

18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru

DOCTOR.RU
INTERNAL MEDICINE

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 7 (2021)

A.M. LILA

For an interview with
Director at V.A. Nasonova
Scientific and Research Institute
of Rheumatology
see pages 4–6

**Лила
Александр
Михайлович**

Интервью с директором
Научно-исследовательского
института ревматологии
им. В.А. Насоновой
читайте на с. 4–6

Доктор.Ру

ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 20, № 7 (2021)

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Терапия.
Том 20, № 7 (2021)

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2020 — 0,630

Главный редактор выпуска
«Доктор.Ру» Терапия. Том 20, № 7 (2021)
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор

Научные редакторы и рецензенты
Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор
Беляева И.Б., д. м. н., доцент
Визель А.А., д. м. н., профессор
Гайдучова И.З., д. м. н.
Жилыев Е.В., д. м. н., профессор
Зборовская И.А., д. м. н., профессор
Правдюк Н.Г., к. м. н., доцент
Синопальников А.И., д. м. н., профессор

Медицинский советник
Чернова А.П., a.chernova@rmevent.ru

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Ответственный секретарь
Васинович М.А., m.vasinovich@journaldoctor.ru

Литературный редактор
Правдикова П.С.

Реклама
sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция
Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото
на первой обложке, с. 4 — © «Доктор.Ру»

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна

Контакты редакции
107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а.
Тел.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

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

Полные тексты статей доступны
на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU.
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.
Цена свободная

Дата выхода в свет: 31.08.2021
Отпечатано в ООО «Юнион Принт».
Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,
ул. Окский съезд, д. 2
Периодичность: 11 номеров в год.
Тираж Print-версии: 5 000 экз.
Digital-распространение: ~ 21 000 адр.

Доктор.Ру

ТЕРАПИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 20, № 7 (2021)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–6 **Профессор Лиля А.М.:** «На сегодняшний день перед врачом-ревматологом стоит задача правильного выбора препарата среди многообразия доступных...»

РЕВМАТОЛОГИЯ

- 7–11 **Хроническая скелетно-мышечная боль, ассоциированная с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2**
Каратеев А.Е., Лиля А.М., Алексеева Л.И.
- 12–18 **Частота и факторы риска падений у пациентов с ревматоидным артритом**
Никитинская О.А., Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю.
- 19–25 **Псориазический артрит: патогенетическое обоснование современных терапевтических подходов**
Коротчаева Т.В.
- 26–31 **Остеоартрит и гиперурикемия: есть ли взаимосвязь?**
Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Паневин Т.С., Лиля А.М.
- 32–39 **Новые направления в лечении системной склеродермии (системного прогрессирующего склероза)**
Ананьева Л.П.
- 40–50 **Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки**
Панафилина Т.А., Попкова Т.В., Асеева Е.А., Лиля А.М.
- 51–57 **Комбинированная терапия гиалуронатом натрия и хондроитина сульфатом при остеоартрите коленного сустава**
Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Стребкова Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Лиля А.М.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- 58–65 **Характеристика одышки у больных прогрессирующим фибротическим фенотипом интерстициальных заболеваний легких, ассоциированных с ишемической болезнью сердца**
Медведев А.В., Абукириков А.Ф., Зайцева А.С., Мазаева Л.А., Макарьянц Н.Н., Шмелёв Е.И.
- 66–72 **Клинико-рентгенологические проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких**
Саргсян А.П., Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Черноусова Л.Н.
- 73–76 **Внебольничная пневмония с исходом в абсцесс средней доли легкого на фоне хронической обструктивной болезни легких. Клинический случай**
Башмакова О.П., Шилова Л.Н., Черкесова Е.Г., Хортиева С.С.

Doctor.Ru

INTERNAL MEDICINE

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 7 (2021)

INTERVIEW

- 4–6 **Professor A.M. Lila:** “So far, a rheumatologist’s duty is to choose a correct medicinal product from among a number of available products...”

RHEUMATOLOGY

- 7–11 **Chronic Musculoskeletal Pain Associated with a Previous SARS-CoV-2 Infection**
A.E. Karateev, A.M. Lila, L.I. Alekseeva
- 12–18 **Prevalence and Risk Factors of Falls in Patients with Rheumatoid Arthritis**
O.A. Nikitinskaya, O.V. Dobrovolskaya, N.V. Toroptsova, A.Yu. Feklistov
- 19–25 **Psoriatic Arthritis: Pathogenetic Justification of Current Therapeutic Approaches**
T.V. Korotaeva
- 26–31 **Osteoarthritis and Hyperuricemia: Is There a Relationship?**
E.A. Taskina, L.I. Alekseeva, N.G. Kashevarova, T.S. Panevin, A.M. Lila
- 32–39 **New Approaches in Management of Generalized Scleroderma (Progressive Systemic Sclerosis)**
L.P. Ananieva
- 40–50 **A Modern Approach to the Diagnosis and Management of Systemic Lupus Erythematosus**
T.A. Panafidina, T.V. Popkova, E.A. Aseeva, A.M. Lila
- 51–57 **Combination Therapy with Sodium Hyaluronate and Chondroitin Sulfate for Knee Osteoarthritis**
L.I. Alekseeva, N.G. Kashevarova, E.A. Taskina, E.A. Strebkova, E.P. Sharapova, S.G. Anikin, A.M. Lila

