном отделе позвоночника — 85 градусов справа, 85 градусов слева, экскурсия грудной клетки — 8 см, межлодыжечное расстояние — 101 см. Стандартные лабораторные анализы (общий, биохимический анализы крови, общий анализ мочи) — без особенностей, ревматоидный фактор (РФ) отрицательный, антитела к циклическому цитруллиниро-



Рис. 1. Рентгенограмма таза больного в прямой проекции
Fig. 1. Pelvic direct radiography

ванному пептиду (АЦЦП) отрицательные, HLA-B27 обнаружен, СОЭ 71 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 71,1 мг/л, фибриноген 6,04 г/л, Ig класса А, М, G (количественно) в пределах нормы. Рентгенография кистей и стоп в прямой проекции: краевые эрозии проксимального межфалангового сустава III пальца правой кисти, плюсне-фаланговых суставов I, IV пальцев левой стопы. Рентгенография таза в прямой проекции: тазовое кольцо симметрично, костная структура не изменена, суставные щели: справа — ровная, высота не изменена, слева — неравномерно расширена, суставные поверхности: справа — четкие, ровные, слева — местами нечеткие, с обеих сторон неравномерный субхондральный склероз. Заключение: двусторонний СИ, рентгенологическая стадия 0 — справа, 1–2 — слева (рис. 1). Рентгенографические снимки шейного, поясничного отделов позвоночника не выполнены из-за отказа пациента. Магнитно-резонансная томография (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений (КПС) в полукоронарной проекции до и после контрастирования (гадобутирол 5 мл) в импульсных последовательностях (ИП) T2 short tau inversion recovery (STIR), ИП T1 с подавлением сигнала от жировой ткани (FatSat): левосторонний активный СИ, SPARCC (общепринятый количественный метод счета активности остеоита КПС при проведении МРТ согласно рекомендациям рабочей группы Assessment in Ankylosing Spondylitis (ASAS), 0–72 балла суммарно для обоих КПС) 33 балла, окружающие мягкие ткани интактны (рис. 2, 3). Иммуноферментный анализ (ИФА) с целью выявления антител (IgA, IgM, IgG) к возбудителю бруцеллеза отрицательный. Диаскин-тест отрицательный. Рентгенография легких: без патологии. Консультация фтизиатра: данных за туберкулез нет. ЭхоКГ: размеры камер сердца в пределах нормы, клапанный аппарат не изменен, сократительная функция левого желудочка удовлетворительная (фракция выброса 70%). Пациенту выставлен диагноз: ПсА с аксиальным поражением, начато лечение генно-инженерным биологическим лекарственным препаратом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение подтверждает возможность интенсивно активного одностороннего СИ

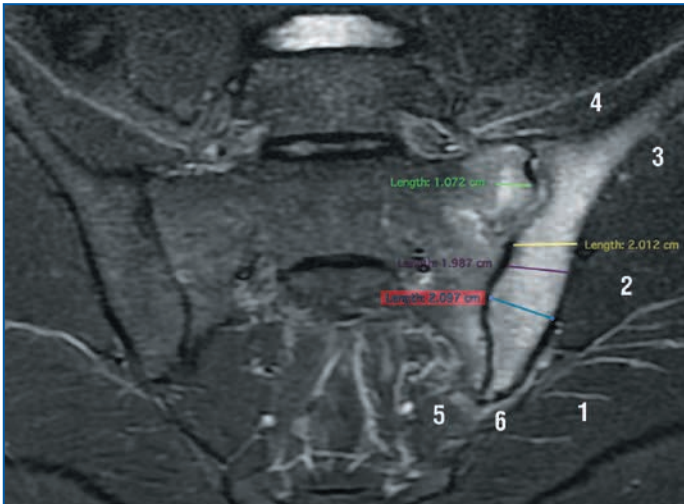


Рис. 2. Данные МРТ КПС в полукоронарной проекции В (ИП T2 STIR).

Левосторонний активный СИ: определяется отек костного мозга со стороны боковой массы крестца (до 1,072 см), подвздошной кости (до 2,097 см). Окружающие мягкие ткани интактны: 1 — большая ягодичная мышца, 2 — средняя ягодичная мышца, 3 — малая ягодичная мышца, 4 — подвздошная мышца, 5 — волокна грушевидной мышцы с волокнами КПС. Активный процесс не выходит за пределы анатомических границ. В области передненижней капсулы (6) наблюдается распространенный гиперинтенсивный сигнал (активный передненижний капсулит), имитирующий выпот в соседние мягкие ткани

Fig. 2. A semi-coronal B magnetic resonance imaging (MRI) of the sacroiliac joint (SJ) (T2 STIR) with left-sided active sacroiliitis (SI).

Bone marrow edema is observed in the lateral sacral mass (up to 1.072 cm) and iliac bone side (up to 2.097 cm). The surrounding soft tissues including gluteus maximus (1), gluteus medius (2), gluteus minimus (3), iliacus (4), fibers of the piriformis with fibers of the SJ (5) appear to be intact. The active process is limited by the anatomical borders. In the area of the anteroinferior capsule, there is a widespread hyperintense signal that resembles effusion into the neighboring soft tissues known as active anteroinferior capsulitis (6)

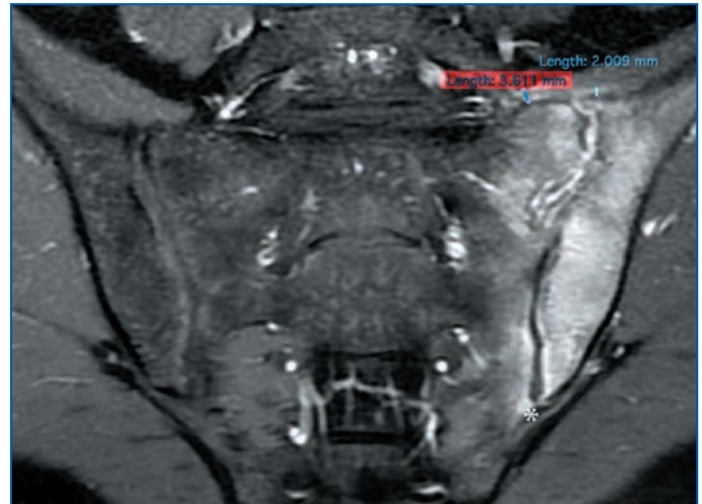


Рис. 3. Данные МРТ КПС пациента в полукоронарной проекции В (ИП T1 FatSat).

Левосторонний активный СИ: отек костного мозга со стороны боковой массы крестца и подвздошной кости, окружающие мягкие ткани интактны. Активный процесс не выходит за пределы анатомических границ. Признаки активного капсулита верхнезадней капсулы КПС (до 3,611 мм), перерастяжение которой может сдавливать проходящий в непосредственной близости бедренный нерв с развитием соответствующих симптомов. Передненижний капсулит КПС (обозначен символом «*») в месте нахождения нижней парагленоидной борозды может трудно дифференцироваться с энтезитом. Повышенный МР-сигнал от суставных щелей обоих КПС можно объяснить наличием нормального или избыточного количества суставной жидкости или энтезитом. Достоверный активный СИ правого КПС не определяется, хронические изменения не подлежат оценке в ИП T1 FatSat

Fig. 3. Semi-coronal B MRI of the SJ (T1 FatSat).

Left-sided active SI: bone marrow edema is observed in the lateral sacral mass and iliac bone side, the surrounding soft tissues are intact. The active process is limited by the anatomical borders. There are signs of active capsulitis of the upper posterior capsule of the SJ (up to 3.611 mm), which can compress the nearby femoral nerve and cause related symptoms. It can be challenging to distinguish anterior-inferior capsulitis of the SJ (*) in the inferior par-aglenoid sulcus from enthesitis. The heightened MR signal from the joint space of both SJ may be due to normal or excessive joint fluid or enthesitis. There is no significant active SI of the right SJ, and chronic changes cannot be evaluated by T1 FatSat MR

при ПсА. Периферические проявления ПсА у пациента не вызывали сомнений, но смущали высокие значения острофазовых реактантов и экстенсивность инструментальной активности одностороннего СИ, что вынудило нас включить в дифференциальную диагностику специфические инфекционные гранулематозы: туберкулезный СИ, бруцеллезный СИ, поскольку данные инфекции, как правило, вызывают односторонний СИ, а также могут сопровождаться дактилитом, который мы наблюдали у пациента [6, 7].

Туберкулез — инфекционное заболевание с высокой летальностью. Инфекции опорно-двигательного аппарата носят туберкулезный характер в 1–5% случаев, КПС поражается в 3–9,7% [8]. При туберкулезном СИ боль может мимикрировать под радикулпатию, исходящую из поясничного отдела позвоночника, бедра и нижнего абдоминального квадранта: из ягодич может иррадиировать в пах, заднюю часть бедра и ниже колена. Иногда боль может имитировать воспалительную: исподволь нарастать в течение нескольких месяцев, носить ноющий, тянущий характер, усиливаться в сидячем положении и облегчаться при ходьбе [9]. У пациента боль носила четко воспалительный характер: нарастала в течение нескольких месяцев, уменьшалась во время ходьбы, физических упражнений, была значительно выраженной при утреннем пробуждении, часто беспокоила пациента ночью. Рутинные лабораторные тесты, такие как определение СОЭ и уров-

ня СРБ, не имеют значения для диагностики туберкулеза, но считаются чувствительными к гнойному воспалению. У пациента показатели СОЭ и СРБ были многократно выше нормы, что не исключает пиогенный генез СИ. Ранней рентгенологической находкой могут стать помутнение или потеря линии сустава, однако компьютерная томография (КТ) и МРТ более полезны для раннего выявления крестцово-подвздошного туберкулеза. При КТ четко определяется степень разрушения сустава (нарушение четкости и ровности контуров суставной щели, поражение губчатого вещества окружающей костной ткани), а МРТ подтверждает наличие острого воспалительного процесса в костных и мягких тканях (туберкулезная гранулема «расплавляет» костную ткань, распространяется в прилежащие ткани с формированием абсцессов, свищей). Одной из характерных МР-особенностей туберкулезного СИ в ИП с подавлением сигнала от жировой ткани и контрастным усилением является высокоинтенсивный сигнал по периметру деструкций и абсцессов, образованный слоем грануляции [10, 11]. В отдельных случаях может быть использована скинтиграфия костей с технецием — высокочувствительный метод диагностики септического артрита [12].

Бруцеллез — распространенная зоонозная инфекция, поэтому определяющим считается тщательный сбор анамнеза: контакт с животными, сельскохозяйственные работы, употребление непастеризованного молока [13]. После инкубационного периода у пациентов возникает волнообразная лихорадка, которая может сохраняться в течение 2–3 нед. Костно-суставной бруцеллез развивается у 10–85% больных, из них СИ как очаговая форма наблюдается почти у 80% (чаще у взрослых) [14]. При бруцеллезном СИ болевой синдром обычно носит острый характер: стреляющие, режущие боли в нижней части спины, ягодицах часто появляются внезапно и в течение короткого периода значительно нарастают по интенсивности, могут иррадиировать в нижнюю конечность до и ниже колена (т. е., как и при туберкулезном СИ, можно наблюдать симптомы раздражения корешков бедренного или седалищного нервов в случае соприкосновения с растянутой передней капсулой КПС (пояснично-крестцового сплетения) [15]. В литературе описана и асимптоматическая форма, которая может наблюдаться у 24% инфицированных [16, 17]. Общие лабораторные и инструментальные проявления неспецифичны, как и при туберкулезном СИ. Для исключения данной инфекции необходимо выполнение ИФА на возбудитель бруцеллеза с определением IgA, IgM, IgG.

Для гранулематозного септического СИ характерны, прежде всего, расширение гнойной гранулемы за пределы анатомических границ, грубые структурные нарушения, вовлечение окружающих мягких тканей, при этом септическая гранулема может иметь любое направление. Абсцедирование околоуставных мышц является убедительным признаком септического СИ любого генеза [19]. Иммунологические тесты, позволяющие подтвердить наличие специфических иммуноглобулинов или определить принадлежность возбудителя, могут быть нечувствительны. К методам прижизненного подтверждения септического СИ относят цитологическое исследование и посев пунктатов, полученных при аспирационной пункции, артроскопии, прицельной или открытой биопсии. Таким образом, при исключении септического генеза СИ особое внимание уделяется инфекционному анамнезу и инструментальным методам исследования.

Наш пациент был связан с сельскохозяйственными работами, однако инфекционный анамнез был отрицательным. Не отмечались и недавно перенесенные первичный комплекс или поражения внутренних органов (в первую очередь легких), способствующие подозрению на туберкулез. У пациента суставная щель КПС, несмотря на значительное воспаление, хоть и была несколько изменена, но прослеживалась, сохраняла свою четкость и была более или менее ровной во всех срезах. Активные капсулиты передненижней и верхнезадней капсул не носили гиперинтенсивного характера, капсулы не были перерастянуты (см. рис. 2, 3). Такая картина может наблюдаться при выходе синовиальной жидкости за пределы суставной щели, поскольку вентральный слой передненижней суставной капсулы КПС тонкий и фенестрированный, и синовия может распространяться из суставной щели в пределах суставной капсулы. Достоверного активного СИ правого КПС не определяется. Хронические структурные изменения не подлежат оценке в ИП T2 STIR. Активный капсулит наиболее четко визуализируется в ИП T1 FatSat с контрастированием. Недостатком нашего описания является отсутствие

данных о КТ КПС по причине отказа пациента и данных МРТ КПС в ИП T1 без подавления сигнала от жировой ткани — по техническим причинам, что позволило бы иметь представление о хроническом воспалении, в том числе эрозивном, со стороны КПС.

Следует отметить, что в связи с дебютом заболевания в молодом возрасте, носительством гена HLA-B27 у пациента предполагалось сочетание ПсА (периферического эрозивного процесса) и р-АкСпА (в рамках аксиального поражения), однако последний не подтвердился ввиду выраженной асимметричности отека костного мозга и дактилита, что более характерно для ПсА, чем для р-АкСпА [20]. В данном клиническом наблюдении мы не рассматривали диагноз конденсационного остейта подвздошной кости, поскольку при последнем сами КПС остаются интактными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлена тактика дифференциальной диагностики при подозрении на септическое происхождение аксиального поражения при ПсА — распространенном ревматическом заболевании. Осведомленность специалистов о ряде патологий, сопровождающихся СИ, вариантах их подтверждения и исключения необходима для достижения и поддержания высокого уровня оказания медицинской помощи. Авторы убеждены в необходимости освещения подобных клинических наблюдений с целью накопления знаний о спондилоартритах.

Литература / References

1. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):60–69. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-60-69.
2. Korotaeva T.V., Korsakova Yu.I. Psoriatic arthritis: classification clinical presentation, diagnosis, treatment. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):60–69 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-60-69.
3. Jadon D.R., Sengupta R., Nightingale A. et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701–707. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209853.
4. Diaz P., Feld J., Eshed I., Lili E. Characterising axial psoriatic arthritis: correlation between whole spine MRI abnormalities and clinical, laboratory and radiographic findings. *RMD Open*. 2022;8(1):e002011. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-002011.
5. Mehtap A.C. Prevalence of Inflammatory Back Pain and Sacroiliitis in Patients with Psoriatic Arthritis. *Journal of Arthritis*. 2021;10(2):1–2.
6. Ogdie A., Blachley T., Lakin R. et al. Evaluation of Clinical Diagnosis of Axial Psoriatic Arthritis (PsA) or Elevated Patient-reported Spine Pain in CorEvitas' PsA/Spondyloarthritis Registry. *J Rheumatol*. 2022;49(3):281–290. DOI: 10.3899/jrheum.210662.
7. Esmailnejad-Ganji S.M., Esmailnejad-Ganji S.M.R. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review. *World J Orthop*. 2019;10(2):54–62. DOI: 10.5312/wjo.v10.i2.54.
8. Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю. Дактилит при псориатическом артрите: особенности клинических проявлений, диагностика, иммунопатогенез и лечение. *Современная ревматология*. 2018;12(1):5–12. DOI: 10/14412/1996-7012-2018-1-5-12.
9. Korotaeva T.V., Loginova E.Yu. Dactylitis in psoriatic arthritis: clinical features, diagnosis, immunopathogenesis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):5–12 (in Russ.). DOI: 14412/1996-7012-2018-1-5-12.
10. Papagelopoulos P.J., Papadopoulos E.Ch., Mavrogenis A.F. Tuberculous sacroiliitis. A case report and review of the literature. *Eur Spine*. 2005;14(7):683–688. DOI: 10.1007/s00586-004-0831-0.
11. Brasseur P., Koral E., Sukkari F., Bissenet L. Tuberculous sacroiliitis: report of a case. *Rev Med Brux*. 2004;25(2):99–102. PMID: 15157063.

10. Kim N.H., Lee H.M., Yoo J.D., Suh J.S. Sacroiliac joint tuberculosis. Classification and treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;358:215–222. PMID: 9973994.
11. Hong S.H., Kim S.M., Ahn J.M. et al. Tuberculous versus pyogenic arthritis: MR imaging evaluation. *Radiology.* 2001;218(3):848–853. DOI: 10.1148/radiology.218.3.r01fe27848.
12. Slobodin G., Rimar D., Boulman N. et al. Acute sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(4):851–856. DOI: 10.1007/s10067-016-3200-6.
13. Wang Y., Gao D., Ji X. et al. When brucellosis met the Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for spondyloarthritis: A comparative study. *Clin Rheumatol.* 2019;38:1873–80. DOI: 10.1007/s10067-019-04481-w.
14. Arkun R., Mete B.D. Musculoskeletal brucellosis. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2011;15:470–479. DOI: 10.1055/s-0031-1293493.
15. Tonosu J., Oka H., Watanabe K. et al. Characteristics of the spinopelvic parameters of patients with sacroiliac joint pain. *Sci Rep.* 2021;11(1):5189. DOI: 10.1038/s41598-021-84737-1.
16. Thoma S., Patsiogiannis N., Dempegiotis P., Filiopoulos K. A report of two cases of brucellar sacroiliitis without systemic manifestations in Greece. *J Pediatr Orthop.* 2009;29:375–379. DOI: 10.1097/BPO.0b013e3181a610c0.
17. Gheita T.A., Sayed S., Azkhalany G.S. et al. Subclinical sacroiliitis in brucellosis. Clinical presentation and MRI findings. *Z Rheumatol.* 2015;74:240–245. DOI: 10.1007/s00393-014-1465-1.
18. Yagupsky P., Morata P., Colmenero J.D. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. *Clin Microbiol Rev.* 2019;33(1):e00073-19. DOI: 10.1128/CMR.00073-19.
19. Helliwell P.S. Axial disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1193–1195. DOI: 10.1093/rheumatology/kez629.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

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

Максимов Николай Иванович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава России; 426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; ORCID iD 0000-0001-6819-2633.

Контактная информация: Акулинушкина Екатерина Юрьевна, e-mail: katewenterly@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 14.02.2024.

Поступила после рецензирования 13.03.2024.

Принята в печать 27.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

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

Svetlana P. Yakupova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8590-4839.

Eduard Z. Yakupov — Dr. Sc. (Med.), Professor, director, LLC "Research Complex "Neuroclinics of Professor Yakupov"; 52, Dostoevskiy str., Kazan, 420097, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2965-1424.

Larisa V. Ivanova — Head of the Rheumatological Department, Republican Clinical Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Republic of Udmurtia; 87B, Lenin str., Izhevsk, 426000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0411-6118.

Nikolay I. Maksimov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with the Courses of Cardiology and Functional Diagnostics of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6819-2633.

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

There is no conflict of interest.

Received 14.02.2024.

Revised 13.03.2024.

Accepted 27.03.2024.



**Всероссийский конгресс
по геронтологии и гериатрии
с международным участием**

16 – 17 мая 2024 г.

Гостиница Рэдиссон Славянская
г. Москва, пл. Европы, 2

Регистрация на сайте geriatrics-conf.ru

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-6

Трудности подбора генно-инженерной терапии у пациента с поражением сердечно-сосудистой системы при анкилозирующем спондилите (болезни Бехтерева)

И.З. Гайдукова^{1,2}, И.В. Сидорчук², А.Л. Чудинов¹, О.В. Инамова^{1,2}¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация²СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Спондилоартриты (SpA) — это группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующихся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями, при которых поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) играет важную роль, определяющую прогноз для пациента и выбор лечебной тактики. «Эталонным» аксиальным SpA является анкилозирующий спондилит (АС), при котором поражение ССС может быть проявлением как системности воспалительного процесса, так и ускоренного атеросклеротического поражения на фоне болезни. Лечение АС при поражении ССС представляет сложности — применение нестероидных противовоспалительных препаратов и физическая активность могут усугубить патологию сердца и сосудов, а опыт применения генно-инженерной и таргетной терапии невелик, в связи с чем представляется актуальным накопление данных реальной клинической практики по лечению пациентов с АС и вовлечением ССС.

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с АС и поражением ССС на фоне вторичной резистентности к ингибитору фактора некроза опухоли α , потребовавшим комплексной кардиотропной терапии — имплантации кардиовертера-дефибриллятора и замены генно-инженерного препарата на ингибитор интерлейкина 17А. Обсуждаются основания выбора примененной тактики лечения с позиций поражения ССС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева, аксиальный спондилоартрит, атриовентрикулярная блокада, сердечно-сосудистая коморбидность, биологическая терапия, интерлейкин 17А.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гайдукова И.З., Сидорчук И.В., Чудинов А.Л., Инамова О.В. Трудности подбора генно-инженерной терапии у пациента с поражением сердечно-сосудистой системы при анкилозирующем спондилите (болезни Бехтерева). РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(2):89–93. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-6.

Difficulties in selecting genetically engineered therapy in a patient with cardiovascular disorder in ankylosing spondylitis (Bechterew's disease)

I.Z. Gaydukova^{1,2}, I.V. Sidorchuk², A.L. Chudinov¹, O.V. Inamova^{1,2}¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation²Clinical Rheumatological Hospital No. 25, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Spondylarthritis (SpA) is a group of chronic inflammatory diseases affecting the spine, joints, and entheses. It is characterized by common clinical, radiological, and genetic traits. Cardiovascular disorder (CVD) is an important factor in determining the prognosis and treatment options for SpA. Ankylosing spondylitis (AS) is the reference axial SpA, where CVD is a manifestation of both systemic inflammation and rapid atherosclerotic lesion secondary to the disease. Treating AS associated with CVD is challenging because nonsteroidal anti-inflammatory drugs and physical activity exacerbate cardiovascular disease, while experience with gene therapy and targeted therapy is limited. Therefore, it is important to accumulate real-world clinical data on treating patients with AS and CVD.

This article discusses the case of a patient with AS and CVD who developed secondary resistance to tumor necrosis factor α inhibitor. The patient required complex cardiotropic therapy, including implantable cardioverter defibrillator insertion and replacement of genetically engineered drug with interleukin 17A inhibitor. The article also discusses the rationale for the chosen management strategy from a CVD perspective.

KEYWORDS: ankylosing spondylitis, Bechterew's disease, axial spondylarthritis, atrioventricular block, cardiovascular comorbidity, biological therapy, interleukin 17A.

FOR CITATION: Gaydukova I.Z., Sidorchuk I.V., Chudinov A.L., Inamova O.V. Difficulties in selecting genetically engineered therapy in a patient with cardiovascular disorder in ankylosing spondylitis (Bechterew's disease). Russian Medical Inquiry. 2024;8(2):89–93 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-6.

ВВЕДЕНИЕ

Спондилоартриты (СпА) — это группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [1, 2]. Аксиальные спондилоартриты (аксСпА) являются подвидом СпА с обязательным вовлечением в воспалительный процесс структур осевого скелета [1, 2]. В настоящий момент на основании особенностей поражения крестцово-подвздошных сочленений (КПС) выделено две формы аксСпА — нерентгенологическая и рентгенологическая (болезнь Бехтерева, или анкилозирующий спондилит — АС) [1, 2].

Поражение сердца занимает особое место в клинической картине АС, поскольку его наличие определяет прогноз и характер лечебных мероприятий. При АС описаны следующие кардиологические синдромы: аортит и аортальная недостаточность, нарушение проводимости с развитием атриовентрикулярной блокады, миокардит, вальвулит митрального и аортального клапанов, перикардит. Помимо поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) как системного проявления болезни, в рамках АС отмечается увеличение частоты встречаемости гипертонической болезни, атеросклероза и ишемической болезни сердца, что приводит к повышению сердечно-сосудистой (СС) заболеваемости и смертности у указанной категории лиц [3].

Выбор тактики лечения АС при наличии поражения ССС представляет определенные сложности — традиционно назначаемые всем пациентам с АС регулярная физическая активность и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут усугубить патологию сердца и сосудов, а опыт применения генно-инженерной и таргетной терапии невелик, в связи с чем представляется актуальным накопление данных реальной клинической практики по лечению пациентов с АС и вовлечением ССС.

Представляем клиническое наблюдение пациента с АС, поражением ССС на фоне вторичной резистентности к ингибитору фактора некроза опухоли (ФНО) α , потребовавшим имплантации кардиовертера-дефибриллятора и замены генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) на ингибитор интерлейкина (ИЛ) 17А, а также обоснование выбранной тактики ведения пациента.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент З., 42 года. В феврале 2017 г. (37 лет) впервые отметил боли в плюснефаланговом суставе I пальца правой стопы, боли и онемение в правой руке, боли в правой пятке, с последующим появлением болей воспалительного характера и утренней скованности во всех отделах позвоночника. На амбулаторном этапе в СПб ГБУЗ «КРБ № 25» верифицирован диагноз АС, ассоциированного с носительством HLA-B27-антигена высокой степени активности клинически и лабораторно (индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) 7,1), с рентгенологическими признаками двустороннего сакроилиита II стадии, активного по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Наследственность по СпА не уточнена, по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ): у отца и матери — артериальная гипертензия, у отца — инфаркт миокарда. Назначены эторикокиб по 90 мг 1 р/сут внутрь и сульфасалазин по 3 г/сут внутрь с незначительным положительным эффектом в виде уменьшения выраженности боли в позвоночнике и суставах с 8 до 5 баллов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ).

С июня 2017 г. в связи с отсутствием полного эффекта (сохранились артрит и боли в позвоночнике более 4 баллов по ЧРШ) начата терапия голимумабом по 50 мг 1 раз в месяц подкожно, с умеренным положительным эффектом.

К концу 2017 г. пациент отметил усиление болевого синдрома; констатировали «ускользание» клинического эффекта от инъекций голимумаба в виде нарастания боли в спине (до 7–8 баллов по ЧРШ) и скованности в течение дня в позвоночнике, увеличения уровня С-реактивного белка (СРБ) до 18,3 мг/л (норма до 10 мг/л). Одновременно с постепенным «ускользанием» эффекта от голимумаба к 2018 г. пациент отметил появление одышки при умеренной физической нагрузке с постепенным уменьшением толерантности к ней до минимальной, в дальнейшем — появление эпизодов повышения артериального давления до 180/100 мм рт. ст., частые эпизоды сердцебиения, резкое снижение когнитивных функций (неспособность через 1 мин вспомнить 6 цифр). Пациент был дезориентирован в пространстве из-за неспособности вспомнить номер палаты, название отделения, забывал имена врачей, друзей. Была потеряна способность принимать лекарственные препараты без надзора врачей. Пять предметов на картинке забывал в течение 1 мин. Также затруднялся в устном счете, сложении и умножении простых чисел.

При эхокардиографии у пациента наблюдали уменьшение фракции изгнания левого желудочка до 48%, умеренное расширение полостей сердца, повышение систолического давления в легочной артерии до 35 мм рт. ст., в аорте выявлены признаки увеличения толщины (до 1,3–1,5 мм) и неравномерности структуры комплекса интима-медиа.

При рентгенографии органов грудной клетки — признаки застойных явлений в виде усиления легочного рисунка.

Лабораторно: результат анализа на миоглобин положительный, на тропонин — отрицательный, зафиксированы признаки дислипидемии в виде увеличения концентрации общего холестерина сыворотки крови до 7,8 ммоль/л, ЛПНП до 3,8 ммоль/л. МВ-фракция креатинфосфокиназы в норме.

При коронароангиографии признаков поражения коронарных артерий не обнаружено.

По результатам суточного мониторинга ЭКГ (октябрь 2018 г.) были выявлены полная атриовентрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия градации III по Ryan, по поводу чего была проведена имплантация постоянного электрокардиостимулятора, назначены гипотензивные препараты (бисопролол, периндоприл, торасемид), ацетилсалициловая кислота (75 мг/сут внутрь), антикоагулянты (эноксапарин 0,4 мл, с последующей отменой), преднизолон 20 мг/сут, с последующей постепенной отменой через 12 нед.

Наряду с этим, с учетом потери эффекта от лечения и развития внескелетного проявления в виде нарушений проводимости и ритма, расцененных как системное проявление АС, отменен голимумаб и через 8 нед. после оперативного вмешательства инициировано лечение ингибитором ИЛ-17А секукинумабом (Козэнтикс®, «Новартис фарма») по 150 мг подкожно в 0, 1, 2, 3, 4-ю недели, далее — 1 раз в 4 нед. с эффектом в виде уменьшения выраженности болей в суставах и позвоночнике (до 3–4 баллов) и лабораторной активности (стойкая нормализация уровня СРБ).

При госпитализации в октябре 2019 г. (39 лет), с учетом появления тенденции к потере эффекта от секукинумаба в виде увеличения боли в суставах и повышения содержания СРБ до 17,6 мг/л доза секукинумаба увеличена

до 300 мг п/к 1 раз в 4 нед. — с эффектом (боли уменьшились до 3 баллов, уровень СРБ снизился до 8,9 мг/л).

Пациент продолжает наблюдаться с диагнозом:

Основное заболевание. АС, ассоциированный с HLA-B27-антигеном, двусторонний сакроилиит (рентгенологическая стадия II), множественные энтезиты в анамнезе, ахиллобурсит в анамнезе, периферический артрит в анамнезе, с системными проявлениями (аортит, миокардит с формированием атриовентрикулярной блокады 3-й степени, желудочковая экстрасистолия, градации III по Руан, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия. Имплантация электрокардиостимулятора в режиме DDDR от 03.10.2018), ФК 2.

Сопутствующее заболевание. Вторичная стенокардия напряжения, ФК 1. Гипертоническая болезнь III стадии. Контролируемая артериальная гипертензия. Риск СС-осложнений 4 (очень высокий). Ожирение 1-й степени (ИМТ 31,25 кг/м²). Неалкогольная жировая болезнь печени: жировой гепатоз, минимальная биохимическая активность. Хронический гастрит, вне обострения. Недостаточность кардии. Хронический панкреатит, вне обострения. Желчно-каменная болезнь.

Осложнения. ХСН IIА. ФК 2 по NYHA.

До 2020 г. рецидива аортита, миокардита у пациента не наблюдалось, гипотензивные препараты и дезагреганты продолжал принимать. Подобрана доза статинов (розувастатин 10 мг/сут). На фоне лечения в 2019 г. фракция выброса левого желудочка восстановилась — 66% и сохраняется на достигнутом уровне. После нормализации проводимости отмечено восстановление когнитивных функций.

На фоне лечения увеличилась толерантность пациента к физическим нагрузкам — одышка беспокоит только при выраженных нагрузках, уменьшилась выраженность сакроилиита при МРТ (см. рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования свидетельствуют, что СС-смертность пациентов с АС превышает уровень смертности в популяции на 20–40% [3]. Причины повышения СС-заболеваемости обусловлены у таких пациентов суммацией классических факторов СС-риска: дислипидемии, гипертензии на фоне системного воспаления, а также генетической предрасположенностью, неблагоприятным воздействием лекарственных средств и непосредственным поражением ССС иммуновоспалительного генеза [2–4].

Некоторые системные кардиологические синдромы при АС ассоциируются с активностью болезни и могут появляться на любой стадии заболевания: аортит и аортальная недостаточность, нарушение проводимости с развитием атриовентрикулярной блокады, миокардит, вальвулит митрального и аортального клапанов, перикардит [4]. Другие, «поздние» СС-проявления АС — изменение геометрии и клапанного аппарата сердца, аортит, периаортит, нарушения ритма и проводимости, которые, как правило, выявляются на поздних стадиях болезни, свидетельствуют о развитии поздних, в большинстве случаев необратимых, структурных изменений ССС [3, 5].

Особенностью представленного нами клинического наблюдения явилось сочетание системных воспалительных проявлений АС (аортит, миокардит, нарушения ритма и проводимости) с такими классическими СС-рисками и состояниями, как дислипидемия, артериальная гипертен-

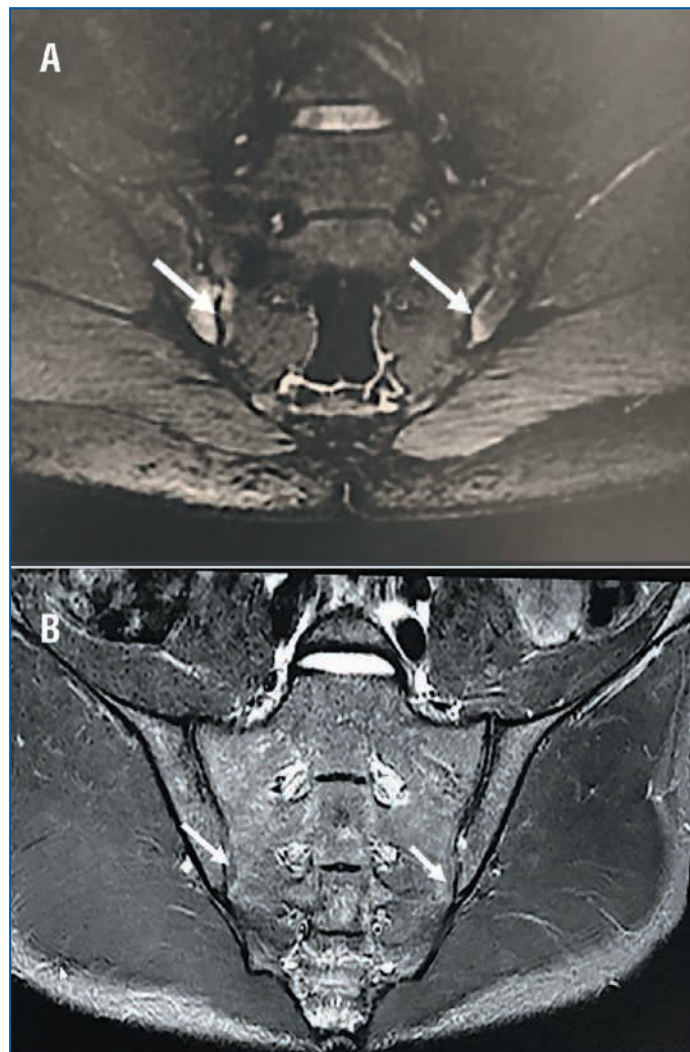


Рисунок. Данные МРТ КПС пациента с АС до (А; 2017 г.) и после (В; декабрь 2020 г.) лечения секукинумабом (исследования выполнены на разных томографах)

Figure. MRI data of the sacroiliac joint of a patient with AS before (A; 2017) and after (B; December 2020) treatment with secukinumab (examinations were performed using different MR scanners)

зия, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени. Обращает на себя внимание и то, что воспалительные изменения у пациента возникли как проявление потери эффекта от лечения голимумабом и эторикоксибом.

Тот факт, что поражение ССС сопровождалось развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) на фоне применения голимумаба, представляется закономерным, так как в целом ингибиторы ФНО- α способствуют прогрессированию ХСН [9]. Выявленные в представленном наблюдении изменения толщины комплекса интима-медиа, как и дислипидемия с метаболическим синдромом, типичны для пациентов с АС и не противоречат данным литературы [2–5].

Выявленная при АС атриовентрикулярная блокада является наиболее часто описываемым в литературе признаком поражения ССС у пациентов с АС [3]. Обычно она предшествует другим характерным для АС СС-проявлениям, таким как недостаточность клапанов сердца. Нарушение проводимости было обнаружено у 5–10% пациентов с АС. У части HLA-B27-положительных пациентов суставные симптомы АС отсутствовали, однако было обнаружено нарушение

проводимости; 20% пациентов с постоянным кардиостимулятором оказались HLA-B27-позитивными. Установлено, что нарушение проводимости в виде атриовентрикулярной блокады 1-й степени имело значительно более высокую распространенность у пациентов с АС, чем в обычной популяции, а нарушения проводимости связаны с активностью и продолжительностью заболевания [3].

Лечение пациентов с АС и поражением ССС представляет сложности [2, 6, 7]. Так, нефармакологические методы лечения, имеющие при АС основное значение, при наличии поражения ССС имеют лишь вспомогательное значение, так как в условиях миокардита, нарушения функции левого желудочка, нарушений проводимости и ритма, а также ХСН, как это имело место в описанном нами наблюдении, физические нагрузки должны быть ограничены, а любое физиотерапевтическое воздействие противопоказано. В то же время хорошо известно, что гиподинамия — известный фактор прогрессирования АС [2, 6].

Играющие ведущую роль в лечении АС НПВП, которые показаны всем пациентам с АС при отсутствии противопоказаний, при наличии поражения сердца не могут быть назначены ввиду повышения и без того максимальных СС-рисков. Таким образом, сразу два основных метода лечения АС (лечебная гимнастика и НПВП) при наличии поражения ССС становятся неприменимыми [5–8].

Применение базисных противовоспалительных препаратов, включая метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, признанное неэффективным при аксиальной форме АС, неэффективно и как способ лечения поражения сердца у данной категории лиц [5–8].

Напротив, не рекомендуемое при АС системное применение глюкокортикостероидов может иметь лечебный эффект при аортите, миокардите и нарушении проводимости. И мы применили указанное лечение в представленной ситуации [7, 8]. Однако следует помнить, что применение глюкокортикостероидов не может быть длительным с учетом риска развития нежелательных явлений, а следовательно, как и в представленном наблюдении, указанные препараты (преднизолон) могут назначаться до появления эффекта от базисного ГИБП (секукинумаб) [7, 9].

Выбор ГИБП при поражении ССС определяется профилем безопасности выбираемого средства. Назначение ингибиторов ФНО- α с учетом системного вовлечения ССС в представленном случае было ограничено двумя факторами. Первый — риск увеличения выраженности ХСН, второй — риск быстрой потери эффекта лечения вторым ингибитором ФНО- α с учетом потери эффекта при лечении первым ГИБП из той же группы (голимумаб) [2, 7, 9].

Высокий риск тромботических осложнений лимитировал применение ингибиторов янус-киназ у представленного пациента с АС и поражением ССС [2].

В связи с этим наиболее безопасным и эффективным является назначение ингибиторов ИЛ-17А, которое представлялось нам патогенетически оправданным в свете данных о роли повышения концентрации ИЛ-17А в развитии ССЗ при АС [4, 10]. Из трех зарегистрированных в РФ ингибиторов ИЛ-17А мы выбрали именно секукинумаб ввиду наличия у препарата самой большой доказательной базы как в отношении потенциала улучшения функции эндотелия [10], так и в отношении снижения массы тела, коррекции дислипидемии, гликемии и гиперурикемии [11–13]. По данным современных исследований, секукинумаб, в отличие от других биологических и таргетных препаратов,

нейтрален в отношении факторов СС-риска или имеет положительное на них влияние [14, 15]. В настоящий момент неизвестно, насколько назначение ингибиторов ИЛ-17 способно изменить профиль СС-заболеваемости и смертности при АС, но в краткосрочной перспективе показано положительное влияние секукинумаба на дисфункцию эндотелия и факторы СС-риска при разных иммуноопосредованных заболеваниях [10–13, 16, 17], доказано нейтральное влияние секукинумаба на воспаление в аорте [18]. Показанная в исследованиях возможность контролировать как аксиальные, так и внескелетные проявления АС (аортит, миокардит) у пациента с тяжелым системным поражением ССС смешанного генеза с применением комплексного лечения, включающего секукинумаб, подтверждена в представленном нами наблюдении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди пациентов с АС уровень СС-заболеваемости и смертности превышает популяционный уровень. Наличие вовлечения ССС при АС требует изменения стандартных подходов к лечению заболевания, определяя ограничения физической активности и применения НПВП, а также модифицируя подходы к выбору ГИБП, среди которых ингибиторы ИЛ-17А представляются наиболее эффективной и безопасной опцией для лечения пациентов.