PULMONOLOGY

- 58–65 **Shortness of Breath in Patients with Progressive Fibrous Interstitial Lung Disease Associated with Cardio Ischemia**
A.V. Medvedev, A.F. Abubikirov, A.S. Zaitseva, L.A. Mazaeva, N.N. Makaryants, E.I. Shmelev
- 66–72 **Clinical and X-ray Manifestations of Mycobacteriosis in Patients with Chronic Lung Disease**
A.P. Sargsyan, N.N. Makaryants, L.N. Lepekha, L.N. Chernousova
- 73–76 **Community-Acquired Pneumonia and Middle Lobe Abscess Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Case Study**
O.P. Bashmakova, L.N. Shilova, E.G. Cherkesova, S.S. Khortieva

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Internal Medicine.
Vol. 20, No. 7 (2021)

18+

Founded in 2002

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index
2-year impact factor (2020): 0.630

Editor-in-Chief

Doctor.Ru Internal Medicine. Vol. 20, No. 7 (2021)
Yu.A. Karpov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors and Reviewers:

S.N. Avdeev, Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences

I.B. Belyaeva, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

A.A. Vigel, Professor, Doctor of Medical Sciences

I.Z. Gaidukova, Doctor of Medical Sciences

E.V. Zhilyaeva, Professor, Doctor of Medical Sciences

I.A. Zborovskaya, Professor, Doctor of Medical Sciences

N.G. Pravdyuk, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences

A.I. Sinopalnikov, Professor, Doctor of Medical Sciences

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Гепле Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцовой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия

Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малявин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартынов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизыкина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьников М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Associate Member of the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evssegnee, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia
Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia

Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduyrina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malfertheiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyayeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protsenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Студеникин В.М., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turbina, L.G., MD, Moscow, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«На сегодняшний день перед врачом-ревматологом стоит задача правильного выбора препарата среди многообразия доступных...»



Лила Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автор более 490 научных работ, монографий, книг, практических руководств для врачей по ревматологии и 2 патентов на изобретение.

Член президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», вице-президент ассоциации терапевтов Санкт-Петербурга, член Президиума научного общества терапевтов Санкт-Петербурга им. С.П. Боткина.

Награжден 3 медалями Министерства обороны Российской Федерации, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в 2020 году присвоено почетное звание «Почетный работник науки и высоких технологий Российской Федерации».

— **Уважаемый Александр Михайлович, расскажите, пожалуйста, какова структура ревматических заболеваний в Москве? Изменилась ли она за последние 5 лет?**

— В Москве, как и в Российской Федерации в целом, структура ревматических заболеваний примерно одинаковая. Первое место занимает остеоартрит, около 11–13% взрослого населения имеют этот диагноз. В последние годы мы наблюдаем некоторое увеличение заболеваемости остеоартритом в связи с нарастающей тенденцией старения населения. Не каждому такому пациенту требуется стационарное лечение, однако необходимо тщательное наблюдение и раннее назначение терапии из-за прогрессирования заболевания и инвалидизации. Второе место принадлежит воспалительным артритах, основным из которых является ревматоидный артрит (РА), его частота в популяции в среднем составляет 0,8%. Другие заболевания, с которыми чаще всего сталкивается специалист, — это анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) и псориатический артрит (ПсА). Их относят к одной группе спондилоартритов. Зачастую все те симптомы, которые характерны для пациентов с болезнью Бехтерева, наблюдаются

и у больных ПсА, в том числе и поражение позвоночника.

Так называемые системные заболевания соединительной ткани, к которым относятся системная красная волчанка, системная склеродермия, дерматополимиозит, системные васкулиты, встречаются реже. Достаточно редко мы сейчас ставим диагноз «реактивный артрит» (РеА). Это заболевание развивается на фоне хламидийной или кишечной инфекций, причем постэнтэроколитические РеА обычно встречаются в закрытых коллективах после инфекционных вспышек (дизентерии, сальмонеллеза и др.). Хламидийная инфекция, благодаря активному санпросвещению населения, встречается все реже.

— **Сейчас идет разработка новых клинических рекомендаций по ревматологии. Что в них нового?**

— Начнем с того, что меняется сам подход к диагностике. Буквально в прошлом году был предложен новый термин difficult to treat patient — трудно поддающийся лечению пациент. Когда все лабораторные показатели в норме, внешне нет никаких симптомов, но при этом человек продолжает чувствовать себя больным. Такое состояние связано прежде всего с пси-

хологическими факторами: у многих наблюдается депрессия, утомляемость, подавленность и апатия. Мы акцентируем внимание на том, что необходимо «лечить не болезнь, а больного», проводим психопрофилактику, назначаем когнитивно-поведенческую терапию, антидепрессанты. У нас в Институте есть группа специалистов, которые владеют методиками коррекции нарушений такого рода.

Современные диагностические методы направлены на то, чтобы как можно раньше поставить диагноз, попасть в «окно возможности» и достигнуть ремиссии. Например, для диагностики РА, подагры широкое применение получил ультразвуковой метод. Для диагностики васкулита крупных сосудов (болезнь Хортона) ранее использовали биопсию височной артерии, это сложная инвазивная процедура. Сейчас появились новые инструментальные ультразвуковые методы, которые позволяют обойтись без нее. При болезни Бехтерева предлагается низкодозная компьютерная томография, позволяющая в 2–3 раза уменьшить время экспозиции. За счет этого достигается отличная визуализация, но со значительно меньшей лучевой нагрузкой. Используется также

оборудование, сочетающее возможности ПЭТ и МРТ и позволяющее визуализировать участки осевого скелета с повышенной метаболической активностью, что дает наиболее полную картину участков воспаления, где в последующем образуется новая кость и формируется анкилоз позвоночника (в виде «бамбуковой палки»).