Литература / References

1. Эрдес Ш.Ф., Бадокин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657–660. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
2. Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G. et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657–660 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2015-657-660.
3. Гайдукова И.З., Мазуров В.И. Анкилозирующий спондилит. В кн.: Клиническая ревматология: руководство для врачей. 3-е изд., переработанное и дополненное. Под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-нот; 2021:127–141. Gaydukova I.Z., Mazurov V.I. Ankylosing spondylitis. In: *Clinical rheumatology: A guide for doctors*. 3rd ed., revised and expanded. Mazurov V.I., ed. M.: E-noto; 2021:127–141 (in Russ.).
4. Ребров А.П., Гайдукова И.З., Поддубный Д.А. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;2:100–105.
5. Rebrov A.P., Gaydukova I.Z., Poddubny D.A. Cardiovascular pathology in patients with ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;2:100–105 (in Russ.).
6. Василенко Е.А., Мазуров В.И., Гайдукова И.З. и др. Влияние интерлейкина-17 на патогенез и риски развития сердечно-сосудистых заболеваний при спондилоартритах. *РМЖ*. 2020;11:39–42. Vasilenko E.A., Mazurov V.I., Gaydukova I.Z. et al. Interleukin-17 effect on the pathogenesis and risks of cardiovascular diseases in spondylarthritis. *RMJ*. 2020;11:39–42 (in Russ.).
7. Derakhshan M.H., Goodson N.J., Packham J.C. et al. Increased Risk of Hypertension Associated with Spondyloarthritis Disease Duration: Results from the ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol*. 2019;46(7):701–709. DOI: 10.3899/jrheum.180538.
8. Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A. et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19–34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.
9. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Под ред. Мазурова В.И., Лесняк О.М. М.: Е-нот; 2017. *Rheumatology. Pharmacotherapy without errors: a guide for doctors*. Mazurov V.I., Lesnyak O.M., eds. M.: E-noto; 2017 (in Russ.).
10. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Лапшина С.А. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):474–484. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-474-484.

- Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Lapshina S.A. et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization "The Association of Rheumatology of Russia". *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474–484 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-474-484.
9. Лапшина С.А., Дубинина Т.В., Бадокин В.В. и др. Ингибиторы фактора некроза опухоли α в лечении аксиальных спондилоартритов (включая анкилозирующий спондилит). *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(Прил. 1):75–79. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79.
- Lapshina S.A., Dubinina T.V., Badokin V.V. et al. Tumor necrosis factor- α inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):75–79 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-1S-75-79.
10. Von Stebut E., Reich K., Thaçi D. et al. Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1054–1062. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.042.
11. Gerdes S., Pinter A., Papavassiliou C. et al. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(3):533–541. DOI: 10.1111/jdv.16004.
12. Murray E.C., Nosalski R., MacRitchie N. et al. Therapeutic targeting of inflammation in hypertension: from novel mechanisms to translational perspective. *Cardiovasc Res*. 2021;117(13):2589–2609. DOI: 10.1093/cvr/cvab330.
13. Fassio A., Gatti D., Gisoni P. et al. Effects of secukinumab on serum adipocytokines: preliminary data. *Reumatismo*. 2017;69(3):105–110. DOI: 10.4081/reumatismo.2017.953.
14. Kwon O.C., Park M.C. Effect of tumor necrosis factor inhibitors on risk of cardiovascular disease in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):141. DOI: 10.1186/s13075-022-02836-4.
15. Benucci M., Damiani A., Infantino M. et al. Cardiovascular safety, cancer and Jak-inhibitors: Differences to be highlighted. *Pharmacol Res*. 2022;183:106359. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106359.
16. Queiro R., Aurrecoechea E., Alonso Castro S. et al. Interleukin-17-targeted treatment in patients with spondyloarthritis and associated cardiometabolic risk profile. *Front Immunol*. 2023;14:1203372. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1203372.
17. Wang H.N., Huang Y.H. Changes in metabolic parameters in psoriatic patients treated with secukinumab. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320944777. DOI: 10.1177/2040622320944777.
18. Gelfand J.M., Shin D.B., Duffin K.C. et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Secukinumab on Aortic Vascular Inflammation in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis (VIP-S). *J Invest Dermatol*. 2020;140(9):1784–1793.e2. DOI: 10.1016/j.jid.2020.01.025.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Сидорчук Ирина Вадимовна — ординатор 2-го года обучения кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-2517-5363.

Чудинов Антон Леонидович — к.м.н., заведующий отделением (с кабинетом терапии генно-инженерными биологическими препаратами) СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0002-7675-5683.

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

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

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 14.11.2023.

Поступила после рецензирования 07.12.2023.

Принята в печать 10.01.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Inna Z. Gaydukova — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Rheumatology, Professor of the Department of Internal Medicine, Rheumatology, Examination of Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

Irina V. Sidorchuk — 2nd year postgraduate student of the E.E. Eykhal'd Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability, and Quality of Medical Care, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2517-5363.

Anton L. Chudinov — C. Sc. (Med.), Head of the Department (with the Therapy Office with genetically engineered biological drugs), Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7675-5683.

Oksana V. Inamova — C. Sc. (Med.), Chief Medical Officer of the Clinical Rheumatological Hospital No. 25; 30, Bolshaya Podyacheskaya str., St. Petersburg, 190068, Russian Federation; Deputy Director for Work with Clinical Bases of the Research Institute of Rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; Assistant Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

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

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

There is no conflict of interest.

Received 14.11.2023.

Revised 07.12.2023.

Accepted 10.01.2024.



ИЛ-17 – ключевой фактор патогенеза при аксиальном спондилоартрите и псориатическом артрите^{1,2}

Важно помнить:

- ИЛ17 – ключевой цитокин, который приводит к структурной прогрессии позвоночника при СпА³⁻⁷
- До 70% пациентов с псориатическим артритом имеют аксиальные поражения⁸
- Своевременное ингибирование ИЛ17 позволяет затормозить структурную прогрессию у 80% пациентов со СпА⁹⁻¹¹

* Интерлейкин 17

1. Jandus C et al. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2307-17. 2. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul;11(7):415-29. 3. Lories RJ, McInnes IB. *Nat Med* 2012;18:1018-9; 4. van Tol M, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(Suppl. 10):Abstract 981; 5. Baum R, Gravallesse EM. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:9-16; 6. Shaw AT, Gravallesse EM. *Semin Cell Dev Biol* 2016;49:2-10; 7. Rahman MS, et al. *Bone Res*. 8. Gottlieb A.B. et al. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:92-101. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.089>. 9. Mease P, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10). Abstract 2146.82015;3:15005. 10. Braun J, et al. *Ann Rheum Dis Published Online First*. / *annrheumdis-2016-209730* <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/13/annrheumdis-2016-209730.full.pdf> Last accessed on 17.01.2018. 11. Braun J, Baraliakos X, Deodhar AA, Poddubnyy D, Emery P, Dalicha EM, Talloczy Z, Porter B. Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl10).<http://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/>. Last accessed on 17.01.2018.

При поддержке
ООО «Новартис Фарма»

000 «Новартис Фарма»
Москва, Ленинградский пр-т, д. 70, тел.: +7 495 967 12 79
789558/GenMed/pptx/04.23/1

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-7

Оптимизация восстановления костной ткани у больных ревматоидным артритом и остеопорозом, осложненным переломами

И.С. Дыдыкина¹, П.С. Коваленко¹, Д.М. Кудинский¹, А.А. Коваленко², М.Э. Иванова²¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

В статье дано краткое описание строения и этапов ремоделирования костной ткани, а также его нарушения и коррекции. Одним из нарушений ремоделирования является остеопороз (ОП) — заболевание, при котором резорбция кости преобладает над ее образованием. ОП рассматривается как системное заболевание скелета, для которого характерно уменьшение массы и плотности костной ткани, нарушение микроархитектоники кости, что сопровождается снижением ее прочности и повышением риска переломов. Представлено описание клинического наблюдения пациентки, страдающей ревматоидным артритом (РА) и ОП, осложненным низкотравматическими переломами. Подчеркивается, что ОП — многофакторное и одно из самых распространенных заболеваний костной ткани, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. ОП при РА является иммуноопосредованной вторичной остеопатией, рассматривается в структуре как коморбидности, так и осложнений основного заболевания. Установлено, что минеральная плотность кости (МПК) и частота переломов у пациентов с РА выше, чем в популяции, а переломы происходят на фоне остеопении или нормальных значений МПК. Тщательный анализ факторов риска ОП и переломов необходим при планировании терапии больных РА. Стратегия «лечения до достижения цели» предполагает не только достижение ремиссии РА или снижение активности заболевания, но и предупреждение осложнений, которыми являются ОП и переломы. Для фармакологической коррекции нарушения метаболизма костной ткани больных РА и ОП, осложненного переломами, необходим не только контроль активности РА, но и назначение средств базисной терапии ОП (оссеин-гидроксиапатитного комплекса и альфакальцидола), патогенетических препаратов, уменьшающих резорбцию костной ткани. Кроме того, необходим арсенал средств для уменьшения боли, комплекс восстановительного лечения и реабилитационных мероприятий. При ведении пациентов с ОП и переломами необходим мультидисциплинарный подход с участием врачей разных специальностей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: строение костной ткани, резорбция, ревматоидный артрит, остеопороз, переломы, фармакологическая коррекция нарушений костного метаболизма, оссеин-гидроксиапатитный комплекс.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Кудинский Д.М., Коваленко А.А., Иванова М.Э. Оптимизация восстановления костной ткани у больных ревматоидным артритом и остеопорозом, осложненным переломами. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2024;8(2):94–101. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-7.

Optimizing bone repair in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis complicated by fractures

I.S. Dydykina¹, P.S. Kovalenko¹, D.M. Kudinskiy¹, A.A. Kovalenko², M.E. Ivanova²¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article provides a brief summary of bone remodeling, including its stages, disorders, and correction. Osteoporosis (OP) is a systemic skeletal disease in which bone resorption predominates over bone formation. OP is characterized by a decrease in bone mass and density, as well as a disturbance of bone microarchitecture. This leads to a decrease in bone strength and an increased risk of fractures. This paper describes a case of a woman with rheumatoid arthritis (RA) and OP complicated by low-trauma fractures. The authors emphasize that OP is a multifactorial disease and one of the most common bone diseases, particularly among the elderly. OP in RA is an immune-mediated secondary osteopathy and is considered both a comorbidity and complication of the underlying disease. Patients with RA have a higher bone mineral density (BMD) and a higher rate of fractures than the general population. Fractures can occur in individuals with osteopenia or normal BMD values. Therefore, it is important to carefully analyze the risk factors for OP and fractures when planning RA therapy. The 'treat to target' strategy aims to achieve RA remission or reduce disease activity while also preventing complications, such as osteoporotic fractures. To manage bone metabolism disorders in patients with RA who also have osteoporosis and fractures, it is necessary to control RA activity and prescribe basic therapy for osteoporosis, such as ossein-hydroxyapatite complex and alfacalcidol, as well as pathogenic drugs that prevent bone resorption. Additionally, patients with osteoporosis and fractures require pain-reducing measures, restorative treatment, and rehabilitation. Effective management requires a multidisciplinary approach involving physicians from various specialties.

KEYWORDS: bone tissue structure, resorption, rheumatoid arthritis, osteoporosis, fractures, pharmacotherapy of bone metabolism disorders, osein-hydroxyapatite complex.

FOR CITATION: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kudinskiy D.M., Kovalenko A.A., Ivanova M.E. Optimizing bone repair in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis complicated by fractures. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(2):94–101 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-7.

ВВЕДЕНИЕ

Как самостоятельное заболевание остеопороз (ОП) был описан в 1984 г. В. Олбрайтом, однако интерес к проблеме ОП с учетом его медицинской, научной, социальной и экономической значимости возник на рубеже XXI в. Заболевание стало активно изучаться с 1994 г. благодаря внедрению в диагностику ОП рентгеновской денситометрии, с помощью которой стало возможно количественное определение минеральной плотности кости (МПК). Междисциплинарный подход позволил уточнить факторы риска ОП и его осложнений (низкоэнергетических переломов), патогенез заболевания. Разработка и внедрение инструмента FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) для оценки индивидуального 10-летнего риска переломов позволили определять стратегию ведения пациентов и принимать решения о необходимости назначения лечебных или профилактических мероприятий [1].

Остеопороз включен в группу метаболических остеопатий, рассматривается как системное заболевание скелета, для которого характерно уменьшение массы и плотности костной ткани, нарушение микроархитектоники кости, что сопровождается снижением ее прочности и повышением риска переломов [2]. Это одно из самых распространенных заболеваний костной ткани, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. На популяционной выборке жителей одного из районов Москвы в возрасте 50 лет и старше ОП был выявлен у 34% женщин и 27% мужчин, а у 43% женщин и 44% мужчин была зарегистрирована остеопения (снижение МПК), которая при наличии факторов риска может стать причиной переломов. Благодаря высокому качеству проведенного исследования эти эпидемиологические результаты были экстраполированы на всю популяцию жителей России [3]. По данным аудита состояния проблемы ОП в России в 2010 г. установлено, что у 14 млн человек (10% населения) может быть диагностирован ОП, а у 20 млн — остеопения. Из этого следует, что как минимум 34 млн жителей России имеют высокий риск низкоэнергетических переломов [4]. Каждую минуту в России происходит 7 переломов позвонков, а каждые 5 минут — перелом проксимального отдела бедренной кости (ППОБ) [4]. С 2010 по 2035 г. ожидается увеличение количества переломов основных локализаций на 24%, а ППОБ — на 41% [1]. Именно переломы и их последствия представляют угрозу жизни и благополучию пациентов. ОП занимает пятое место среди причин летальности у лиц старше 45 лет, уступая инфаркту миокарда и онкологическим заболеваниям (рак легкого, рак предстательной и рак молочной железы) [5].

Костная ткань и остеопороз

Изучение строения и метаболизма костной ткани стало возможным благодаря внедрению электронной микроскопии, рентгеновской денситометрии и других современных методов визуализации, а также остеоиммунологических, генетических и других методов исследования.

Костная ткань — разновидность соединительной ткани, участвует в формировании скелета, защите внутренних органов, депонировании и поддержании баланса минеральных веществ в организме. Костная ткань состоит из клеток (остеокластов (ОК), остеобластов (ОБ), остеоцитов (ОЦ)), межклеточного неминерализованного органического матрикса (остеоида) и основного минерализованного межклеточного вещества [6]. ОБ участвуют в костеобразовании: производстве компонентов костного матрикса (коллагена I типа), отложении кристаллов фосфата (гидроксиапатита) кальция, секретируют костных белков, необходимых для минерализации кости, таких как интегринсвязывающий сиалопротеин, фосфопротеин I и костный белок, содержащий γ -карбоксиглутаминовую кислоту, и др. [7]. ОК отвечают за резорбцию кости: синтезируют протеолитические ферменты (катепсины К, D, В, кислую фосфатазу, эстеразу, гликозидазу и др.) и образуют полости в кальцинированном матриксе. ОК формируются из мононуклеарных клеток линии макрофагов под воздействием моноцитарного/макрофагального колоние-стимулирующего фактора, активатора рецептора лиганда ядерного фактора κ B, RANKL и др. [8]. ОЦ являются первичными механосенсорными клетками и играют ключевую роль в инициации ремоделирования, в поддержании баланса костного матрикса, регулируют баланс кальция и фосфора в организме [9]. Межклеточный матрикс костной ткани представлен преимущественно волокнами коллагена I типа (90%) и другими белками, содержащими γ -карбоксиглутамат, N-связанные гликопротеины, протеогликаны, гликопротеины и малые интегринсвязывающие лиганды [10].

Процесс замены «старой» («утомленной») или поврежденной ОК костной ткани с формированием новой костной ткани при непосредственном участии ОБ называется ремоделированием кости и состоит из четырех последовательных этапов [8, 11]:

- ♦ иницирование ремоделирования в определенном участке костной ткани;
- ♦ резорбция костной ткани и активация мезенхимальных стволовых клеток;
- ♦ дифференцировка ОБ и формирование остеоида;
- ♦ минерализация остеоида и завершение ремоделирования.

Причиной возникновения ОП является преобладание резорбции кости над ее образованием. Однако нарушение ремоделирования возможно на любом из четырех этапов, вследствие этого возникают другие метаболические заболевания костей (нарушение концентрации метаболитов кальция, фосфатов или витамина D), которые, как правило, генетически детерминированы. Для наследственных заболеваний характерны дефекты синтеза коллагена с нарушением минерализации скелета и микроархитектоники кости, снижением МПК и развитием ОП [12, 13]. Клиническими проявлениями наследственных заболеваний костной ткани являются деформации костей, а также многочисленные переломы, возникающие спонтанно или при незначитель-

ной нагрузке. При тяжелом течении болезни истончается кортикальная кость, возможен гиперостеоцитоз, дезорганизация пластин роста, гиперпластическое расширение надкостницы, высокая экспрессия остеобластных маркеров, сниженная экспрессия коллагена I типа, небольшой объем трабекулярной кости, избыточная минерализация костного матрикса в незрелой кости и т. д. [14, 15]. Дифференциальный подход позволяет установить точный диагноз и повысить шансы на успешное лечение, профилактику прогрессирования заболеваний костной ткани и развития осложнений.

Как правило, когда за помощью обращаются пациенты с первичным ОП (постменопаузальным, сенильным, ювенильным или идиопатическим), диагноз не вызывает затруднений и устанавливается в соответствии с критериями, изложенными в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ОП [16]. Вторичный ОП развивается у пациентов с эндокринными нарушениями, системными заболеваниями соединительной ткани, хроническими заболеваниями легких, желудочно-кишечного тракта, онкологическими заболеваниями, а также на фоне приема лекарственных препаратов, прежде всего глюкокортикоидов (ГК). Подход к диагностике вторичного ОП такой же, как и к диагностике первичного ОП [16]. Распространенность первичного ОП в популяции выше, чем вторичного, риск возникновения переломов при вторичном ОП выше, чем при первичном ОП, при этом переломы, в том числе ППОБ, могут возникать на фоне остеопении или нормальных значений МПК [17–19].

ОСТЕОПОРОЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее часто встречающихся хронических аутоиммунных системных заболеваний соединительной ткани. Для РА характерно развитие эрозивного полиартрита, системного поражения внутренних органов, локальная и генерализованная потеря костной массы с деструкцией, деформацией и снижением функции суставов, возникновением ОП и переломов [20]. ОП и переломы при РА рассматривают как в структуре коморбидных заболеваний, так и в структуре наиболее частых и серьезных осложнений РА, определяющих неблагоприятное течение и прогноз РА, снижающих качество жизни и являющихся одной из причин смерти пациентов [17–22]. Возраст пациентов и длительное применение ГК являются независимыми факторами развития ОП и переломов при РА [18, 19, 23, 24]. Частота назначения ГК при РА колеблется от 30 до 60% в зависимости от длительности и активности заболевания, возраста больных. Пожилым пациентам ГК назначают чаще, чем молодым, это негативно влияет на состояние костной ткани, увеличивает риск ОП и переломов [24, 26].

Остеопороз при РА является иммуноопосредованной вторичной остеопатией. Особое внимание в патогенезе ОП при РА уделяют хроническому воспалению, активации Т-лимфоцитов, избыточной продукции провоспалительных медиаторов, гиперэкспрессии RANKL в различных клетках, снижению продукции остеопротегерина, что сопровождается активированием остеокластогенеза, патологической резорбцией кости, формированием костных эрозий и развитием ОП [27]. При оценке рентгенологического прогрессирования РА обсуждается негативная роль антител к циклическому цитруллинированному пептиду

(АЦЦП) и ревматоидного фактора (РФ) [28], а также активность и длительность РА, возраст на момент начала заболевания, прием ГК и др. По данным G. Haugeberg et al. [29], частота ОП у больных РА в 2 раза выше, чем в популяции.

Представляем собственное клиническое наблюдение ОП у пациентки с РА (разрешение пациентки на публикацию данных в обезличенном виде получено).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С. 1960 г. р. (63 года), постоянно проживающая в Москве, впервые обратилась в консультативно-диагностический центр ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в апреле 2023 г. с жалобами на интенсивную боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, костях таза и тазобедренных суставах как в покое, так и при движении; на боль и припухлость в лучезапястных суставах, мелких суставах кистей; на скованность по утрам в течение 60 мин и более; на ограничение движений в суставах и позвоночнике из-за боли.

При сборе *анамнеза* пациентка сообщила, что страдает РА (M05.8 по МКБ-10) с 56 лет. Диагноз был установлен в 2016 г. ревматологом по месту жительства спустя 4 мес. после появления стойкого симметричного полиартрита суставов кистей и лучезапястных суставов, скованности в суставах более 60 мин, позитивного РФ и АЦЦП, высоких показателей скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (40 мм/ч) и С-реактивного белка (СРБ) (31 мг/л) в сыворотке крови. Назначен метотрексат 10 мг подкожно 1 р/нед. и фолиевая кислота 5 мг/нед. с рекомендацией приема препарата через 24 ч после инъекции метотрексата. Назначен преднизолон 10 мг/сут в связи с высокой активностью РА и неэффективностью НПВП, которые пациентка самостоятельно постоянно принимала из-за боли в суставах (диклофенак 150 мг/сут, или нимесулид 200 мг/сут, или мелоксикам 15 мг/сут, или эторикоксиб 90 мг/сут) совместно с анальгетиками (ацетаминофен 2 г/сут). Со слов больной, положительный клинический эффект терапии отметила через 7–10 дней, а через 3 мес. показатели СОЭ и СРБ значительно снизились (достоверные данные отсутствуют). Лечение было продолжено под наблюдением терапевта (административные причины). В связи с улучшением самочувствия в 2017–2018 гг. на прием приходила не чаще 1 раза в 6–9 мес. за направлением на анализы, а в период с 2019 по 2022 г. от посещения поликлиники воздерживалась в связи с эпидемией COVID-19. В течение всего периода терапия метотрексатом 10 мг/нед. подкожно продолжалась. Прием ГК продолжала, доза преднизолона была снижена до 5 мг/сут.

Из *анамнеза жизни* известно, что росла и развивалась без особенностей. Образование среднее специальное. Работала поваром в детском саду. В разводе. Социально-бытовые условия проживания хорошие. Имеет взрослых сыновей, внука. После установления диагноза РА не работает. Вредные привычки отрицает. Хирургическая менопауза в 43 года (экстирпация матки с придатками в связи с кровотечениями на фоне миомы больших размеров). Признаки климатического синдрома (приливы жара, гиперемия кожи и др.) отсутствуют. Заместительную гормональную терапию не получала.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (терапия адекватная), хронический панкреатит (соблюдает диету, при погрешности диеты принимает фермент-

ные препараты), катаракта (диагноз установлен в сентябре 2022 г.). В связи с калькулезным холециститом и частыми обострениями заболевания в возрасте 54 лет проведена холецистэктомия. Инфаркт миокарда, инсульт, другие тромбоземболические события, переливание крови отрицает. Дважды переносила COVID-19 (диагноз подтвержден), лечилась амбулаторно в связи с легким течением заболевания. Не вакцинирована.

28 декабря 2022 г. поскользнулась и упала на спину возле дома, в котором живет. Соседи помогли подняться и встать на ноги. Самостоятельно прошла три этажа по лестнице до квартиры (дом без лифта). В течение 18 дней соблюдала преимущественно постельный режим из-за сильной боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, самообслуживание было резко ограничено. Принимала НПВП и анальгетики с относительным эффектом. 15 января 2023 г. при вызове врача на дом получила направления на анализы крови, рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп, рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника (рис. 1) и костей таза (рис. 2). Рекомендовано ношение груднопоясничного бандажа или корсета.

После получения результатов обследования пациентка обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с вышеописанными жалобами.

При осмотре: общее состояние относительно удовлетворительное. Положение вынужденное из-за боли в спине. Пациентка правильного телосложения, повышенного питания. Рост 163 см, масса тела 91 кг, индекс массы тела (ИМТ) 34 кг/м², соответствует ожирению 1-й степени. Кожные покровы и видимые слизистые не изменены, не гиперемированы. Лимфатические узлы не увеличены. Мышечный тонус и сила сохранены. При пальпации паравертебральных точек отмечается болезненность и напряжение мышц, преимущественно в грудном отделе позвоночника, подвижность позвоночника ограничена из-за боли. Отдельные проксимальные межфаланговые и пястно-фаланговые суставы припухшие, при пальпации болезненные. Лучезапястные суставы не изменены, пальпация умеренно болезненная. Область плечевых суставов не изменена, пальпация безболезненна, движения ограничены из-за усиления боли в спине при отведении рук в стороны и кзади, при подъеме вверх. Пальпация коленных суставов безболезненная, функция сохранена. Контуры суставов сглажены. Область тазобедренных суставов не изменена. Пассивные и активные движения в суставах резко ограничены из-за боли в пояснично-крестцовой области. Суставы стоп не изменены, артритов нет. Признаки продольно-поперечного плоскостопия. Количество воспаленных суставов (КВС) — 4, количество болезненных суставов (КБС) — 7. Общая оценка боли в суставах (по мнению пациентки) составила 5 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), боль в спине 7 баллов по ВАШ. Оценка состояния здоровья (по мнению пациентки) соответствует 7 баллам по ВАШ. DAS28 составляет 5,08 балла (средняя степень активности РА). В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 60 в 1 мин. АД 130/75 мм рт. ст. Живот мягкий, симметричный, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Область проекции почек не изменена, безболезненная. Пальпация щитовидной железы безболезненная, ее размер не увеличен.

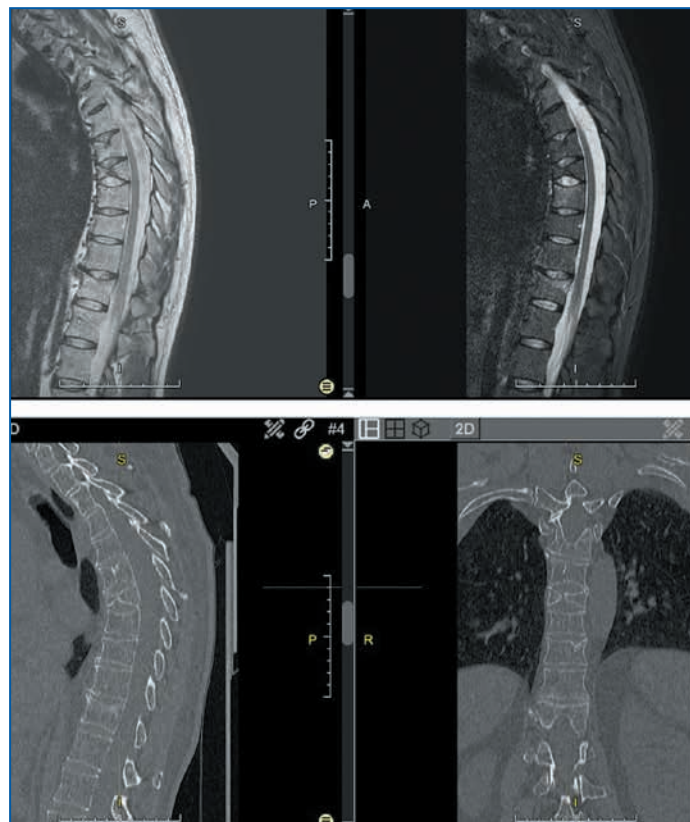


Рис. 1. Магнитно-резонансные и компьютерные томограммы грудного отдела позвоночника пациентки С., 63 года (февраль 2023 г.).

На представленных магнитно-резонансных (вверху) и компьютерных (внизу) томограммах грудного отдела позвоночника визуализируются множественные компрессионные переломы в различных стадиях инволюции: отмечаются пролабирование верхней замыкательной пластины тела Th10-позвонка с сопутствующим субхондральным остеосклерозом на компьютерных томограммах и с усилением интенсивности сигнала в T2 STIR импульсной последовательности по данным МРТ (соответствует I степени по Genant), а также значительное снижение средней высоты тел позвонков Th5, Th6 вплоть до развития фрагментации тела Th6-позвонка (III степени по Genant), определяемой во фронтальной плоскости, ведущее к фактическому формированию изменений по типу «взрывного перелома». Диффузное усиление интенсивности МР-сигнала в теле Th7-позвонка в режиме T2 STIR должно быть трактовано как формирующийся острый микротрабекулярный перелом

Fig. 1. Magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) images of the thoracic spine taken in February 2023.

MR images (top) and CT images (bottom) of the thoracic spine reveal multiple compression fractures in various stages of healing. The Th10 upper endplate has prolapsed, with associated subchondral osteosclerosis visible on the CT images. The T2 STIR pulse sequence shows signal intensity enhancement corresponding to Genant grade 1 on the MRI images. The Th5 and Th6 bodies experience a notable decrease in average height until the Th6 body fractures (Genant grade 3) in the frontal plane, resulting in burst fracture-like changes. Diffuse enhancement of MR signal intensity observed in the Th7 body (T2 STIR) should be interpreted as an acute evolving micro-trabecular fracture

В общем анализе крови СОЭ 19 мм/ч, гемоглобин 131 г/л, количество эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в пределах нормы, лейкоцитарная формула не изменена. В анализе мочи изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови изучаемые показатели (трансаминазы, креатинин, мочевины, мочевая кислота, глюкоза, холестерин, кальций) соответствуют референтным значениям. СРБ 9 мг/л, РФ 42 МЕ/мл, АЦЦП 34 ед/мл, 25(OH)D 38 нг/мл, гормоны щитовидной железы в пределах нормы. При рент-

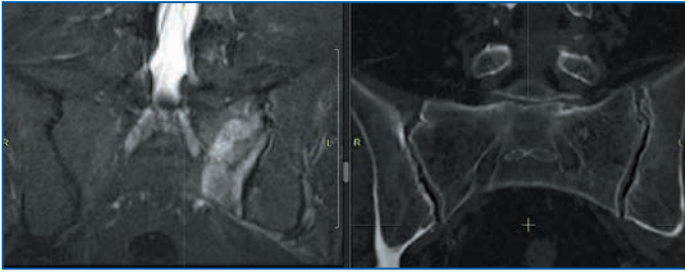


Рис. 2. Магнитно-резонансная и компьютерная томограммы крестца и подвздошных костей пациентки С., 63 года (февраль 2023 г.).

Справа — магнитно-резонансная томограмма, слева — компьютерная томограмма крестца и подвздошных костей. На фоне обширной зоны остейта левой боковой массы крестца в виде выраженной гиперинтенсивности МР-сигнала в T2 STIR последовательности визуализируется гипоинтенсивная полосовидная зона измененного МР-сигнала и участок разрежения трабекулярной структуры с регионарным повышением рентген-прозрачности костной ткани согласно компьютерной томограмме. Суставные поверхности подвздошных костей имеют несколько неровные контуры, особенно на уровне связочных порций обоих сакроилиальных сочленений, а в проекции суставных щелей, согласно компьютерной томограмме, присутствует «вакуум-феномен». Однако стрессорный перелом левой боковой массы крестца от сакроилиита отличает отсутствие сигнальных изменений в смежных отделах левой подвздошной кости и в контралатеральном суставе, отсутствие симптома сужения суставных щелей

Fig. 2. Magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) images of the sacrum and iliac bones taken in February 2023.

The right side displays the MR images, while the left side shows the CT images of the sacrum and iliac bones on the left. A hypointense band-like zone of abnormal MR signal and an area of rarefaction of the trabecular structure with a regional increase in the X-ray transparency of bone tissue (CT) are observed secondary to the extensive osteitis zone of the left lateral mass of the sacrum, which is characterized by significant hyperintensity of T2 STIR MR signal. The iliac bone articular surfaces exhibit somewhat irregular contours, particularly at the level of the ligamentous portions of both sacroiliac articulations. The CT scan reveals the presence of vacuum phenomenon in the joint spaces. To distinguish a stress fracture of the left lateral mass of the sacrum from sacroiliitis, it is important to note the absence of signal changes in the adjacent left iliac bone and in the contralateral joint, as well as the lack of joint space narrowing

генографии кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции выявлены изменения, соответствующие III стадии РА по Штейнброкеру. FRAX: абсолютный 10-летний риск переломов основных локализаций составляет 28, шейки бедра — 5,0.

По результатам комплексного обследования и оценки состояния пациентки было сделано следующее заключение: РА, полиартрит, позитивный по РФ и АЦЦП, развернутая стадия, эрозивный (Rg III стадия), активность умеренная (DAS28=5,08), функциональная недостаточность 3-й степени. ОП смешанного генеза (на фоне ранней хирургической менопаузы и длительного приема ГК), осложненный низкотравматическими переломами позвонков и костей таза с выраженным болевым синдромом, с высоким абсолютным 10-летним риском переломов основных локализаций и шейки бедра.

С учетом хорошей переносимости и недостаточной эффективности подкожных инъекций метотрексата в дозе 10 мг/нед. рекомендовано увеличить дозу препарата до 15 мг/нед. в сочетании с фолиевой кислотой 5 мг/нед., прием которой осуществлять через 24 ч после инъекции метотрексата. Рекомендовано уменьшить дозу преднизолона до 2,5 мг/сут, при возможности — отменить препарат. В связи с болью в спине присоединить флупиртин 100 мг

(по 1–2 капсулы) 3 р/сут, пластырь диклофенака или лидокаина (можно чередовать) на область болезненности. В качестве базисной терапии ОП рекомендован оссеин-гидроксиапатитный комплекс (Остеогенон) по 2–4 таблетки 2 р/сут и альфакальцидол 0,5 мгк/сут. Рекомендовано применение бисфосфонатов (БФ): внутривенные инфузии раствора золедроновой кислоты 5 мг 1 раз в год.

Пациентке даны разъяснения по поводу возможности возникновения неблагоприятных реакций, в том числе «острофазовых» на фоне инфузий БФ, указано на необходимость контроля общего анализа крови и биохимических маркеров (трансаминаз и креатинина) в связи с увеличением дозы метотрексата, а также поддержания достаточного уровня витамина D и кальция в сыворотке крови. Даны рекомендации по немедикаментозному лечению: ношение корсета при длительных прогулках и домашней работе, создание безопасного пространства, необходимость оперативного лечения катаракты, использование трости при ходьбе для предупреждения падений, соблюдение сбалансированной диеты с повышенным содержанием кальция в рационе, контроль ИМТ. Рекомендовано восстановительное лечение с инструктором или в условиях санатория.

Повторные визиты состоялись в июне и ноябре 2023 г. На фоне титрования дозы метотрексата до 20 мг/нед. в ноябре 2023 г. удалось добиться нормализации СОЭ (14 мм/ч), СРБ (6 мг/л), снизить ЧВС=1 и ЧВС=3, при этом оценка самочувствия пациенткой по ВАШ составляла 41 мм, соответственно DAS28=3,67 (средняя степень активности). Удалось отменить преднизолон, перейти на прием НПВП и флупиртина по потребности. Значительно уменьшилась боль в грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника (ВАШ боли в спине 42 мм). Уменьшение боли связывает с приемом флупиртина, локальных анальгетических и противовоспалительных пластырей, инфузией золедроновой кислоты и базисной терапией ОП Остеогеноном по 1–2 таблетке 2 р/сут и альфакальцидолом 0,5 мгк/сут. В сентябре 2023 г. проведено комплексное реабилитационное лечение в условиях санатория.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении продемонстрирована многофакторность развития ОП, осложненного переломами у пациентки в возрасте 63 лет. Обращают на себя внимание следующие факторы:

- ♦ ранняя хирургическая менопауза (в 43 года) без проведения заместительной гормональной терапии или назначения профилактики ОП;
- ♦ установление диагноза РА (в 56 лет), наличие «окна возможностей» при ранней диагностике заболевания, но отсутствие коррекции терапии в соответствии со стратегией «лечение до достижения цели» (Treat-to-target), что не позволило достичь ремиссии РА;
- ♦ диагноз РА ассоциируется с ОП, поэтому при установлении РА необходимы назначения по профилактике ОП и переломов;
- ♦ назначение ГК в качестве bridge-терапии при РА предполагает их отмену на фоне эффективной терапии базисными противовоспалительными препаратами, а при длительном применении ГК рекомендуется назначение средств профилактики ОП;

♦ осложнением терапии ГК является не только ОП, но и катаракта, которая нарушает остроту зрения и ориентацию в пространстве, является фактором риска падений и переломов.

Несмотря на все вышеперечисленное, денситометрия пациентке не проводилась, рекомендации по профилактике ОП в соответствии с клиническими рекомендациями не были даны [16, 20, 27]. Следует отметить, что проведение рентгеновской денситометрии пациентам старше 50 лет после перелома на фоне ОП необязательно [30].

В настоящее время требуется не только контроль активности РА, но и назначение лечения ОП для нормализации нарушенного метаболизма костной ткани. Целью лечения ОП является снижение риска переломов, в том числе повторных, вероятность последних велика, судя по результатам FRAX. В качестве патогенетических препаратов используют средства для снижения резорбции, прежде всего БФ и деносумаб, или средства, стимулирующие костеобразование, такие как паратиреоидный гормон и активные метаболиты витамина D [16]. БФ имеют структурное сходство с гидроксиапатитом кости, устойчивы к химическому и ферментативному гидролизу в организме, в связи с чем возможно увеличение интервалов между повторными введениями препаратов. БФ рассматриваются в качестве первой линии лечения ОП, это наиболее часто назначаемые и хорошо изученные препараты [16].

В клинических рекомендациях МЗ РФ «Патологические переломы, осложняющие остеопороз» подчеркивается необходимость назначения в первый год после перелома в качестве базисной терапии препаратов кальция карбоната в сочетании с холекальциферолом, или альфакальцидолом 0,5–1,0 мкг/сут, или комплексного препарата Остеогенон¹. По мнению ряда авторов, Остеогенон необходим для фармакологической коррекции нарушенного метаболизма костной ткани, консолидации в срок (типичный для данной локализации у лиц без ОП), профилактики формирования ложных суставов, асептической нестабильности металлоконструкций и повторных переломов. Остеогенон рассматривается в качестве альтернативы карбонату кальция, преимуществом препарата является то, что в его составе кальций представлен в виде гидроксиапатита (кальций 178 мг и фосфор 82 мг). Всасывание не сопровождается скачкообразным подъемом содержания ионизированного кальция в сыворотке крови и не приводит к его отложению в сосудах. Кроме того, в составе препарата Остеогенон присутствует оссеин, представленный неколлагеновыми пептидами и белком: TGF- β (трансформирующий ростовой фактор β), IGF-I (инсулиноподобный фактор роста I), IGF-II (инсулиноподобный фактор роста II), остеокальцином и коллагеном I типа. В сравнительных исследованиях изучено влияние Остеогенона и карбоната кальция на сохранение МПК и на формирование костной мозоли (в эксперименте) [30–32]. Отмечена эффективность использования Остеогенона по сравнению с карбонатом кальция у женщин с сенильным ОП, для нормализации срока сращения переломов трубчатых костей у пациентов с переломами на фоне ОП или остеопении и у пациентов, имеющих нарушения метаболизма костной ткани (замедленная консолидация после хирургического лечения псевдоартроз, осложненных регионарным ОП). Срок сращения

при псевдоартрозе бедренной кости сокращался в среднем на 34,3% по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$)¹.

Таким образом, фармакологическая коррекция нарушения метаболизма костной ткани у больных РА и ОП, осложненным переломами, имеет свои особенности, а именно необходим контроль активности основного заболевания, назначение средств базисной терапии (оссеин-гидроксиапатитного комплекса и альфакальцидола), патогенетических препаратов, уменьшающих резорбцию костной ткани. Кроме того, необходим арсенал средств для уменьшения боли, проведение восстановительного лечения и реабилитационных мероприятий с инструктором.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз, осложненный переломами, является серьезной социальной, медицинской и экономической проблемой, для решения которой необходим мультидисциплинарный подход с участием врачей разных специальностей. ОП — многофакторное заболевание, поэтому при определении стратегии ведения пациентов с хроническими заболеваниями, ассоциированными с ОП, например с РА, следует внимательно оценивать и анализировать факторы, которые могут негативно повлиять на remodelирование костной ткани. Стратегия «лечения до достижения цели» предполагает не только достижение ремиссии РА или снижение активности заболевания, но и предупреждение осложнений, которыми являются ОП и переломы. ▲

Литература / References

- Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2012;7:67–73. DOI: 10.1007/s11657-012-0082-3.
- Kanis J.A., Melton L.J. 3rd, Christiansen C. et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137–1141. DOI: 10.1002/jbmr.5650090802.
- Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003:10–53.
- Mikhaylov Ye.Ye., Benevolenskaya L.I. Epidemiology of osteoporosis and fractures. Guide to Osteoporosis. М.: BINOM. Laboratoriya znaniy. 2003:10–53 (in Russ.).
- Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации. *Профилактическая медицина.* 2011;14(2):7–10.
- Lesniak O.M. Osteoporosis audit in the Russian Federation. *Russian journal of preventive medicine and public health.* 2011;14(2):7–10 (in Russ.).
- Hernlund E., Svedbom A., Ivergård M. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8(1):136. DOI: 10.1007/s11657-013-0136-1.
- Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Наумов А.В. От знаний о структуре костной ткани к выбору средств влияния на нее. *PMЖ.* 2015;7:388.
- Dydykina I.S., Dydykina P.S., Naumov A.V. From knowledge about the structure of bone tissue to the choice of means of influencing it. *RMJ.* 2015;7:388 (in Russ.).
- Gong Y., Yang J., Li X. et al. A systematic dissection of human primary osteoblasts in vivo at single-cell resolution. *Aging (Albany NY).* 2021;13(16):20629–20650. DOI: 10.18632/aging.203452.
- Feng X., McDonald J.M. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:121–145. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130203.
- Florencio-Silva R., Sasso G.R., Sasso-Cerri E. et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int.* 2015;2015:421746. DOI: 10.1155/2015/421746.