Есть обновления и в использовании иммунологических методов. У нас в Институте функционирует единственный аппарат в России — анализатор AKLIDES 2-го поколения. С его помощью мы можем изучать все тонкости антинуклеарного фактора, что имеет большое значение при диагностике так называемой «неполной» или «вероятной» волчанки. Для постановки этого диагноза применяют также тест волчаночной полоски.

— Как изменилась стратегия лечения ревматоидного артрита?

— За последние 20 лет в лечении РА произошел космический прорыв. Он связан с появлением генно-инженерных биологических препаратов, ингибиторов янус-киназ, позволяющих индуцировать ремиссию у пациентов, попадающих в так называемое «окно возможности». Для ее достижения необходимо как можно раньше поставить диагноз и назначить адекватную терапию. Если этот период составляет 12–14 месяцев от начала заболевания, то вероятность стойкой клинической ремиссии весьма высока.

— С чем связан более высокий риск развития злокачественных новообразований у пациентов с ревматическими заболеваниями?

— Дело в том, что целый ряд аутоиммунных и гематологических заболеваний патогенетически очень сходны. В частности, моя докторская диссертация была посвящена сочетанию ревматических и онкогематологических заболеваний. Есть данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с ревматоидным артритом (и особенно с болезнью Шегрена) более высокий риск развития неходжкинских лимфом (НХЛ). Сейчас всем пациентам с диагнозом «болезнь Шегрена» проводится скрининг и дифференциальная диагностика НХЛ. Было показано, что при проведении полихимиотерапии НХЛ достигается достаточно хороший эффект в отношении РА, и наоборот. При других ревматических заболеваниях частота развития онкогематоло-

гических заболеваний соответствует популяционной.

При внедрении в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) особое внимание уделялось изучению нежелательных явлений, в том числе риску развития онкопатологии. Выяснилось, что применение ряда препаратов сопряжено с незначительным риском немеланомного рака кожи, однако его частота не выходит за верхние пределы в популяции. Подтверждения тому, что иммуносупрессивный препарат метотрексат является индуктором онкологических заболеваний, тоже нет.

— Как вы считаете, будет ли широко в ближайшие годы использоваться таргетная терапия с применением генно-инженерных биологических препаратов в ревматологии?

— Безусловно, мы движемся в сторону персонализированной терапии. Инновационные методы лечения связаны с появлением в 2000 году первого ингибитора фактора некроза опухоли (ФНО- α). Сейчас в этой группе уже пять генно-инженерных биологических препаратов, каждый из которых имеет свои особенности. Например, один из них может применяться у женщин в течение всего периода беременности и кормления грудью, соответственно, это расширяет возможности лечения.

Появились также ингибиторы интерлейкина-6, анти-В-клеточные моноклональные антитела, блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов. На сегодняшний день перед врачом-ревматологом стоит непростая задача правильного выбора препарата среди многообразия доступных для максимально эффективного лечения конкретного пациента.

Ингибиторы янус-киназ по эффективности не уступают генно-инженерным биологическим препаратам, а по данным некоторых исследований, даже их превосходят. Одно из их преимуществ — таблетированная форма выпуска, что оказалось особенно востребованным в период пандемии, поскольку пациентам было затруднительно приходить в стационар для внутривенного или подкожного введения лекарства.

— Генно-инженерные препараты в полной мере доступны пациентам?

— Сегодня генно-инженерную биологическую терапию получают порядка 5–8% больных с ревматическими заболеваниями. Хотелось бы увели-

чить этот процент до 15. Однако уже сейчас практически каждый пациент, которому необходима такая терапия, так или иначе ее получает. Это достигается за счет бесплатных программ. Например, за счет программы дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан: федеральных и региональных льготников, прежде всего, больных с инвалидностью. Есть региональные программы, по которым закупают те или иные препараты согласно спискам, предоставляемым главным внештатным специалистом-ревматологом. Кроме того, многие пациенты получают высокотехнологичную медицинскую помощь в рамках ОМС, в том числе и у нас в Институте.

— Помимо фармакотерапии, больным ревматологического профиля часто требуется реабилитация, насколько актуальна эта проблема?

— Реабилитация наших пациентов — один из вопросов, требующих особого внимания. Программы, проводимые в центрах реабилитации без учета специфики течения хронических аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний, зачастую не приносят должного результата, а в некоторых случаях провоцируют обострение. Виной тому — недостаток знаний об этой сложной патологии. Основная задача, стоящая перед нами в настоящее время, — подготовка практических рекомендаций по реабилитации пациентов ревматологического профиля. Для их разработки необходима совместная работа ревматологов и реабилитологов. Рекомендации не должны быть сложными, обширными, но при этом четко «заточены» под конкретные нозологические формы. И главное — они должны быть реализуемы во всех регионах нашей страны.

Не менее важна профилактика ревматических заболеваний. В 2018 году мы совместно с Российским научным медицинским обществом терапевтов запустили общероссийскую программу «Здоровье суставов в надежных руках». Цель ее — информирование населения о факторах риска развития дегенеративных заболеваний суставов и обучение основным навыкам сохранения здоровья опорно-двигательного аппарата. Было проведено около 900 мероприятий в более чем 100 населенных пунктах РФ, в которых активно участвовали волонтеры-медики. Благодаря их помощи охват аудитории в разы увеличился.