¹ Клинические рекомендации. Патологические переломы, осложняющие остеопороз. 2022. (Электронный ресурс.) URL: http://disuria.ru/_id/12/1209_kr22M80MZ.pdf?ysclid=lv2kp6ihhw225406664 (дата обращения: 12.03.2024).

10. Lin X., Patil S., Gao Y.G., Qian A. The Bone Extracellular Matrix in Bone Formation and Regeneration. *Front Pharmacol.* 2020;11:757. DOI: 10.3389/fphar.2020.00757.
11. Nandiraju D., Ahmed I. Human skeletal physiology and factors affecting its modeling and remodeling. *Fertil Steril.* 2019;112(5):775–781. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.005.
12. Hannan F.M., Newey P.J., Whyte M.P., Thakker R.V. Genetic approaches to metabolic bone diseases. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1147–1160. DOI: 10.1111/bcp.13803.
13. Костик М.М., Калашникова О.В., Галустян А.Н. и др. Диагностика и лечение несовершенного остеогенеза. *Лечение и профилактика.* 2011;1:65–69.
- Kostik M.M., Kalashnikova O.V., Galustyan A.N. et al. Diagnosis and treatment of osteogenesis imperfecta. *Lecheniye i profilaktika.* 2011;1:65–69 (in Russ.).
14. Игнатович О.Н., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. и др. Несовершенный остеогенез: особенности диагностики. *Педиатрическая фармакология.* 2018;15(3):224–232. DOI: 10.15690/pf.v15i3.1902.
- Ignatovich O.N., Namazova-Baranova L.S., Margieva T.V. et al. Osteogenesis Imperfecta: Diagnostic Feature. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2018;15(3):224–232 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v15i3.1902.
15. Reich A., Bae A.S., Barnes A.M. et al. Type V OI primary osteoblasts display increased mineralization despite decreased COL1A1 expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):E325–E332. DOI: 10.1210/jc.2014-3082.
16. Беляя Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии.* 2021;24(2):4–47. DOI: 10.14341/osteol2930.
- Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2021;24(2):4–47 (in Russ.). DOI: 10.14341/osteol2930.
17. Jin S., Hsieh E., Peng L. et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018;29(6):1263–1275. DOI: 10.1007/s00198-018-4473-1.
18. Торощова Н.В., Никитинская О.А., Насонов Е.Л. Остеопороз: вчера, сегодня, завтра. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(3):249–259. DOI: 10.47360/1995-4484-2023-249-259.
- Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Nasonov E.L. Osteoporosis: Yesterday, today, tomorrow. *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(3):249–259 (in Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2023-249-259.
19. Дыдыкина И.С., Кожевникова П.О. Изучение локальной и генерализованной потери костной ткани у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(3):328–332. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-328-332.
- Dydykina I.S., Kozhevnikova P.O. Study of local and generalized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(3):328–332 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2019-328-332.
20. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. *Rheumatology. Russian clinical guidelines.* Nasonov E.L., ed. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
21. Ranganath V.K., Maranian P., Elashoff D.A. et al. Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(10):1809–1817. DOI: 10.1093/rheumatology/ket224.
22. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(3):283–289. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-283-289.
- Panafidina T.A., Kondratyeva L.V., Gerasimova E.V. et al. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):283–289 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-283-289.
23. Подворотова М.М., Дыдыкина И.С., Таскина Е.А. и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):154–158. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-643.
- Podvorotova M.M., Dydykina I.S., Taskina E.A. et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program "Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment"). *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):154–158 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2013-643.
24. Wang Y., Zhao R., Gu Z. et al. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2020;31(8):1401–1409. DOI: 10.1007/s00198-020-05360-w.
25. Кожевникова П.О., Дыдыкина И.С., Лила А.М. Особенности течения ревматоидного артрита у пожилых людей. *Клиническая геронтология.* 2020;26(11–12):46–52. DOI: 10.26347/1607-2499202011-12046-052.
- Kozhevnikova P.O., Dydykina I.S., Lila A.M. Rheumatoid arthritis in the elderly: a literature review. *Clin. Gerontol.* 2020;26(11–12):46–52 (in Russ.). DOI: 10.26347/1607-2499202011-12046-052.
26. Innala L., Berglin E., Möller B. et al. Age at onset determines severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R94. DOI: 10.1186/ar4540.
27. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. *Rheumatology: National guidelines.* Nasonov E.L., Nasonova V.A., eds. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).
28. Katchamart W., Koolvisoot A., Aromdee E. et al. Associations of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibody with disease progression and treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2015;35(10):1693–1699. DOI: 10.1007/s00296-015-3271-8.
29. Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A. et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):522–530. DOI: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<522::AID-ANR7>3.0.CO;2-Y.
30. Fernández-Pareja A., Hernández-Blanco E., Pérez-Maceda J.M. et al. Prevention of osteoporosis: four-year follow-up of a cohort of postmenopausal women treated with an ossein-hydroxyapatite compound. *Clin Drug Investig.* 2007;27(4):227–232. DOI: 10.2165/00044011-200727040-00001.
31. Castelo-Branco C., Ciria-Recasens M., Cancelo-Hidalgo M.J. et al. Efficacy of ossein-hydroxyapatite complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis. *Menopause.* 2009;16(5):984–991. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181a1824e.
32. Annefeld M., Caviezel R., Schacht E., Schicketanz K.H. The influence of ossein-hydroxyapatite compound ("Ossopan") on the healing of a bone defect. *Curr Med Res Opin.* 1986;10(4):241–250. DOI: 10.1185/03007998609110445.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дыдыкина Ирина Степановна — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0002-2985-8831.

Коваленко Полина Сергеевна — к.м.н., научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0002-6076-4374.

Кудинский Данил Маркович — к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0003-1852-1798.

Коваленко Алексей Анатольевич — к.м.н., главный врач Университетской клинической больницы № 5 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-3333-0220.

Иванова Мария Эдуардовна — студентка ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Контактная информация: Дыдыкина Ирина Степановна, e-mail: dydykina_is@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Источник финансирования: настоящая публикация подготовлена в рамках фундаментальной темы 1021051503137-7 РК 122040400051-3 «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии».

Статья поступила 29.01.2024.

Поступила после рецензирования 21.02.2024.

Принята в печать 20.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina S. Dydykina — C. Sc. (Med.), leading researcher of the Laboratory of the Evolution of Rheumatoid Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2985-8831.

Polina S. Kovalenko — C. Sc. (Med.), researcher of the Laboratory of the Evolution of Rheumatoid Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6076-4374.

Danil M. Kudinskiy — C. Sc. (Med.), junior researcher of the Laboratory of Instrumental Diagnostics, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1852-1798.

Aleksey A. Kovalenko — C. Sc. (Med.), Head Doctor of the University Clinical Hospital No. 5, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3333-0220.

Maria E. Ivanova — student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

Contact information: Irina S. Dydykina, e-mail: dydykina_is@mail.ru.

There is no conflict of interest.

Financial Disclosure: this publication was prepared as part of the fundamental topic 1021051503137-7 RK 122040400051-3 "Development of a personalized treatment program for refractory rheumatoid arthritis based on the study of molecular genetic and molecular biological predictors. Creation and testing a registry of patients with rheumatoid arthritis resistant to baseline anti-inflammatory therapy".

Received 29.01.2024.

Revised 21.02.2024.

Accepted 20.03.2024.

ОСТЕОГЕНОН

ОССЕИН-ГИДРОКСИАПАТИТНЫЙ КОМПЛЕКС (ОГК)

ГИДРОКСИАПАТИТ

ОССЕИН



БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПРОСТО КАЛЬЦИЙ

СНИЖАЕТ

РЕЗОРБЦИЮ КОСТИ¹

СТИМУЛИРУЕТ

ФОРМИРОВАНИЕ КОСТИ²

ФОРМИРУЕТ

МИНЕРАЛЬНУЮ СТРУКТУРУ КОСТИ³

Торговое название: Остеогенон. Показания: 1) Остеопороз различной этиологии. 2) Для регуляции кальциево-фосфорного баланса во время беременности и в период грудного вскармливания. 3) В качестве дополнительной терапии при переломах костей.

Способ применения: внутрь, 1) по 2–4 табл. 2 раза в сутки; 2, 3): по 1–2 табл. в сутки. Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелая почечная недостаточность, гемодиализ, гиперкальциемия, гиперкальциурия, кальциевый нефролитиаз или кальцификация тканей, детский возраст. Меры предосторожности: не рекомендуется совместное применение с тиазидными диуретиками. Имеются особые указания. Перед назначением необходимо ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата. РУ: ЛП-№ (000639)-(PI-RU). 1-PFMC-OSTG-FEB-2024.

1. Kini, U. & Nandeesh, B. N. Chapter 2: Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism. 29–57 (Springer-Verlag, 2012). 2. Tripathi, T. et al. Osteocalcin and serum insulin-like growth factor-1 as biochemical skeletal maturity indicators. Prog Orthod 18, 30, (2017). 3. Castelo-Branco, C. & Davila Guardia, J. Use of ossein-hydroxyapatite complex in the prevention of bone loss: a review. Climacteric 18, 29–37, (2015).



Pierre Fabre

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119048, г. Москва, р-н Хамовники, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1, помещ. 2/1. Тел.: (495) 789-95-33, факс: (495) 789-95-34. www.pierre-fabre.com. Информация только для медицинских работников.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-8

Результаты лечения хронической боли в области плечевого пояса с применением препаратов на основе полинуклеотидов и коллагена

Г.И. Щербаков¹, С.Н. Ковтун², Т.Н. Поткина³¹ООО «ХК «Элигомед», Кемерово, Российская Федерация²ООО «Медицинская практика», Кемерово, Российская Федерация³ГАУЗ КГКП № 5, Кемерово, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность внутрисуставного и периартикулярного введения имплантата инъекционного в виде геля на основе полинуклеотидов и имплантатов коллагенсодержащих у пациентов с адгезивным капсулитом / импинджмент-синдромом / шейным спондилоартрозом (наличие унковертебрального артроза, спондилеза) с клиническими рефлекторными, рефлекторно-компрессионными проявлениями и изменениями в ортопедическом статусе.

Материал и методы: в проспективное многоцентровое продольное 6-месячное исследование было включено 100 пациентов (мужчин и женщин, средний возраст 45 лет). Пациенты были разделены на 4 группы по 25 человек в каждой группе в зависимости от диагноза. Используемая терапия (внутрисуставное и периартикулярное введение геля на основе полинуклеотидов и имплантатов коллагенсодержащих) определялась диагнозом и наличием воспалительных явлений в суставе. До и после лечения проводили оценку функционального состояния плеча и выраженности боли с помощью опросников, лабораторные и инструментальные исследования. Эффективность оценивали по снижению выраженности боли, улучшению функциональной активности плечевого сустава и изменению объема движений в плечевом суставе и шейном отделе позвоночника (ШОП). Безопасность терапии оценивали по наличию побочных эффектов препаратов.

Результаты исследования: после лечения большинство пациентов отмечали увеличение объема движений и уменьшение выраженности боли в ШОП и плечевом суставе, улучшение функциональности плечевого сустава. После лечения констатировали снижение уровня С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. Значительных побочных эффектов не выявили.

Заключение: периартикулярное и внутрисуставное введение имплантатов коллагенсодержащих и геля на основе полинуклеотидов при патологии плечевого пояса является эффективным и безопасным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плечевой пояс, шейный отдел позвоночника, плечевой сустав, хроническая боль, полинуклеотиды, коллаген, имплантат коллагенсодержащий, внутрисуставное введение, периартикулярное введение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Щербаков Г.И., Ковтун С.Н., Поткина Т.Н. Результаты лечения хронической боли в области плечевого пояса с применением препаратов на основе полинуклеотидов и коллагена. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(2):102–109. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-8.

Outcomes of treatment for chronic shoulder pain using drugs containing polynucleotides and collagen

G.I. Shcherbakov¹, S.N. Kovtun², T.N. Potkina³¹LLC "Eligomed", Kemerovo, Russian Federation²LLC "Medical Practice", Kemerovo, Russian Federation³Kemerovo City Clinical Polyclinics No. 5, Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the efficacy and safety of intra- and peri-articular administration of injectable gel implant containing polynucleotides and collagen implants in patients with adhesive capsulitis / impingement syndrome / cervical spondylosis (uncovertebral arthrosis, spondylosis) with clinical reflex and reflex compression signs and orthopedic conditions.

Patients and Methods: this prospective multicenter longitudinal 6-month study included 100 men and women (mean age 45 years). The patients were divided into 4 groups (25 patients in each group) based on the diagnosis. Treatment strategy (intra- and peri-articular administration of injectable gel implant containing polynucleotides and collagen implants) was determined by diagnosis and joint inflammation. Before and after treatment, the functional state of the shoulder and pain severity were assessed using questionnaires and laboratory and instrumental tests. Efficacy was assessed by pain relief, improvement in the functional activity of the shoulder joint, and changes in the range of movements in the shoulder joint and cervical spine. Treatment safety was assessed by the adverse effects.

Results: after treatment, most patients reported an increase in the range of movements in the cervical spine and shoulder joint, a decrease in pain severity in the cervical spine and shoulder joint, and improvement in the functionality of the shoulder joint. After treatment, a decrease in the CRP levels and ESR was observed. No severe adverse effects were detected.

Conclusion: intra- and peri-articular administration of gel implant containing poly-nucleotides and collagen implants for upper shoulder girdle disorders is effective and safe.

KEYWORDS: upper shoulder girdle, cervical spine, shoulder joint, chronic pain, polynucleotides, collagen, collagen implant, intraarticular injection, periarticular injection.

FOR CITATION: Shcherbakov G.I., Kovtun S.N., Potkina T.N. Outcomes of treatment for chronic shoulder pain using drugs containing polynucleotides and collagen. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(2):102–109 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-8.

ВВЕДЕНИЕ

Патология плечевого пояса является одной из распространенных и актуальных проблем, с которыми сталкиваются люди разных возрастных групп. Она может быть вызвана различными факторами, включая травмы, перегрузку мышц и связок, а также дегенеративные изменения в суставах [1].

Плечевой пояс — это сложная анатомическая структура, состоящая из нескольких суставов, связок, мышц и костей. Эти компоненты играют важную роль в поддержании стабильности и функциональности плечевого сустава. Если одна или несколько из этих структур повреждаются или ослабляются, возникает риск различных нарушений двигательных функций и болевых ощущений [2, 3].

Патологические изменения в плечевых суставах можно разделить на заболевания, поражающие костно-хрящевую структуру сустава, и заболевания, которые проявляются изменениями в связках и периартикулярных мягких тканях.

Патология плечевого пояса встречается с частотой 3–5% в общей популяции, повышаясь до 20% у больных сахарным диабетом, и является одним из самых частых заболеваний опорно-двигательного аппарата. В большинстве случаев патология плечевого пояса встречается у лиц в возрасте от 50 до 70 лет, при этом женщины болеют чаще мужчин (соотношение 3:1–5:1) [4, 5].

Заболевания плечевого пояса могут привести к значительным ограничениям в повседневной жизни пациента, сказываться на работоспособности, спортивных достижениях и общем благополучии человека [6].

Одной из основных причин патологии плечевого пояса являются травмы. Часто такие травмы возникают при падении на вытянутую руку или неудачном движении во время спортивных тренировок или физических нагрузок. Кроме травм, патология плечевого пояса может быть связана с такими заболеваниями, как артрит или остеоартрит [7].

Одним из самых распространенных симптомов патологии плечевого пояса является боль. Боль может быть как острая, возникающая после травмы или физической нагрузки, так и хроническая, постоянно присутствующая и усугубляющаяся при движении или нагрузке на сустав. Кроме боли, могут наблюдаться отечность и онемение в области плеча и руки.

Ограничение подвижности также является одним из основных симптомов патологии плечевого пояса. Пациенты могут испытывать сложности при поднятии руки или выполнении поворотных движений. Такие ограничения подвижности могут быть вызваны воспалением, мышечной слабостью или нарушениями в структуре суставов. Кроме того, пациенты с патологией плечевого пояса могут испытывать слабость мышц руки и плеча, что проявляется как затруднение при выполнении повседневных задач, таких как поднятие предметов или удержание чего-либо в руке. Слабость мышц также может привести к неустойчивости и потере контроля над движением руки [8].

Классификация патологии плечевого пояса основывается на различных факторах: причина возникновения (трав-

ма, дегенеративное состояние), механизм развития и тип поражения (бурсит, синовит).

Врач проводит беседу с пациентом, выясняет характер его жалоб и анализирует анамнез заболевания. Одним из основных методов диагностики является клинический осмотр, в ходе которого врач проводит пальпацию области плечевого пояса для выявления болезненных точек или изменений в структуре тканей.

Дополнительно используются лабораторные методы исследования, такие как общий анализ крови и мочи, определение С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора, мочевой кислоты. Они помогают выявить наличие воспалительных процессов или других нарушений организма, которые могут быть связаны с патологией плечевого пояса.

Однако наиболее информативными методами диагностики являются инструментальные исследования: рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), артроскопия. Они позволяют получить визуальное представление о состоянии плечевого пояса и выявить возможные изменения [9, 10].

Для дополнительной оценки функционального состояния пациента может быть назначена электромиография (ЭМГ). Это метод, который позволяет измерить электрическую активность мышц верхней конечности и выявить нарушения в их работе. ЭМГ может использоваться для подтверждения диагноза или определения степени поражения мышц [11, 12].

В зависимости от клинических проявлений и результатов предыдущих обследований может потребоваться дополнительное консультирование узких специалистов, например, невролога или ревматолога.

Лечение хронической боли в области плечевого пояса является сложным процессом, требующим сочетания консервативных методов, хирургического вмешательства и последующей реабилитации.

Консервативное лечение играет важную роль на первичных стадиях заболевания или при отсутствии серьезной структурной поврежденности. Немедикаментозная терапия является одним из основных компонентов консервативного лечения. Она может включать упражнения для укрепления мышц-стабилизаторов, различные методы мануального терапевтического воздействия (массаж, мануальная терапия и др.) и применение физиотерапевтических процедур, таких как ультразвуковая терапия, электростимуляция и лазеротерапия [13, 14].

Консервативное лечение обычно начинается с назначения противовоспалительных препаратов, таких как нестероидные противовоспалительные препараты или глюкокортикоиды. Препараты этих групп помогают уменьшить воспаление и боль в области плеча. Однако в случае серьезных повреждений или при отсутствии положительной динамики после достаточного периода консервативного лечения может потребоваться хирургическое вмешательство. Это может быть репарация (восстановление) поврежденных суставных структур, аугментация (усиление) мышц-стабилизаторов или реконструкция капсулы плеча. После опе-

рации следует провести реабилитацию для восстановления функциональности плеча и предотвращения возможного рецидива патологии. Реабилитация должна начинаться немедленно после операции и включать активные двигательные упражнения под контролем специалиста [15, 16].

Интерес к изучению патологии плечевого пояса также связан с возможностью разработки новых методов лечения.

Актуальность данной темы объясняется высокой распространенностью заболевания и его негативным влиянием на жизнь человека. Продолжение исследований в этой области поможет улучшить диагностику, выбор методов лечения и реабилитации, а также предотвратить возникновение осложнений у пациентов с данными проблемами.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность внутрисуставного и периартикулярного введения имплантата инъекционного в виде геля на основе полинуклеотидов и имплантатов коллагенсодержащих у пациентов с адгезивным капсулитом / импинджмент-синдромом / шейным спондилоартрозом (наличие унковертебрального артроза, спондилеза) с клиническими рефлекторными, рефлекторно-компрессионными проявлениями, изменениями в ортопедическом статусе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное многоцентровое продольное 6-месячное исследование было включено 100 пациентов (мужчин и женщин). Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), правилами Качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями законодательства РФ. Каждый пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет; длительность наличия симптомов >3 мес.; наличие рентгеновского снимка; отсутствие признаков разрыва вращательной манжеты на всю толщину при УЗИ/МРТ; наличие шейного спондилоартроза (унковертебральный артроз, спондилез шейного отдела позвоночника (ШОП)); для группы с клиническими проявлениями брахиалгии, плечелопаточным периартритом, адгезивным капсулитом (диагноз основан на консенсусном определении): а) первичный или вторичный адгезивный капсулит; б) потеря активного движения плеча >30% во всех направлениях; двусторонняя боль в плече или снижение подвижности, влияющие на повседневную жизнь; предшествующая операция на плече; неэффективность ранее проведенного консервативного лечения; факторы, которые повлияли на развитие заболевания: занятия спортом (волейбол, тренажерный зал), работа, связанная с интенсивными физическими нагрузками и поднятием тяжестей, офисная работа.

Критерии исключения: наличие секвестрированных грыж дисков ШОП и выраженных компрессионных проявлений; травмы ШОП, краниовертебральные генетические аномалии; системные заболевания.

Пациенты были разделены на 4 группы по 25 человек в зависимости от диагноза. Используемая терапия определялась диагнозом и наличием воспалительных явлений в суставе.

Группа 1. Диагноз: шейный спондилоартроз, унковертебральный артроз, спондилез с клиническими рефлекторными, рефлекторно-компрессионными проявлениями, изменениями в ортопедическом статусе без воспалительного процесса. Схема терапии: периартикулярное введение имплантата коллагенсодержащего паравертебрально в ШОП по 1–2 мл в триггерную точку (всего 10 мл) № 3 с интервалом 10 дней. Курс лечения — 30 дней (3-кратное локальное введение).

Группа 2. Диагноз: импинджмент-синдром без воспалительного процесса. Схема терапии: периартикулярное введение имплантата коллагенсодержащего однократно (надостная мышца, подостная мышца, субакромиальное введение, круглая связка плеча, проксимальная порция двуглавой мышцы плеча по 2 мл (всего 10 мл) № 3 с интервалом 10 дней. Курс лечения — 30 дней (3-кратное локальное введение).

Группа 3. Диагноз: импинджмент-синдром при наличии воспалительного процесса. Схема терапии: периартикулярное введение имплантата коллагенсодержащего однократно (надостная мышца, подостная мышца, субакромиальное введение, круглая связка плеча, проксимальная порция двуглавой мышцы плеча по 2 мл) + паравертебрально по 1–2 мл (всего 10 мл) № 3 с интервалом 10 дней. Курс лечения — 30 дней (3-кратное локальное введение). Также пациентам осуществлялось внутрисуставное введение имплантата инъекционного в виде геля на основе полинуклеотидов по 2 мл 3-кратно с интервалом 10 дней между введениями. Введение препаратов проводилось под контролем УЗИ.

Группа 4. Диагноз: адгезивный капсулит с явлениями синовита. Схема терапии: субакромиальное или внутрисуставное введение в плечевой сустав имплантата инъекционного в виде геля на основе полинуклеотидов 2 мл 3-кратно с интервалом 10 дней между введениями при использовании УЗ-навигации.

Выполнены следующие исследования: клиническое обследование с оценкой болевого синдрома, измерение объема движений в плечевом суставе, диагностические тесты на импинджмент-синдром (тест отрыва Gerber, тест надостной мышцы, симптом падающей руки, симптом импинджмента Neer, «болезненная средняя дуга»), оценка по опроснику по боли "Pain detect".

Для оценки функции суставов и выраженности боли использовались [17]:

- ♦ **Шкала Константа (Constant Shoulder Score, CS)** является «золотым стандартом» в оценке функции плечевого сустава и состоит из секций как объективной, так и субъективной оценки, разделенных на подпункты, включающие боль (максимум 15 баллов), ежедневную активность (максимум 20 баллов), объем движений (максимум 40 баллов) и силу конечности (максимум 25 баллов). Чем выше показатель, тем лучше функция плечевого сустава (минимум 0 баллов, максимум 100 баллов).

- ♦ **Шкала оценки плечевого сустава Университета Калифорнии, Лос-Анджелес (The University of California — Los Angeles (UCLA) Shoulder Scale)** включает в себя баллы по оценке боли (от 1 до 10) и функции (от 1 до 10). Дополнительно переднее активное сгибание оценивается от 0 до 5 баллов, сила активного сгибания — от 0 до 5, удовлетворенность пациента — от 0 до 5. Сила и объем движений оцениваются специалистом, остальные параметры оценивает сам пациент. Наивысший показатель может достигать

35 баллов, результат выше 27 баллов оценивается как хороший/отличный (удовлетворительный), ниже 27 — как плохой (неудовлетворительный). Уровень распространенности болевых ощущений был определен на основании ответов на соответствующие вопросы опросника UCLA у пациентов групп 2, 3, 4.

♦ **Простой тест на состояние плеча (Simple Shoulder Test, SST)** создан для оценки функционального статуса поврежденного плеча. Он состоит из 12 ответов «да», «нет», полученных на основании имеющихся жалоб. Каждый вопрос сфокусирован на функции плеча и специфике выполняемого вида физической активности.

♦ **Опросник по боли "Pain detect"**, который учитывает все параметры боли и позволяет оценивать болевой синдром в динамике. Сумма 19 баллов и выше свидетельствует о наличии выраженного невропатического компонента.

♦ **Оценочный опросник состояния плеча американских хирургов плечевого и локтевого суставов (Shoulder Score Index American Shoulder And Elbow Surgeons (ASES) Shoulder Outcome Score, SSI-ASES)** состоит из пунктов самооценки пациентом и оценки врачом. Часть опросника с оценкой пациентом делится на 3 части: оценка боли (1), нестабильности (2) и повседневной активности (3). Для этого дано 10 вопросов с 4-балльной оценкой (от 0 до 3) и максимальным количеством баллов 30. Полученные данные затем конвертируются по 100-балльной шкале по формуле: $SSI = (10 - [\text{количество баллов по шкале боли}]) \times 5 + (5/3 \times [\text{общее количество баллов по повседневной активности}])$. Чем выше балл, тем лучше результат.

♦ **Визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ)**, которая представляет собой отрезок прямой длиной 10 см. Его начало соответствует отсутствию болевых ощущений — «боли нет», а конечная точка отражает мучительную нестерпимую боль — «невыносимая боль». Линия может быть как горизонтальной, так и вертикальной. Пациенту предлагается сделать на ней отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент болей. Расстояние между началом отрезка («боли нет») и сделанной отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр на линии соответствует 1 баллу. При отметке до 2 см боль классифицируется как слабая, от 2 до 4 см — умеренная, от 4 до 6 см — сильная, от 6 до 8 см — сильнейшая и до 10 см — невыносимая.

Применялись также объективные методы обследования: обследование при помощи гониометра, рентгенография, УЗИ, МРТ для исключения разрыва вращательной манжеты, связок, суставной капсулы, полости сустава, сухожилий и мышц, ЭМГ верхних конечностей с целью исключения компрессионных радикулопатий.

Оценку функционального состояния плеча и выраженности боли с помощью опросников, лабораторные (клинический и биохимический анализы крови), а также инструментальные исследования проводили до и после лечения. Для оценки эффективности лечения было использовано несколько критериев: снижение интенсивности боли, улучшение функциональной активности плечевого сустава и изменение объема движений в плечевом суставе и ШОП. Безопасность терапии оценивали по наличию побочных эффектов препаратов.

Полученные данные были обработаны с помощью программного обеспечения SPSS. Применялись стандартные методы статистической обработки данных.

Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее значение (M) и стандартное отклонение (s) признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение, медиана (Me) и интерквартильный размах [Q1; Q3] в случае распределения величин, отличного от нормального. Изучение взаимосвязи двух количественных признаков проводилось с помощью непараметрического метода Спирмена. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% (0,05), что является общепринятым в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст участников составлял 45 лет (в диапазоне от 30 до 60 лет), количество пациентов женского пола в исследовании составило 79%, мужского пола — 21%. Средняя продолжительность болевого симптома и ограничений движений составляла $3,2 \pm 1,8$ мес. (от 1,5 до 9,2 мес.).

В группе 1 у пациентов выявили существенное улучшение состояния уже в первые дни лечения. После проведения курса лечения препаратами коллагена наблюдали существенное увеличение объема движений в ШОП (ограничение объема движений «наклоны вперед/назад» от 30° до 60°; ограничение объема движений «наклоны в сторону» от 20° до 40°; ограничение объема движений «повороты в сторону» от 30° до 70°). Увеличение объема движений было зафиксировано как в активном, так и в пассивном диапазоне. В активном диапазоне движений количество выведенных градусов поворота головы увеличилось на 25% по сравнению с начальными значениями ($p < 0,05$). В пассивном диапазоне движений общая подвижность шейного сегмента увеличилась на 30% ($p < 0,01$) (рис. 1).

Средняя интенсивность боли по ВАШ снизилась с 8 до 4 баллов по группе ($p < 0,05$), что указывает на анальгетический эффект проводимого лечения (табл. 1).

О положительном результате лечения пациентов с шейным спондилоартрозом препаратами коллагена для внутрисуставного и периартикулярного введения свидетельствует изменение значений опросника "Pain detect". Исходные значения составляли в среднем 8 по 10-балльной шкале. После лечения данный показатель снизился до 3, что говорит о значимом уменьшении интенсивности болевых ощущений у больных (см. табл. 1).

У 20 (80%) пациентов наблюдалось снижение степени распространенности боли после лечения. До начала лечения 25 (50%) пациентов отметили средний или высокий уровень распространенности боли (4 и более по 10-балльной шкале), после лечения доля таких пациентов снизилась до 20%.

После окончания курса лечения констатировали существенное улучшение (статистически значимое снижение) показателя скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (табл. 2).

В группе 2 средний объем движений в плечевом суставе до лечения составлял 70°, а после терапии — 100° (см. рис. 1), т. е. повысился в среднем на 30°, что свидетельствует об улучшении функциональной активности и восстановлении подвижности сустава.

Боль по ВАШ уменьшилась с 7 до 4 баллов (см. рис. 2), что говорит о значительном положительном эффекте лечения. При этом существенное улучшение наступало уже после 1-й недели терапии, а максимальный эффект достигался через 3–4 нед. Динамика оценок по SSI-ASES, шкале

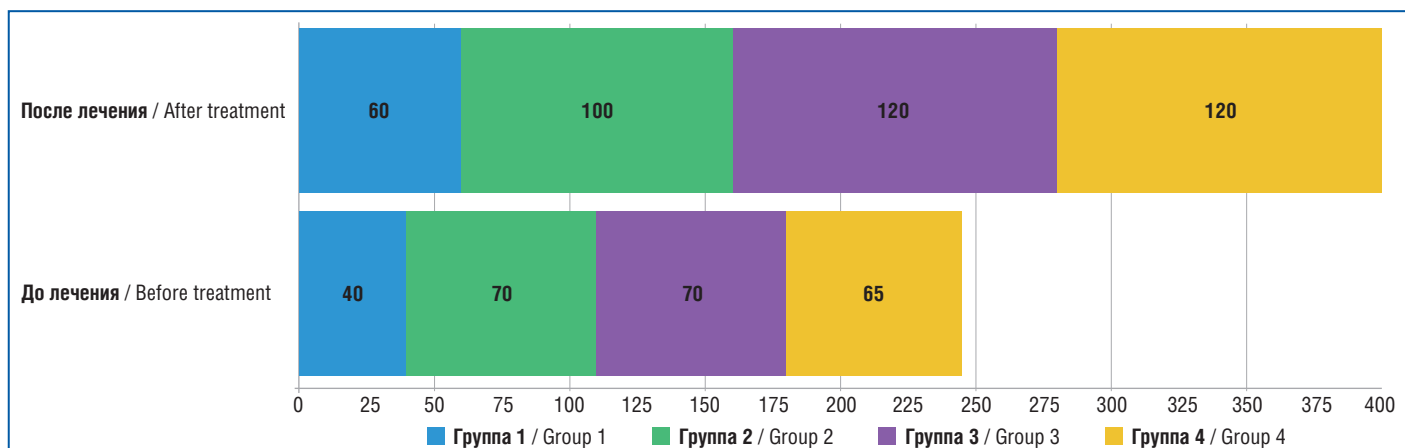


Рис. 1. Оценка объема движений в ШОП (группа 1) и плечевом суставе (группы 2, 3, 4) до и после лечения (°)

Fig. 1. Assessment of the range of movements in the cervical spine (group 1) and shoulder joint (groups 2, 3, 4) before and after treatment (°)

Таблица 1. Показатели оценки функции суставов и выраженности боли до и после лечения, Me [Q1; Q3]

Table 1. Indicators for assessing joint function and pain severity before and after treatment, Me [Q1; Q3]

Группа Group	SSI-ASES, баллы / scores		Шкала UCLA, баллы UCLA scale, scores		SST, баллы / scores		ВАШ, см VAS, sm		Pain detect, баллы / scores	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
1 (n=25)	-	-	-	-	-	-	8 [4,5; 8]	4 [2,5; 4]*	8 [5; 8]	3 [1,5; 3]*
2 (n=25)	9 [5,5; 9]	20 [13; 20]*	13 [9,8; 13]	22 [16,4; 22]*	11 [7,5; 11]	19 [12; 19]*	7 [3,5; 7]	4 [1,5; 4]*	22 [15; 22]	10 [7,5; 10]*
3 (n=25)	18 [11,5; 18]	30 [22,8; 30]*	6 [2,3; 6]	14 [7,5; 14]*	5 [3,2; 5]	9 [6,5; 9]*	8 [3,5; 8]	2 [1,5; 2]*	28 [22,3; 28]	9 [5,5; 9]*
4 (n=25)	18 [12,5; 18]	30 [21,7; 30]*	23 [17,5; 23]	27 [21; 27]*	19 [12; 19]	28 [22,5; 28]*	8 [3,5; 8]	3 [1,5; 3]*	28 [21; 28]	18 [13; 18]*

Примечание. * — $p < 0,05$.

Note. SSI-ASES, Shoulder Score Index American Shoulder And Elbow Surgeons Shoulder Outcome Score; UCLA, The University of California — Los Angeles; SST, Simple Shoulder Test; VAS, visual analogue score. *, $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика показателей СОЭ и СРБ до и после лечения, Me [Q1; Q3]

Table 2. Changes in ESR and CRP levels before and after treatment Me [Q1; Q3]

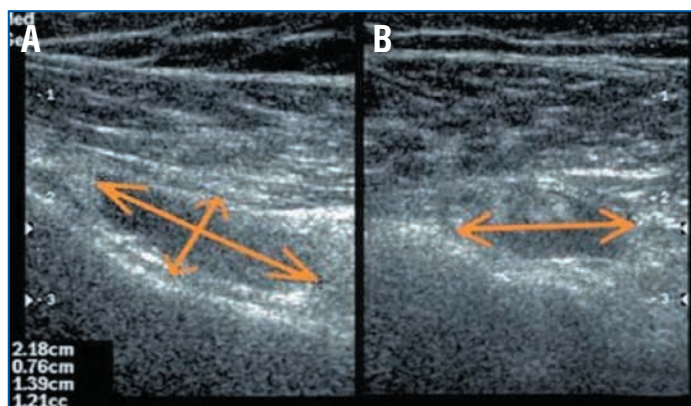
Группа Group	СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h		СРБ, мг/л / CRP, mg/l	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
1 (n=25)	12 [10; 19]	8 [6; 12]*	4 [2; 6]	2 [1; 4,5]*
2 (n=25)	11 [9; 12]	5 [2; 9]*	4 [2,5; 7]	4 [2; 4,5]*
3 (n=25)	16 [12; 19]	4 [3; 9]*	6 [2; 7,5]	4,5 [2; 4,3]*
4 (n=25)	16 [11; 19]	7 [3; 12]*	6 [3; 6,1]	3 [1; 3,9]*

Примечание. * — $p < 0,05$.

Note. ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein; *, $p < 0,05$.

UCLA, SST также указывала на выраженный положительный эффект терапии. Средняя оценка по опроснику "Pain detect" снизилась с 22 до 10 баллов, свидетельствуя о значительном уменьшении боли у большинства пациентов после проведения терапии. Назначенная терапия оказала выраженное противовоспалительное действие, что подтверждается снижением СОЭ и уровня СРБ (см. табл. 2).

В группе 3 после проведения курса терапии пациенты сообщали о снижении интенсивности болевых ощущений по ВАШ на 80%. Средний объем движений в плечевом суставе до лечения составлял 70°, а после лечения — 120° (см. рис. 1), т. е. объем движений увеличился на 50°, что указывает на улучшение функциональной активности и восстановление подвижности сустава. Это свиде-



Стрелками обозначено количество синовиальной жидкости в полости сустава. Наблюдается уменьшение количества жидкости после терапии за счет уменьшения воспаления / Arrows indicate the amount of synovial fluid in the joint cavity. After treatment, the amount of fluid was reduced due to decreased inflammation.

Рис. 2. Изменение количества жидкости в сумке сустава при исследовании в В-режиме, Long Axis.

A — до лечения, B — после лечения

Fig. 2. Changes in fluid amount in the joint capsule (B-mode Long Axis ultrasound).

A — before treatment, B — after treatment

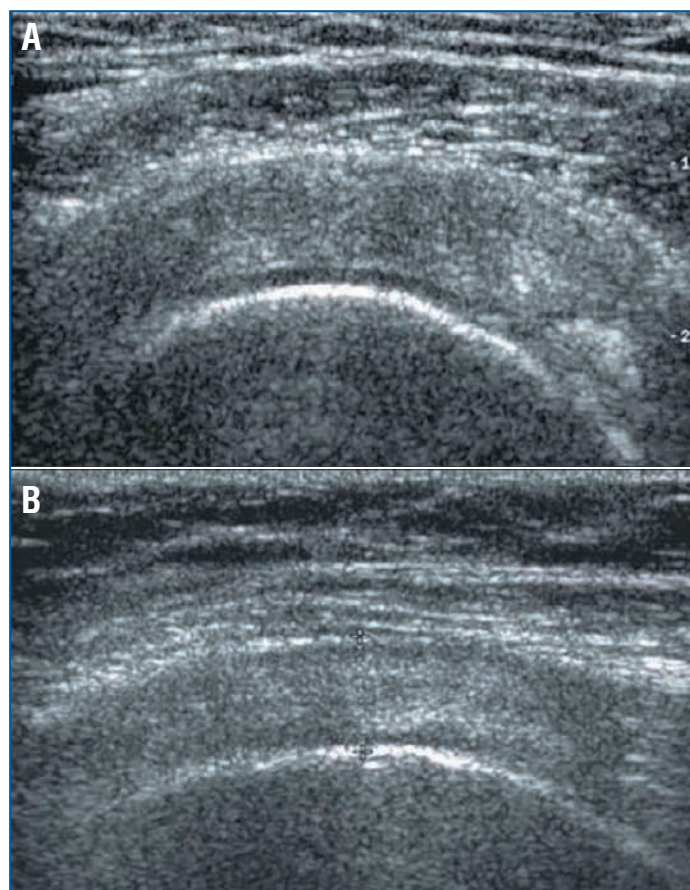


Рис. 3. Сухожилие надостной мышцы в В-режиме, Long Axis.

A — до лечения: сухожилие утолщено (до 0,8 см), умеренно неоднородной структуры, сниженной эхогенности; B — через 2 мес. после окончания лечения: отмечается уменьшение толщины сухожилия (до 0,6 см), структура прежняя, эхогенность умеренно повышена

Fig. 3. Supraspinatus tendon (B-mode Long Axis ultrasound).

A — before treatment: the tendon is thickened (up to 0.8 cm) with a moderately heterogeneous structure and reduced echogenicity; B — after treatment (2 months): tendon thickness reduced (up to 0.6 cm), similar structure, and echogenicity is moderately increased

тельствует о том, что выбранная схема лечения способствует не только устранению воспалительных процессов, но и снижению болевого синдрома, что, возможно, объясняется активацией репаративных процессов и регенерации тканей.

Уменьшение боли и воспаления, увеличение объема движений в плечевом суставе обеспечило существенное улучшение общего состояния пациентов. Это дает основания предположить, что включение геля на основе полинуклеотидов и препаратов коллагена в схему лечения патологии плечевого пояса позволит повысить эффективность терапии и качество жизни таких пациентов.