— В период пандемии многие крупные медицинские центры были перепрофилированы для больных с COVID-19. Изменилось ли что-то в работе Института?

— С самого начала пандемии Институт принимал больных в плановом порядке, когда во многих других ревматологических стационарах были открыты COVID-отделения. Некоторые иммуносупрессивные препараты мы не применяли или использовали с осторожностью, потому что в случае заболевания COVID-19 прогнозировались осложнения. В Институте было также организовано обсервационное отделение, в котором находились больные из регионов до получения результатов ПЦР-теста.

Практически сразу, уже в апреле 2020 года, на сайте института появились рекомендации «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания» для медицинских специалистов и пациентов, так как наши больные находятся в зоне риска. Рекомендации постоянно обновляются, сейчас к ним добавилась информация о вакцинации: показания и противопоказания, какие вакцины использовать, кому и как их вводить и т.д.

— Насколько опасен COVID-19 для пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями?

— У нас были большие опасения, что на фоне ревматических заболеваний новая коронавирусная инфекция будет протекать очень тяжело. Однако вскоре стало понятно, что это далеко не так, хотя определенные риски существуют. В рекомендациях по лечению тяжелых форм COVID-19 указаны препараты, которые в течение последних десятилетий используются при ревматических заболеваниях, например, ингибитор интерлейкина-6, ингибиторы янус-киназ. К тому же, единственный препарат, который показал эффективность в отношении снижения 28-дневной летальности при COVID-19, — дексаметазон, применяемый при лечении ревматических заболеваний уже на протяжении 70 лет. Вероятно, поэтому, если наши пациенты заболевали COVID-19, то критические ситуации развивались не чаще, чем при других состояниях.

Очень важная задача, стоящая на повестке дня, — вакцинация от COVID-19. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что если у пациента с ревматической патологией имеет место

ремиссия или низкая активность заболевания, то ему можно вводить вакцину.

Специалисты нашего Института в течение последних 7 лет активно изучали особенности ответа организма пациентов при применении вакцин от гриппа и пневмонии. Были сформулированы рекомендации, за какое время до прививки нужно отменить цитостатические препараты и когда после нее вновь назначить, чтобы не подавлять выработку антител и добиться максимального эффекта. С учетом предшествующего опыта разработка рекомендаций о вакцинации от новой коронавирусной инфекции не заняла много времени. В ближайшее время мы начинаем клинические исследования, целью которых является изучение вопросов образования антител у вакцинированных пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в каком титре, через какое время и др.

— Расскажите, пожалуйста, о фундаментальных научных исследованиях, которые проводят в Институте.

— Сформулированы семь основных тем, по которым мы проводим фундаментальные исследования. Сейчас усилия в основном сосредоточены на изучении ранних форм артритов, а также на разработке персонализированной терапии трудно поддающихся лечению пациентов. В течение многих лет у нас ведутся регистры таких больных, а сейчас на повестке дня — создание биобанка. Хранящиеся сыворотки крови в будущем могут быть исследованы при помощи новых технологий, что послужит наполнению big data.

Следующее направление исследований — анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), основные вопросы касаются ранней диагностики так называемых рентгенологических вариантов спондилоартрита и получения максимально точной информации об эффективности лечебных мероприятий в условиях медленного развития заболевания.

Много внимания уделяется изучению ПсА. Мы выяснили, что 46% пациентов с ПсА имеют такие же изменения позвоночника, как при болезни Бехтерева, сейчас работа сосредоточена на исследовании эффективности недавно появившихся инновационных лекарственных препаратов.

В педиатрическом направлении фундаментальные разработки касаются ювенильного РА, системной красной волчанки, различных аутовоспалительных заболеваний (CAPS-синдром, TRAPS-синдром), а также диагностики гене-

тических нарушений, выявить которые затруднительно.

В Институте проводится изучение метаболических нарушений при подагре, проблемы раннего остеоартрита, планируется исследование нарушений биомеханики у этих пациентов. Мы изучаем действие новых препаратов, применяемых для лечения пневмофиброза, системной склеродермии. Разработана система двойной терапии системной красной волчанки с последовательным применением двух генно-инженерных биологических препаратов, проводятся исследования мультитаргетной терапии волчаночного нефрита и др.

Совместно с НМИЦ неврологии мы начали исследования болевого синдрома у больных с РА. Применяя функциональную МРТ, можно получить изображения тех участков головного мозга, которые активируются при различных болевых синдромах, а на основании полученных данных персонализировать терапевтическую тактику при лечении таких больных.

— Участвует ли возглавляемый вами Институт в федеральном проекте «Старшее поколение»?

— Проект интегрирован в научную проблематику Института, при этом для его реализации применяется комплексный подход. У нас есть отдел метаболических заболеваний костей и суставов и научные лаборатории, специалисты которых занимаются вопросами диагностики, профилактики и лечения остеопороза и саркопении. Группа сотрудников уже в течение 10–15 лет проводит многочисленные исследования остеопороза у пациентов с РА. Многие наши больные получают гормональные препараты, которые, к сожалению, существенно ускоряют развитие остеопороза. Кроме того, все более остро стоит проблема остеоартрита у пожилых с сопутствующей саркопенией, в результате чего у пациентов существенно нарушается биомеханика суставов и, соответственно, ускоряется прогрессирование этих состояний. Решение данной проблемы — комплексное, с обязательным участием гериатров. К тому же свои особенности имеет лечение хронической боли у пожилых пациентов из-за частых коморбидных заболеваний, в связи с чем многие обезболивающие, нестероидные противовоспалительные и другие препараты не могут быть назначены из-за прямых противопоказаний.