Согласно данным опросника SSI-ASES после завершения терапии в 20 (80%) случаях наблюдалось значительное улучшение состояния плечевого сустава: средняя оценка выросла с 18 до 30 баллов. По шкале UCLA до лечения большинство пациентов имели низкую степень функциональности плечевого сустава (6 баллов или менее). После лечения количество пациентов с низкой степенью функциональности сократилось с 22 (88%) до 3 (12%), а со средней степенью функциональности увеличилось с 3 (12%) до 16 (64%). Пациентов с высокой степенью функциональности до лечения не было, после лечения ее констатировали в 6 (24%) наблюдениях.

В пользу повышения функциональности сустава и улучшения общего состояния также свидетельствовало увеличение ($p < 0,05$) оценки по SST.

За период лечения СОЭ и уровень СРБ у пациентов из группы 3 существенно снизились (см. табл. 2). Кроме того, исследование выявило связь между результатами SST и изменением СОЭ ($r = 0,358$, $p = 0,011$), а также уровня СРБ ($r = 0,349$, $p = 0,013$).

Также была проанализирована связь между результатами SST и объемом движений в плечевом суставе ($r = -0,269$, $p = 0,008$). У пациентов, у которых был достигнут высокий балл по SST (более 8), наблюдалось значительное увеличение объема движений, особенно в абдукции и экстензии плеча.

Оценка динамики по CS выявила значительное улучшение функциональности и снижение интенсивности болевых ощущений в плечевом суставе. Измерения до и после лечения показали, что изменение составило в среднем 30%, что свидетельствует о достигнутом эффекте в восстановлении двигательной активности пациентов. После проведения комплексного лечения большинство — 20 (80%) — пациентов отметили снижение интенсивности боли по CS. Кроме этого, результатом проведенного курса лечения стало увеличение диапазона движений на 75%. Это дает основание рассматривать данную схему терапии как один из эффективных способов лечения пациентов с проблемами плечевого сустава.

Результаты оценки боли по опроснику "Pain detect" свидетельствовали об улучшении состояния пациентов — выраженность боли снизилась на 70%, что указывает на высокую эффективность терапии препаратами коллагена для внутрисуставного и периартикулярного введения и геля на основе полинуклеотидов и подтверждено результатом УЗИ (см. рис. 2, 3).

В группе 4, в которой лечение проводилось только с применением геля на основе полинуклеотидов, выявлено уменьшение боли по ВАШ с 8 до 3 баллов. Существенное улучшение наступало уже после 1-й недели терапии, а максимальный эффект достигался через 3–4 нед.

Средний объем движений в плечевом суставе до лечения составлял 65°, а после лечения — 120° (см. рис. 1). Измерения показали, что после проведения терапии объем движений увеличился в среднем на 55°, что указывает на улучшение функциональной активности и восстановление подвижности сустава. У пациентов данной группы отметили улучшение по SSI-ASES, шкале UCLA, SST, а также уменьшение интенсивности боли по опроснику "Pain detect" на фоне проводимой терапии. Кроме того, лечение способствовало существенному снижению СОЭ и уровня СРБ (см. табл. 2).

Имплантаты и гель на основе полинуклеотидов хорошо переносятся большинством пациентов и не вызвали значимых побочных эффектов.

Полинуклеотиды *in vitro* способны стимулировать рост хрящевой ткани за счет воздействия на хондроциты с возможностью регенерации атрофированных тканей, восстановления физиологической микросреды здорового хряща. Также они могут индуцировать выработку коллагена, миграцию некоторых типов клеток, в том числе мезенхимальных и стволовых, обладают противовоспалительным эффектом, что помогает уменьшить болевые ощущения. Применение препаратов коллагена способствует регенерации поврежденных тканей и восстановлению функции сустава [18].

В проведенном нами исследовании выбор препаратов и дозы был обусловлен индивидуальными особенностями пациентов. Критериями выбора той или иной схемы из четырех вариантов являлись количественное вовлечение мышц и связок в патологический процесс и их состояние (гипотония мышц, отсутствие или наличие гипотрофии связок, отечность и болезненность периартикулярных тканей, отсутствие или наличие контрактур, степень их выраженности); наличие признаков воспалительного процесса, выявленных в результате осмотра пациента; данные, полученные при оценке ортопедического статуса и УЗИ.

Результаты нашего исследования не противоречат данным литературы: ранее в клинических исследованиях было показано, что инъекции препаратов на основе полинуклеотидов демонстрировали хорошую переносимость и эффективность [18].

Ключевой момент — выбор оптимальной для конкретной клинической ситуации схемы лечения для использования в программе реабилитации. Тропоколлаген способствует регенерации поврежденных тканей и стимулирует синтез коллагена, что помогает восстановлению функции сустава. Полинуклеотиды, в свою очередь, обладают противовоспалительным и регенераторным действием, обеспечивая уменьшение выраженности воспаления и болевых ощущений. Добавление полинуклеотидов в схему лечения при патологиях плеча с выраженным воспалительным компонентом позволило быстро улучшить функциональное состояние плеча, уменьшить болевой синдром и добиться быстрого восстановления, что не только было отмечено при осмотре и по субъективной оценке пациента, но и нашло отражение в динамике лабораторных показателей. Данные схемы должны быть гибкими и модифицируемыми в зависимости от индивидуальных потребностей пациента.

Если наблюдается значительное улучшение функциональности или возникают новые ограничения, то необходимо пересмотреть данные схемы и адаптировать их под новую ситуацию. В конечном итоге использование данных схем в программе реабилитации имеет целью достичь оптимального результата лечения у пациентов. Это требует тщательного выбора подходящих схем, которые будут интегрированы в индивидуализированную программу реабилитации, а также постоянного мониторинга прогресса и внесения изменений при необходимости. Такой подход позволит улучшить результаты лечения пациентов и повысить эффективность и безопасность программы реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало, что использование имплантатов коллагеносодержащих и имплантата в виде геля на основе полинуклеотидов при патологии плечевого пояса является эффективным и безопасным. В ходе исследования большинство пациентов отмечали улучшение функциональности плеча, увеличение объема движений в ШОП и плечевых суставах, уменьшение боли и быстрое восстановление. Дальнейшие клинические исследования могут расширить наше понимание механизмов действия препаратов коллагена и полинуклеотидов и потенциал их применения для лечения других заболеваний позвоночника.

Литература / References

- Каратеев А.Е., Лиля А.М., Загородний Н.В. и др. Совет экспертов: хроническая боль в области плечевого сустава как мультидисциплинарная проблема. *Современная ревматология*. 2023;17(3):111–120. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-111-120.
- Каратеев А.Е., Лила А.М., Загородний Н.В. et al. Council of Experts: chronic shoulder pain as a multidisciplinary problem. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):111–120 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-3-111-120.
- Нестеренко В.А. Поражение околосуставных мягких тканей плеча: патогенез, клиническая картина, современные подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(5):622–634. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-622-634.
- Nesterenko V.A. Periarticular soft tissue lesion of the shoulder: Pathogenesis, Clinical presentations, current approaches to therapy. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(5):622–634 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-622-634.
- Mall N.A., Chalmers P.N., Moric M. Incidence and trends of anterior cruciate ligament reconstruction in the United States. *Am J Sports Med*. 2014;42(10):2363–2370. DOI: 10.1177/0363546514542796.
- Шамсутдинова Н.Г., Кирилова Э.Р. Адгезивный капсулит плеча. *Практическая медицина*. 2013;2(69):138–140.
- Shamsutdinova N.G., Kirilova E.R. Adhesive capsulitis of the shoulder. *Practical medicine*. 2013;2(69):138–140 (in Russ.).
- Щербаков Г.И. Боль в плече — только ли остеохондроз с точки зрения врача-ревматолога? (междисциплинарная проблема). *Евразийский союз ученых*. 2019;10(67):56–60.
- Shcherbakov G.I. Shoulder pain, is it only osteochondrosis from the point of view of a rheumatologist? (Interdisciplinary problem). *Eurasian Union of Scientists (EUS)*. 2019;10(67):56–60 (in Russ.).
- Долгова Л.Н., Красивина И.Г. Боль в плече и шее: междисциплинарные аспекты лечения. *Медицинский совет*. 2017;17:50–57.
- Dolgova L.N., Krasivina I.G. Shoulder and neck pain: interdisciplinary aspects of treatment. *Medical Council*. 2017;17:50–57 (in Russ.).
- Cools A.M., Johansson F.R., Borms D., Maenhout A. Prevention of shoulder injuries in overhead athletes: a science-based approach. *Braz J Phys Ther*. 2015;19(5):331–339. DOI: 10.1590/bjpt-2014.0109.
- Хитров Н.А. Боль в плече и периартрит плечевого сустава: диагностика и лечение. *Поликлиника*. 2015;1:40–46.
- Khitriv N.A. Shoulder pain and periarthrit of the shoulder joint: diagnosis and treatment. *Polyclinic*. 2015;1:40–46 (in Russ.).

9. Gückel C., Nidecker A. Diagnosis of tears in rotator-cuff-injuries. *Eur J Radiol.* 1997;25(3):168–176. DOI: 10.1016/s0720-048x(97)01171-6.
10. Moosmayer S., Tariq R., Stiris M.G., Smith H.J. MRI of symptomatic and asymptomatic full-thickness rotator cuff tears. A comparison of findings in 100 subjects. *Acta Orthop.* 2010;81(3):361–366. DOI: 10.3109/17453674.2010.483993.
11. Mall N.A., Kim H.M., Keener J.D. et al. Symptomatic progression of asymptomatic rotator cuff tears: a prospective study of clinical and sonographic variables. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(16):2623–2633. DOI: 10.2106/JBJS.I.00506.
12. Ostör A.J., Richards C.A., Prevost A.T. et al. Diagnosis and relation to general health of shoulder disorders presenting to primary care. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(6):800–805. DOI: 10.1093/rheumatology/keh598.
13. Kelley M.J., McClure P.W., Leggin B.G. Frozen shoulder: evidence and a proposed model guiding rehabilitation. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2009;39(2):135–148. DOI: 10.2519/jospt.2009.2916.
14. Kuhn J.E. Exercise in the treatment of rotator cuff impingement: a systematic review and a synthesized evidence-based rehabilitation protocol. *J Shoulder Elbow Surg.* 2009;18(1):138–160. DOI: 10.1016/j.jse.2008.06.004.
15. Ludewig P.M., Cook T.M. Alterations in shoulder kinematics and associated muscle activity in people with symptoms of shoulder impingement. *Phys Ther.* 2000;80(3):276–291. PMID: 10696154.
16. Hegedus E.J., Goode A.P., Cook C.E. et al. Which physical examination tests provide clinicians with the most value when examining the shoulder? Update of a systematic review with meta-analysis of individual tests. *Br J Sports Med.* 2012;46(14):964–978. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091066.
17. Липина М.М., Лычагин А.В., Архипов С.В. и др. Адаптация основных опросников, применяемых для оценки состояния и функции плечевого сустава при боли в суставе различной этиологии. *Кафедра травматологии и ортопедии.* 2018;4(34):44–50. DOI: 10.17238/issn2226-2016.2018.4.44-50.
- Lipina M.M., Lychagin A.V., Arkhipov S.V. et al. Adaptation of key questionnaires used for the assessment of the condition and function of a shoulder joint in patients with pain syndromes of different etiologies. *The Department of Traumatology and Orthopedics.* 2018;4(34):44–50 (in Russ.). DOI: 10.17238/issn2226-2016.2018.4.44-50.
18. Свиницкая И.С., Волков К.Ю. Умножение — это умножение: обзор сочетанного применения препаратов гиалуроновой кислоты и полинуклеотидов для внутрисуставного введения при остеоартрите. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(4):182–186. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-182-186.
- Svintsitskaya I.S., Volkov K.Yu. Smart addition is multiplication: a review concerning combined use of hyaluronic acid and polynucleotides for intra-articular administration in osteoarthritis. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(4):182–186 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-4-182-186.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Щербаков Григорий Ильич — к.м.н., врач-ревматолог ООО «ХК «Элигомед»; 650000, Россия, г. Кемерово, пр-т Советский, д. 74; ORCID iD 0009-0004-1948-4014.

Ковтун Светлана Николаевна — врач-невролог ООО «Медицинская практика»; 650002, Россия, г. Кемерово, пр-т Шахтеров, д. 47.

Поткина Татьяна Николаевна — травматолог-ортопед, ГАУЗ КГКП № 5; 650036, Россия, г. Кемерово, пр-т Ленина, д. 107.

Контактная информация: Щербаков Григорий Ильич, e-mail: ilich.shherbakov@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.10.2023.

Поступила после рецензирования 20.11.2023.

Принята в печать 11.12.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Grigoriy I. Shcherbakov — C. Sc. (Med.), rheumatologist, LLC "Eligomed"; 74, Sovetskiy av., Kemerovo, 650000, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-1948-4014.

Svetlana N. Kovtun — neurologist, LLC "Medical Practice"; 47, Shakhterov av., Kemerovo, 650002, Russian Federation.

Tatyana N. Potkina — orthopedic-traumatologist, Kemerovo City Clinical Polyclinics No. 5; 107, Lenin av., Kemerovo, 650036, Russian Federation.

Contact information: Grigoriy I. Shcherbakov, e-mail: ilich.shherbakov@yandex.ru.

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

There is no conflict of interest.

Received 30.10.2023.

Revised 20.11.2023.

Accepted 11.12.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-9

Когнитивные нарушения при деформирующем остеоартрите

Е.В. Екушева^{1,2}, Н.Н. Калинина³, Е.В. Пархоменко⁴, Е.В. Хоженко¹¹Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Российская Федерация²НИУ «БелГУ», Белгород, Российская Федерация³ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Тверь, Российская Федерация⁴ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Деформирующий остеоартрит (ОА) характеризуется хроническим болевым синдромом (ХБС), часто сопровождающимся широким спектром когнитивных нарушений (КН), что обусловлено вовлечением общих анатомических структур, схожими пластическими нарушениями в нейрональных системах головного мозга, истощением общих медиаторных и нейрохимических ресурсов и общими нейрохимическими изменениями, приводящими к дезадаптивной нейропластичности в церебральных системах контроля боли и обеспечения ключевых когнитивных функций. При ведении пациентов с деформирующим ОА необходимо обращать внимание не только на лечение ХБС, но и на терапию КН, поскольку в долгосрочной перспективе это определяет успех лечения и существенно влияет на качество жизни, повседневную, социальную и профессиональную деятельность этих пациентов. Приведено клиническое наблюдение пациента с деформирующим ОА, ХБС и КН, в лечении которого использован персонализированный комплексный терапевтический подход. В данном клиническом наблюдении продемонстрировано не только уменьшение выраженности ХБС, но и улучшение качества жизни, а также восстановление КН, что было достигнуто при своевременно начатом патогенетически обоснованном лечении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, деформирующий остеоартрит, хронический болевой синдром, когнитивные нарушения, дезадаптирующая нейропластичность, Брейнмакс.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Екушева Е.В., Калинина Н.Н., Пархоменко Е.В., Хоженко Е.В. Когнитивные нарушения при деформирующем остеоартрите. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(2):110–114. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-9.

Cognitive impairment in deforming osteoarthritis

E.V. Ekusheva^{1,2}, N.N. Kalinina³, E.V. Parkhomenko⁴, E.V. Khozhenko¹¹Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation²Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation³Tver State Medical University, Tver, Russian Federation⁴Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

Deforming osteoarthritis is characterized by chronic pain, which is often associated with a wide range of cognitive impairment (CI) due to the involvement of common anatomical structures, similar plastic disorders in brain neuronal systems, depletion of common mediators and neurochemicals, and general neurochemical changes leading to maladaptive neuroplasticity in cerebral systems of pain control and key cognitive functions. In the management of patients with deforming osteoarthritis, it is important to focus on treating chronic pain and CI, as it determines long-term treatment success and significantly affects quality of life and daily, social, and occupational activities. We describe a patient with deforming osteoarthritis, chronic pain, and CI who required an individualized, complex treatment approach. This case report illustrates the reduction in pain severity and the improvement in quality of life and cognitive function achieved with timely initiation of pathogenetically targeted treatment.

KEYWORDS: osteoarthritis, deforming osteoarthritis, chronic pain, cognitive impairment, maladaptive neuroplasticity, Brainmax.

FOR CITATION: Ekusheva E.V., Kalinina N.N., Parkhomenko E.V., Khozhenko E.V. Cognitive impairment in deforming osteoarthritis. Russian Medical Inquiry. 2024;8(2):110–114 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-9.

ВВЕДЕНИЕ

Рутинная практика врача-ревматолога зачастую сопряжена с решением непростой задачи — купированием болевого синдрома, сопровождающего большое число хронических заболеваний. Распространенность хронической боли разной степени выраженности в популяции достигает 56,7% [1]. Одной из причин является деформирующий остеоартрит (ОА), характеризующийся деградацией хрящевого матрикса и целым спектром патологических изменений всех компонентов и составляющих сустава, что неизменно приводит к возникновению и рецидивированию болевого синдрома.

Боль, по определению Международной ассоциации по изучению боли, представляет собой неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, которое связано с уже возникшим или потенциально возможным повреждением ткани [2]. Это не просто физическое ощущение, а комплексная реакция всего организма, затрагивающая психоэмоциональную сферу и когнитивную деятельность. Острый и особенно хронический болевой синдром (ХБС) негативно влияет на когнитивное функционирование, что приводит к поведенческим и аффективным нарушениям и, как следствие, снижению трудоспособности и качества жизни, затруднению в профессиональной и бытовой сферах деятельности [3].

N. Morone et al. [4] на примере больных с ОА продемонстрировали тесную взаимосвязь между степенью мобильности пациентов и их исполнительными функциями. Кроме того, ХБС, как и когнитивные нарушения (КН), зачастую сопровождаются тревожными и депрессивными расстройствами [1, 5–7], что, безусловно, диктует необходимость выявления всех коморбидных составляющих у этих пациентов. Систематический анализ 28 исследований в системах PubMed, Embase и Web of Science [8] обнаружил у больных с ХБС эмоциональные нарушения и КН, связанные, согласно данным функциональной нейровизуализации, с патологическими изменениями в схожих церебральных областях.

У пациентов с ХБС с помощью валидизированных опросников, шкал и нейровизуализационных методов обследования продемонстрировано как затруднение при выполнении нейропсихологических тестов, так и структурные изменения в разных отделах головного мозга, в частности уменьшение объема серого вещества, особенно в дорсолатеральных областях префронтальной коры, степень потери которого коррелирует с длительностью болевого синдрома [3, 9–11]. При ХБС происходит нарушение как базовых когнитивных функций (внимания, оперативной и долговременной памяти, скорости обработки информации, когнитивной гибкости и др.), так и более сложных исполнительных функций (планирования, способности рассуждать и принимать решения), требующих одновременного осуществления нескольких когнитивных процессов [3], о чем свидетельствуют многочисленные исследования последних лет [4–6, 12–15].

Установлено, что ряд провоспалительных цитокинов напрямую модулируют активность церебральных нейронов и связи между ними, как и процессы нейрогенеза в гиппокампе [3, 16], что приводит к формированию феномена центральной сенситизации при хронизации болевого синдрома на фоне снижения уровня противовоспалительных цитокинов [17]. Указанные нейрохимические изменения лежат в основе нарушения процессов когнитивной модуляции боли, что объясняет тот факт, что при отвлечении внимания пациента могут существенно уменьшиться его болевые ощущения [3]. С другой стороны, анатомические и функциональные перестройки в нейрональных системах головного мозга могут быть обусловлены не столько самим феноменом боли, сколько изменением когнитивного функционирования как составного элемента ХБС [3].

Тесная взаимосвязь и взаимное реципрокное влияние между ХБС и КН обусловлены вовлечением общих анатомических структур, схожими пластическими нарушениями в нейрональных системах головного мозга, истощением общих медиаторных и нейрохимических ресурсов, а также общими нейрохимическими изменениями, что неизменно приводит к дезадаптивной нейропластичности в церебральных системах контроля боли и обеспечения ключевых когнитивных функций (см. рисунок). Лежащие в основе ХБС и КН патологические изменения опосредованы процессами эксайтотоксичности с участием ГАМК-ергических и глутаматергических механизмов, нарушением в опиоид- и дофаминергических системах и другими молекулярными и нейрохимическими процессами [3]. Докладана роль ряда нейротрансмиттеров в формировании боли и КН, в частности, продемонстрирована роль функционального дисбаланса в системах ГАМК и NMDA (N-Methyl-D-Aspartic Acid — N-метил-D-аспаргиновая кислота) [3, 15]. Дисбаланс в системе NMDA-рецепторов рассматривается как один из патологических процессов в осно-

ве хронизации болевого синдрома, в том числе развития и поддержания центральной сенситизации и феномена взвинчивания [3]. Немаловажную роль в обеспечении многих когнитивных процессов и антиноцицептивной регуляции играет ацетилхолин, оказывающий влияние на функционирование спинальных и супраспинальных нейрональных систем (области передней поясной извилины, префронтальной коры, миндалевидного тела и инсулярных отделов) [3, 18]. Вместе с тем процессы дезадаптивной нейропластичности, лежащие в основе формирования и поддержания ХБС и когнитивного дефицита, обычно обратимы после успешного и своевременного лечения.