Специально для *Doctor.Ru*
Васинович М.А.

Хроническая скелетно-мышечная боль, ассоциированная с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2

А.Е. Каратеев¹, А.М. Ли́ла^{1, 2}, Л.И. Алексе́ева¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить проблему хронической скелетно-мышечной боли, ассоциированной с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2. **Основные положения.** COVID-19 — болезнь, вызванная новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, которая характеризуется полиорганным поражением, системным иммунным воспалением, коагулопатией, серьезными нейроэндокринными и метаболическими нарушениями. Последствиями COVID-19, даже при относительно благоприятном течении этого заболевания, могут быть дегенеративные изменения многих органов (прежде всего, диффузный фиброз), различные функциональные и психоэмоциональные расстройства. Поэтому у части пациентов (от 10% до 50% в зависимости от тяжести течения COVID-19) в течение длительного времени после стихания острых проявлений инфекции сохраняются различные симптомы болезни. Это состояние получило названия «постковидный синдром» (ПКС), «длительный COVID-19». Одними из основных проявлений ПКС являются скелетно-мышечная боль, слабость и утомляемость. Вызванное COVID-19 поражение скелетно-мышечной и нервной систем может способствовать обострению заболеваний, характеризующихся хронической болью. Лечение ПКС должно быть направлено на коррекцию функциональных нарушений, контроль боли, активную реабилитацию пациентов.

Заключение. Хроническая боль — одно из центральных проявлений ПКС, требующее серьезного внимания, своевременной диагностики и комплексной персонализированной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, скелетно-мышечная боль.

Вклад авторов: Каратеев А.Е., Алексе́ева Л.И. — обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи; Ли́ла А.М. — проверка содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Каратеев А.Е., Ли́ла А.М., Алексе́ева Л.И. Хроническая скелетно-мышечная боль, ассоциированная с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2. Докт.ру. 2021; 20(7): 7–11. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-7-11

Chronic Musculoskeletal Pain Associated with a Previous SARS-CoV-2 Infection

A.E. Karateev¹, A.M. Lila^{1, 2}, L.I. Alekseeva¹

¹ V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

ABSTRACT

Objective of the Review: To describe the problem of chronic musculoskeletal pain associated with a previous SARS-CoV-2 infection.

Key Points. COVID-19 is a disease caused by the novel coronavirus infection SARS-CoV-2, characterised by multiple organ damage, systemic immune inflammation, coagulopathy, and serious neuroendocrine and metabolic disorders. The consequences of COVID-19, even with a relatively favourable course of this disease, can be degenerative changes in many organs (primarily, diffuse fibrosis), various functional and mental disorders. Therefore, in some patients (10% to 50%, depending on the severity of the course of COVID-19), various symptoms of the disease persist for a long time after the acute manifestations of the infection subside. This condition has been called “post-COVID syndrome” (PCS), or “long-term COVID-19”. One of the main manifestations of PCS is musculoskeletal pain, weakness and fatigue. COVID-19-induced damage to the musculoskeletal and nervous systems can contribute to the exacerbation of diseases characterised by chronic pain. PCS management should be aimed at correcting functional disorders, pain control, and active rehabilitation of patients.

Conclusion. Chronic pain is one of PCS manifestations that requires special attention, timely diagnosis, and comprehensive individual therapy.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, musculoskeletal pain.

Каратеев Андрей Евгеньевич (**автор для переписки**) — д. м. н., заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 2795-4080. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>. E-mail: aekarat@yandex.ru

Ли́ла Александр Михайлович — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. Заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7287-8555. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>. E-mail: amlila@mail.ru

Алексе́ева Людмила Ивановна — д. м. н., заведующая лабораторией остеопатии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 4714-8572. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>. E-mail: dr.alekseeva@gmail.com



Contributions: Karateev, A.E. and Alekseeva, L.I. — review of thematic publications, text of the article; Lila, A.M. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any evident or potential conflicts of interest associated with publication of this article. The study was not supported by any sponsor.

For citation: Karateev A.E., Lila A.M., Alekseeva L.I. Chronic Musculoskeletal Pain Associated with a Previous SARS-CoV-2 Infection. Doctor.Ru. 2021; 20(7): 7–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-7-11

Пандемия болезни, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, продолжается уже более года. По статистике университета Джонса Хопкинса, к началу марта 2021 года в мире было зафиксировано более 114 млн случаев COVID-19, ставших причиной смерти более 2,5 млн людей. В нашей стране общее число лиц, уже перенесших или болеющих в настоящее время COVID-19, составляет 4,2 млн, общее число летальных исходов, связанных с этим заболеванием, — более 85 тысяч¹. Эти грозные цифры показывают значимость вызова, связанного с пандемией, стоящего перед современным здравоохранением и цивилизацией в целом. Без сомнения, борьба с новой болезнью, а именно поиск эффективного лечения и ее профилактика, стали приоритетной задачей для медицинской науки.

Комплексное влияние вируса COVID-19 на человеческий организм определяет многообразие клинических проявлений инфекционного процесса. SARS-CoV-2 вызывает мощную реакцию иммунной системы, активацию клеток моноцитарно-макрофагального ряда, Т- и В-лимфоцитов, каскадную гиперпродукцию цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и др., гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ФНО- α , интерферонов (ИФН- γ , ИФН- α , ИФН- β), различных хемокинов, волнообразное повышение концентрации которых при неблагоприятном течении заболевания принимает характер «цитокинового шторма». Повреждение эндотелиальных клеток, связанное с репликацией SARS-CoV-2 и фиксацией иммунных комплексов, сопровождается диффузным эндотелиальным воспалением, гиперпродукцией сосудистого эндотелиального фактора роста, активацией свертывающей системы и тромбоцитов, вызывающих системные протромботические нарушения. Эта патология реализуется в виде острого васкулита, локальных тромбозов, тромбоемболии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Негативное действие вируса, системная воспалительная реакция и иммуноопосредованная коагулопатия приводят к поражению многих органов и систем. Помимо столь характерных для COVID-19 пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), при этом заболевании возникает поражение сердечно-сосудистой системы (в виде перикардита, миокардита, васкулита сосудов различного калибра), пищеварительной системы (ЖКТ, поджелудочной железы и печени), почек, периферической и центральной нервной систем, скелетно-мышечной системы и др. [1–3].

Очевидно, что различные тканевые повреждения, возникающие при COVID-19, даже в случае благоприятного течения заболевания, не могут проходить бесследно, поскольку неизбежно развитие дегенеративных и дистрофических изменений (в частности, легочного фиброза), появление функциональных нарушений, психоэмоциональных проблем [4]. Комплекс симптомов, сохраняющийся после перенесенной инфекции COVID-19, получил название «постковидный синдром» (ПКС) (по МКБ-10, U09.9, «Состояние после COVID-19»)². В англо-

язычной литературе также достаточно распространен термин «длительный COVID» («Long COVID»).

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Как было отмечено выше, инфекция SARS-CoV-2 оказывает негативное влияние на многие органы и системы человеческого организма.

Последствием вирусной пневмонии становится распространенный интерстициальный легочный фиброз, выраженность которого зависит от объема поражения легочной ткани и тяжести ОРДС. Важным фактором, влияющим на развитие данной патологии, является гиперпродукция трансформирующего фактора роста (TGF- β) — субстанции, обладающей противовоспалительным и иммуносупрессивным действиями, стимулирующей пролиферацию и дифференцировку фибробластов, а также синтез коллагена и подавление активности коллагеназ. Прогрессирующий легочный фиброз приводит к снижению жизненной емкости и перфузионной способности легких, сопровождается постоянным сухим кашлем, одышкой при физической нагрузке и признаками хронической гипоксемии [5, 6].

Фиброз также возникает в ткани миокарда. Причиной этой патологии может быть непосредственное негативное действие SARS-CoV-2, чрезмерная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), связанная с блокадой S-белком вируса АПФ-2 и с вторичным гиперальдостеронизмом; в качестве причины может выступать гипоксия миокарда, повышение нагрузки на ПЖ при массивном поражении легочной ткани, а также негативное кардиотоксическое действие ряда препаратов, которые использовались для лечения COVID-19 (в частности, гидроксихлорохин и азитромицин). Фиброз миокарда приводит к дилатационной кардиомиопатии, сопровождающейся снижением фракции выброса и развитием сердечной недостаточности [7, 8].

Острое поражение почек — одна из наиболее частых висцеральных патологий, которая возникает при тяжелом течении COVID-19. Вирусная инвазия нефроцитов, активация РААС, гипертензия, эндотелиальная дисфункция и сосудистые тромбозы вызывают серьезное нарушение функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности. По данным серии исследований, клинически значимую ренальную патологию отмечали у 20% больных, госпитализированных по поводу COVID-19, а 3–4% пациентов из-за развития острой почечной недостаточности потребовался гемодиализ. Исходом данной патологии может стать прогрессирующий нефросклероз и дальнейшее развитие или прогрессирование хронической болезни почек [9–11].

Большую роль в формировании осложнений COVID-19 играет патология периферических нервов и ЦНС. SARS-CoV-2 способен проникать в нейроны (учитывая широкую представленность АПФ-2 на мембране последних) как при гематогенном распространении, так и путем ретроградного аксонального

¹ <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

² COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). URL: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (дата обращения — 10.03.2021)

транспорта, вызывая в ряде случаев клинически выраженные формы полинейропатии и энцефалита. С вирусным поражением нервной системы связывают хорошо известные ранние симптомы данной инфекции — anosмию и агевзию. Примерно у 10% пациентов появляются такие признаки энцефалита, как выраженная головная боль, головокружение, слабость, сонливость и дезориентация. Помимо прямого действия SARS-CoV-2, поражение нервной системы определяется васкулитом, тромбозом, осложнениями на уровне мелких и крупных сосудов (в том числе развитием ишемического инсульта), нарушениями РААС и влиянием системной воспалительной реакции. Последствиями «нейроинвазии» на фоне COVID-19 становятся демиелинизирующие процессы (описаны случаи развития синдрома Гийена — Барре), очаговые некрозы нейронов, функциональные, сенсорные, нейромышечные и когнитивные нарушения [12–14]. Важную роль в развитии ПКС отводят дисфункции автономной (вегетативной) нервной системы, с которой связывают появление таких симптомов, как ортостатическая гипотензия, сердцебиение, ощущение перебоев в сердце, одышка, головокружение и др. [15].