Таким образом, с учетом полиморфной клинической составляющей у пациентов с ОА, имеющих ХБС и широкий спектр КН, подбор персонализированной терапии должен лежать в плоскости не только этиологического лечения, но и патогенетически направленной терапии этих взаимосвязанных патологических процессов. При подборе терапии важно учитывать, что наличие КН не только усугубляет течение ХБС, но и снижает приверженность лечению. Ведение пациентов с КН требует комплексного подхода: немедикаментозных методов и фармакологической коррекции, причем предпочтение в лекарственной терапии когнитивного дефицита должно отдаваться препаратам с мультимодальным механизмом действия и доказанным профилем безопасности и эффективности, осуществляющим таргетную доставку терапевтического агента к клеткам-мишеням, взаимодействие с рецепторами и наиболее полное проникновение в клетку.

Препаратом, удовлетворяющим всем этим требованиям, является янтарнокислый координационный комплекс с триметилгидразиния пропионатом (Брейнмакс®, ООО «Промомед Рус»). Его компоненты связаны между собой координационными донорно-акцепторными связями, что обеспечивает наиболее выгодные энергетические взаимодействия с белками рецепторов, быстрое проникновение комплекса в клетку и, таким образом, более выраженный терапевтический эффект [19]. Препарат Брейнмакс® способствует активации холинергической нейротрансмиссии (стимуляции никотиновых рецепторов ацетилхолина типа $\alpha 4\beta 2$), что приводит к улучшению процессов адаптивной нейропластичности. Продемонстрировано, что препарат Брейнмакс® восстанавливает баланс глутамат- и ГАМК-ергической систем за счет ингибирования M_4 мускариновых рецепторов, что позволяет активировать ГАМК-А-рецепторы типа $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ и реализовать ноотропный эффект, а также регулирует функционирование NMDA-рецепторов, снижая глутаматную эксайтотоксичность [20–24].

Представляем собственное клиническое наблюдение пациента с первичным генерализованным ОА, эрозивным ОА, сопровождающимся цереброваскулярной и соматической патологией и ХБС (согласие пациента на публикацию обезличенных данных получено).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент К., 58 лет, водитель с большим стажем длительных международных поездок, обратился к ревматологу после перенесенной стрессовой ситуации на работе.

Ведущей жалобой при обращении была постоянная малоинтенсивная боль в паховой, ягодичной, поясничной областях и нижней части спины, возникающая при ходьбе и стихающая в покое, иррадирующая по задней поверхно-

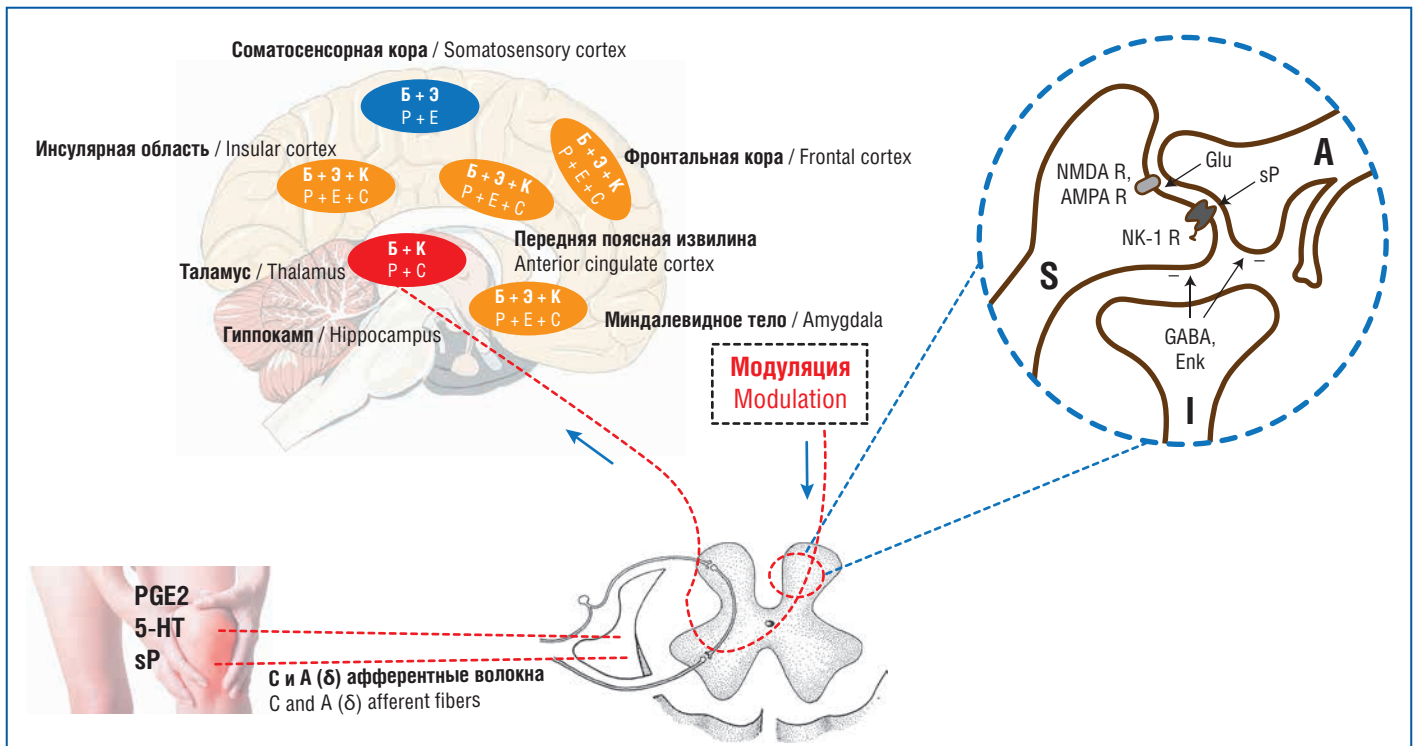


Рисунок. Анатомический нейроматрикс структур, отвечающих за проведение болевого импульса, аффективное и когнитивное функционирование.

Б — боль, Э — эмоции, К — когнитивные функции, PGE2 — простагландин E2, 5-HT — серотониновый рецептор, sP — субстанция P, NMDA R — NMDA-рецептор, AMPA R — AMPA-рецептор, GABA R — ГАМК-рецептор, Glu — глутамат; Enk — энкефалин

Figure. Anatomical neuromatrix of structures responsible for pain impulse transmission, affective and cognitive functioning.

P — pain, E — emotions, C — cognitive functions, PGE2 — prostaglandin E2, 5-HT — serotonin receptor, sP — substance P, NMDA R — NMDA receptor, AMPA R — AMPA receptor, GABA R — GABA receptor, Glu — glutamate; Enk — enkephalin

сти левой ноги до колена. В последнее время болевой синдром усилился, достигая 9 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Пациента также беспокоило постоянное ощущение онемения стоп с двух сторон и снижение концентрации внимания, забывчивость, нарушение сна, колебание артериального давления (АД) от 140/80 до 190/90 мм рт. ст. и нарушение сердечного ритма по типу внеочередных сердечных сокращений.

Из анамнеза известно, что в 2012 г. пациент перенес ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне, в связи с чем наблюдался у невролога по месту жительства и получал сосудистые препараты.

Ревматологический статус: при визуальном осмотре коленных, голеностопных суставов припухлости, отека нет, температура поверхности кожи над суставами нормальная, определяется незначительная деформация, дефигурация обоих коленных суставов, пальпаторно — сужение суставных щелей. Уменьшение объема активных и пассивных движений в тазобедренных суставах (ограничение внутренней и наружной ротации и отведения бедра). При ходьбе наблюдается прихрамывание на обе ноги с формированием утиной походки, использует трость.

Рентгенография обоих тазобедренных суставов: деформирующий ОА обоих тазобедренных суставов 3-й степени, тендинопатия портняжной, средней и малой ягодичной мышц с двух сторон, дегенеративные изменения ацетабулярной губы с двух сторон, синовит обоих тазобедренных суставов, бурсит большого вертела с двух сторон, остеонекроз головок бедренных костей с двух сторон.

УЗИ тазобедренных суставов: признаки активного воспаления.

Дополнительно пациенту были проведены ультразвуковая остеоденситометрия, определение уровня 25-гидроксикальциферола. Были выявлены признаки остеопении с низким риском переломов по FRAX.

Консультация невролога: хроническая ишемия головного мозга с мнестическими и астеническими нарушениями.

Консультация терапевта: артериальная гипертензия, церебральный атеросклероз.

Таким образом, у пациента К. выявлены первичный генерализованный ОА, эрозивный ОА, сопровождающийся цереброваскулярной и соматической патологией.

Терапевтическая стратегия при ведении данного пациента включала назначение комбинированной схемы лечения основного заболевания — деформирующего ОА и коррекции имеющихся КН: препаратов из группы SYSADOA, нестероидных противовоспалительных средств, препаратов кальция в дозировке 1000 мг/сут и витамина D 800 МЕ, регулярный прием антигипертензивной терапии и статинов и курсовой прием препарата Брейнмакс® (ООО «Промомед Рус») внутрь по 1 капсуле 2 р/сут в течение 1 мес. Рекомендована повторная консультация через 1 мес. указанной терапии.

На повторном приеме пациент отметил выраженный клинический эффект в виде снижения интенсивности болевого синдрома по ВАШ с 9 до 3 мм, улучшения ночного сна, концентрации внимания, скорости обработки информации, запоминания и общего самочувствия. При проведении контрольного УЗИ тазобедренных суставов: деформирующий ОА обоих тазобедренных суставов с разрешением воспалительной реакции.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует важность персонализированного подхода к комплексному лечению пациентов с коморбидными состояниями — ХБС и КН. Следует отметить, что выраженный болевой синдром зачастую фокусирует внимание врача лишь на купировании боли, без учета сопутствующих патологических проявлений, в итоге снижая эффективность проводимой терапии. Медикаментозная коррекция КН не только увеличивает приверженность пациентов рекомендованной терапии и способность придерживаться рекомендованной схемы лечения, но и существенно влияет на их качество жизни, повседневную, социальную и профессиональную деятельность.

Функциональные нарушения, отражающие процессы дезадаптивной пластичности и лежащие в основе формирования и поддержания КН и болевого синдрома, обычно обратимы после своевременно начатого и правильно проведенного лечения, что подразумевает использование патогенетически обоснованных лекарственных средств в соответствующих дозах и с адекватной продолжительностью приема [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере клинического наблюдения из рутинной практики врача-ревматолога показано взаимное влияние ХБС и КН. Наличие ХБС требует от врача любой специальности настороженности в отношении выявления у пациента КН и их эффективной терапии, поскольку это определяет успех лечения в долгосрочной перспективе, повышая приверженность пациента терапии и предотвращая ее необоснованное прерывание и, как следствие, рецидивирование патологического процесса и прогрессирование имеющегося заболевания. В представленном клиническом наблюдении пациента с ХБС и КН нами было продемонстрировано не только уменьшение выраженности болевого синдрома, но и улучшение качества жизни, а также устранение КН, что было достигнуто при своевременно начатом патогенетически обоснованном лечении. ▲

Литература / References

1. Рачин А.П., Шаров М.Н., Аверченкова А.А. и др. Хроническая боль: от патогенеза к инновационному лечению. *PMЖ*. 2017;9:625–631. Rachin A.P., Sharov M.N., Averchenkova A.A. et al. Chronic pain: from pathogenesis to innovative treatment. *RMJ*. 2017;9:625–631 (in Russ.).
2. Classification of Chronic Pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Merskey H., Bogduk N., eds. 2nd ed. Seattle: IASP Press. 1994:209–214.
3. Екушева Е.В. Когнитивные нарушения у пациентов с хроническим болевым синдромом. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(9):573–577. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577. Ekusheva E.V. Cognitive impairment in patients with chronic pain syndrome. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(9):573–577 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-9-573-577.
4. Morone N.E., Abebe K.Z., Morrow L.A., Weiner D.K. Pain and decreased cognitive function negatively impact physical functioning in older adults with knee osteoarthritis. *Pain Med*. 2014;15(9):1481–1487. DOI: 10.1111/pme.12483.
5. Hart R.P., Wade J.B., Martelli M.F. Cognitive impairment in patients with chronic pain: the significance of stress. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7(2):116–126. DOI: 10.1007/s11916-003-0021-5.
6. McCracken L.M., Iverson G.L. Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2001;21(5):392–396. DOI: 10.1016/s0885-3924(01)00267-6.
7. Severeijns R., Vlaeyen J.W., van den Hout M.A., Weber W.E. Pain catastrophizing predicts pain intensity, disability, and psychological distress independent of the level of physical impairment. *Clin J Pain*. 2001;17(2):165–172. DOI: 10.1097/00002508-200106000-00009.
8. Malfliet A., Coppieters I., Van Wilgen P. et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *Eur J Pain*. 2017;21(5):769–786. DOI: 10.1002/ejp.1003.
9. Apkarian A., Sosa Y., Sonty S. et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004;24(46):10410–10415. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2541-04.2004.
10. Baliki M., Schnitzer T., Bauer W., Apkarian A.V. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One*. 2011;6(10):e26010. DOI: 10.1371/journal.pone.0026010.
11. Moriarty O., McGuire B., Finn D. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol*. 2011;93(3):385–404. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002.
12. Landrø N.I., Fors E.A., Våpenstad L.L. et al. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *Pain*. 2013;154(7):972–977. DOI: 10.1016/j.pain.2013.01.013.
13. Berryman C., Stanton T.R., Bowering K.J. et al. Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013;154(8):1181–1196. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.002.
14. Veldhuijzen D.S., Kenemans J.L., van Wijck A.J. et al. Processing capacity in chronic pain patients: a visual event-related potentials study. *Pain*. 2006;121(1–2):60–68. DOI: 10.1016/j.pain.2005.12.004.
15. Schiltenswolf M., Akbar M., Hug A. et al. Evidence of specific cognitive deficits in patients with chronic low back pain under long-term substitution treatment of opioids. *Pain Physician*. 2014;17(1):9–20. PMID: 24452649.
16. Nekovarova T., Yamamotova A., Vales K. et al. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? *Front Behav Neurosci*. 2014;8:99. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00099.
17. Uçeyler N., Valenza R., Stock M. et al. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2656–2664. DOI: 10.1002/art.22026.
18. Naser P., Kuner R. Molecular, cellular and circuit basis of cholinergic modulation of pain. *Neurosci*. 2018;387:135–148. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.08.049.
19. Путилина М.В. Новые возможности комплексных препаратов в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Лечебное дело*. 2022;3/4:15–22. DOI: 10.24412/2071-5315-2022-12914. Putilina M.V. New possibilities of complex drugs in the treatment of cerebrovascular diseases. *Lechebnoye delo*. 2022;3/4:15–22 (in Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2022-12914.
20. Olianias M.C., Dedoni S., Onali P. Protection from interferon-beta-induced neuronal apoptosis through stimulation of muscarinic acetylcholine receptors coupled to ERK1/2 activation. *Br J Pharmacol*. 2016;173(19):2910–2928. DOI: 10.1111/bph.13570.
21. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;1(2):75–83. DOI: 10.17116/jnevro20171171275-84. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Fedotova L.E. Comparative chemoreactome analysis of mexidol. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;1(2):75–83 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20171171275-84.
22. Avolio E., Mahata S.K., Mantuano E. et al. Antihypertensive and neuroprotective effects of catestatin in spontaneously hypertensive rats: interaction with GABAergic transmission in amygdala and brainstem. *Neuroscience*. 2014;270:48–57. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.001.
23. Lin N.H., Gunn D.E., Ryther K.B. et al. Structure-activity studies on 2-methyl-3-(2(S)-pyrrolidinylmethoxy) pyridine (ABT-089): an orally bioavailable 3-pyridyl ether nicotinic acetylcholine receptor ligand with cognition-enhancing properties. *J Med Chem*. 1997;40(3):385–390. DOI: 10.1021/jm960233u.
24. Nakamura M., Jang I.S. Muscarinic M4 receptors regulate GABAergic transmission in rat tuberomammillary nucleus neurons. *Neuropharmacology*. 2012;63(6):936–944. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.07.007.
25. Екушева Е.В. Клинические портреты «типичных» пациентов в практике невролога. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):131–135. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190646. Ekusheva E.V. Clinical portraits of "typical" patients in the practice of a neurologist. *Consilium Medicum*. 2019;21(9):131–135 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190646.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Екушева Евгения Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения» НИУ «БелГУ»; 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Калинина Наталья Николаевна — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России; 170100, Россия, г. Тверь, ул. Советская, д. 4; ORCID iD 0009-0007-9615-2779.

Пархоменко Екатерина Васильевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; 656038, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; ORCID iD 0000-0003-0489-9845.

Хоженко Елена Владимировна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; ORCID iD 0000-0003-0313-1754.

Контактная информация: Екушева Евгения Викторовна, e-mail: ekushevaev@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.02.2024.

Поступила после рецензирования 26.02.2024.

Принята в печать 19.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Evgenia V. Ekusheva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurological Diseases and Neurorehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation; senior researcher of the Laboratory "Issues of Ageing", Belgorod State University; 85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3638-6094.

Natalya N. Kalinina — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Hospital Therapy, Tver State Medical University; 4, Sovetskaya str., Tver, 170100, Russian Federation; ORCID iD 0009-0007-9615-2779.

Ekaterina V. Parkhomenko — C. Sc. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Neurology and Neurosurgery with the Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University; 40, Lenin str., Barnaul, 656038, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0489-9845.

Elena V. Khozhenko — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Neurological Diseases and Neurorehabilitation, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125371, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0313-1754.

Contact information: Evgenia V. Ekusheva, e-mail: ekushevaev@mail.ru.

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

There is no conflict of interest.

Received 02.02.2024.

Revised 26.02.2024.

Accepted 19.03.2024.

БРЕЙНМАКС®



- Усиление нейропротекции
- Улучшение памяти и внимания
- Повышение работоспособности
- Нормализация эмоционального состояния

1. Инструкция по медицинскому применению препарата БРЕЙНМАКС®.

2. Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. РМЖ. 2022;4:51–54.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13 стр.1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28
www.promo-med.ru

Реклама.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

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

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

Титульный лист должен содержать:

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

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

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

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

Резюме к обзору литературы не структурируется.

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

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

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона.

Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.gris.rosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

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

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций. Ссылки на анонимные источники, т. е. источники, не имеющие автора или редактора (приказы, отчеты НИР, нормативные акты, инструкции к лекарственным препаратам и т. п.) следует оформлять как сноски, не внося их в список литературы.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

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

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: article@doctormedia.ru.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.gris.rosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference. Links to anonymous sources (without author or editor), such as orders, research reports, regulations, instructions for medicines, etc. should be formatted as footnotes not including them to references.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: article@doctormedia.ru.

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

У АЛЛОПУРИНОЛА ЕСТЬ ИМЯ –

Милурит®

ЕВРОПЕЙСКИЙ АЛЛОПУРИНОЛ С ПОКАЗАНИЯМИ «ВСЕ ВИДЫ ГИПЕРУРИКЕМИИ»

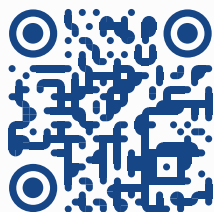
ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ

NEW!
100 таблеток

Для удобства
длительного приёма:

100 мг

300 мг



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

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милурит® (таблетки). Регистрационное удостоверение ЛП-№(000082)-(РГ-РУ) от 14.10.2020. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по мед. применению.
2. Чазова И.Е. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 4. 3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22 (4): 3564. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3564. ISSN 1728-8800 (Print). ISSN 2619-0125 (Online).

ООО «ЭГИС-РУС» 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13
Телефон: +7 (495) 363-39-66; E-mail: moscow@egis.ru, www: ru.egis.health

2000001-459966_12.04.2024



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