У большинства пациентов в остром периоде COVID-19 отмечают миалгии, артралгии, выраженную мышечную слабость и «экстремальную» утомляемость. Их причиной являются тканевое повреждение, связанное с иммунокомплексным воспалением, системными микроциркуляторными нарушениями (в том числе с поражением капилляров и формированием сосудистого «сладжа»), нарушения нейромышечной передачи, гипоксемия и тканевая гипоксия. О некрозе мышечной ткани при COVID-19 свидетельствует повышение уровня таких маркеров, как креатинкиназа, АСТ и лактатдегидрогеназа. Крайним проявлением поражения скелетных мышц при COVID-19 становится рабдомиолиз, который описан при тяжелом течении этого заболевания. Последствиями перенесенной инфекции становятся очаговый и рассеянный фиброз мышечной ткани, мышечная атрофия, а также нарушения нейротрансмиттерных процессов [16, 17].

Последствием COVID-19 могут стать серьезные нарушения функции эндокринной системы, в том числе хроническая надпочечниковая недостаточность. SARS-CoV-2 способен вызывать прямое повреждение клеток гипоталамуса, гипофиза и коры надпочечников; некроз клеток эндокринной системы также может быть связан с васкулитом, системной вос-

палительной реакцией и вторичными аутоиммунными нарушениями. В частности, отмечается молекулярная мимикрия спайк-белка SARS-CoV-2 и аденокортикотропного гормона, способная вызвать выработку аутоантител. Гипокортицизм в период после перенесенного COVID-19 может возникать вследствие высокого «напряжения» симпатoadреналовой системы при тяжелом течении вирусной инфекции, особенно при развитии септического состояния. Нельзя забывать о негативном действии на функцию коры надпочечников экзогенных глюкокортикоидов, которые широко используются для лечения тяжелых форм COVID-19 [18].

Иммуногенность SARS-CoV-2, связанная с молекулярной мимикрией этого микроорганизма и мощным иммунным ответом на вирусную инвазию, способна вызывать серьезные иммунные нарушения и появление широкого спектра аутоантител. Так, описано, что после перенесенного COVID-19 значительно повышался титр антинуклеарного фактора, антифосфолипидных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител, Анти-Ro, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллиновому пептиду, антиэритроцитарных антител и др. Соответственно, SARS-CoV-2 может быть триггером ряда аутоиммунных заболеваний: имеются сообщения о развитии у реконвалесцентов после COVID-19 синдрома Гийена — Барре, антифосфолипидного синдрома, болезни Кавасаки, аутоиммунной гемолитической анемии [19, 20].

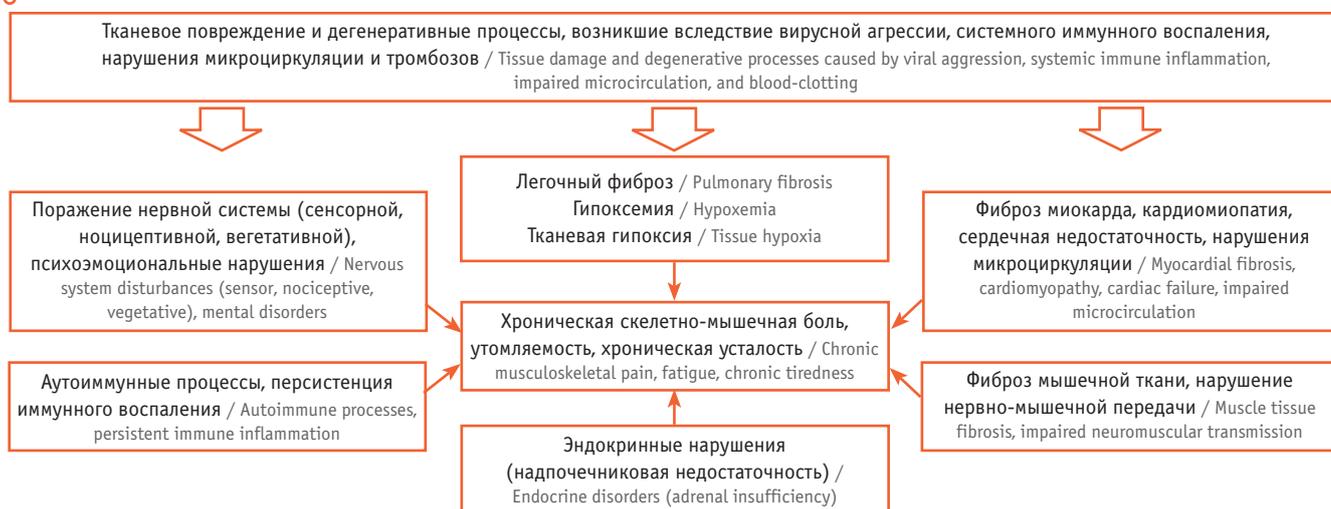
СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНАЯ БОЛЬ В СТРУКТУРЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

В остром периоде COVID-19 миалгии и артралгии отмечают у 50–90% больных, причем частота и выраженность этих симптомов коррелируют с тяжестью заболевания (в частности, с наличием стойкой фебрильной лихорадки) [21].

После завершения острого периода болезни у ряда пациентов сохраняются предпосылки для хронизации боли. Причиной этого, как было отмечено выше, являются дегенеративные и воспалительные изменения в структурах скелетно-мышечной системы, иммунные нарушения, патология периферической и центральной нервной систем (создающая условия для формирования периферической и центральной сенситизации), психоэмоциональные проблемы, а также большой спектр постковидной висцеральной патологии, формирующие неблагоприятный коморбидный фон [4, 22, 23] (рис.).

Рис. Схема развития скелетно-мышечной боли после перенесенного COVID-19

Fig. A pattern of post-COVID-19 musculoskeletal pain



Точной статистики ПКС пока нет, однако предварительные расчеты показывают (в частности, приведенные в работе Н. Kemp и соавт.), что симптомы «длительного COVID» отмечены примерно у 10% пациентов. Так, наблюдение когорты из 4182 пациентов с диагнозом COVID-19, подтвержденным с помощью ПЦР, показало, что у 13% пациентов симптомы сохранялись через 28 дней после завершения острого периода болезни, у 4,5% — через 8 недель, у 2,3% — через 12 недель [24].

Гораздо более высокий процент лиц с ПКС показали египетские ученые I. Galal и соавт. [25], которые провели анализ клинических проявлений у 430 пациентов, перенесших COVID-19. После выздоровления симптомы заболевания сохранялись у 26,5% больных (средняя длительность составила 176 дней \pm 35,1 дня). При этом у 60% выздоровевших отмечали миалгию, у 56% — артралгии, у 50% — признаки депрессии и тревоги, у 50% — нарушения сна, у 40% — головную боль, у 35% — снижение концентрации, у 15% пациентов — нарушения памяти.

Схожие данные были представлены итальянскими учеными A. Carfi и соавт. [26], которые оценили состояние 143 больных, перенесших COVID-19 (критерии выздоровления: отсутствие лихорадки и отрицательный ПЦР). Оценку симптомов проводили в среднем через 60 дней после завершения острого периода болезни. Было отмечено, что лишь 12,6% пациентов не испытывали каких-либо симптомов, связанных с перенесенной инфекцией. При этом суставные боли испытывали 27,3%, боли в груди — 21,7%, миалгии — 12% пациентов. Утомляемость и бессонница были отмечены у 53,1% и 43,4% обследованных лиц.

Британские ученые S. Halpin и соавт. [27] наблюдали когорту из 100 пациентов, выписанных из госпиталя после перенесенного тяжелого COVID-19 (32 пациента находились в реанимационном отделении). Через 1–2 месяца после выписки (в среднем через 48 дней) скелетно-мышечные боли возникали у 30% пациентов, находившихся в реанимационном отделении, у 15% пациентов было более легкое течение вирусной инфекции. Утомляемость сохранялась у 72% и 65% пациентов соответственно.

Исследователи из США, L. Jacobs и соавт. [28], оценили жалобы 183 пациентов, перенесших COVID-19, по данным опроса, на 35-е сутки после выписки из стационара. Согласно полученным данным, мышечную боль отмечали 55,0% пациентов, повышенную утомляемость — 55% опрошенных лиц.

В германской когорте больных COVID-19 частота скелетно-мышечной боли составила 12% [29].

Большой интерес представляет работа F. Soares и соавт. [30], которые сравнили появление скелетно-мышечной боли в группе из 46 больных, госпитализированных по поводу COVID-19, и в группе из 73-х больных, госпитализированных по другим причинам в тот же период. После выписки из стационара частота развития хронической боли (> 3 месяцев) в группе лиц, перенесших COVID-19, составила 19,6%, в контрольной группе — 1,4% ($p = 0,002$). Наличие выраженной утомляемости было отмечено у 66,8% и 2,5% соответственно ($p = 0,001$).

Перенесенный COVID-19 может стать причиной обострения уже имеющейся хронической боли. Так, N. Attal и соавт. [31] оценили состояние 50 пациентов, имевших хроническую невропатическую боль, связанную с полиневропатией, радикулопатией, травмой спинного мозга и перенесенным инсультом. Достаточно легко COVID-19 перенесли 49 паци-

ентов, и лишь 1 погиб вследствие респираторных осложнений. Тем не менее у всех пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, отмечалось усиление невропатической боли.

Последствиями перенесенного COVID-19 может стать развитие или обострение заболеваний, связанных с дисфункцией ноцицептивной и вегетативной нервной систем, для которых характерно наличие выраженной утомляемости, психоэмоциональных нарушений и хронической боли. Речь идет о фибромиалгии и синдроме хронической усталости (доброкачественном миалгическом энцефаломиелите). В настоящее время нет четких данных об увеличении частоты фибромиалгии и доброкачественного миалгического энцефаломиелита у лиц, которые перенесли инфекцию SARS-CoV-2. Однако ПКС, имеющий сходную клинику, может «маскировать» развитие и прогрессирование этих заболеваний, частота которых в мире в последние годы неуклонно растет [32–34].

Любопытно отметить, что COVID-19, при высокой частоте артралгий, относительно редко сопровождается развитием реактивного артрита. Так, M. Gasparotto и соавт. [35] в статье, опубликованной в феврале 2021 года, описывают собственное наблюдение постковидного артрита и приводят описание еще 6 случаев аналогичной патологии, представленных в мировой литературе. На момент написания настоящей статьи нам удалось в системе Pubmed найти описания 14 случаев артрита, возникшего после COVID-19.

ЛЕЧЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА: ПРИНЦИПАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ

Подходы к ведению ПКС должны носить персонализированный характер и определяться индивидуальными особенностями этого состояния у конкретного пациента, в частности, тяжестью органной патологии, такой, например, как легочный фиброз, кардиомиопатия и др., и преобладающими проявлениями (дыхательной и сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, хронической скелетно-мышечной болью, хронической усталостью, психоэмоциональными нарушениями и др.) [4].

Вероятно, основным направлением патогенетической терапии ПКС может стать использование препаратов, тормозящих развитие фиброза (проходящих II–III фазы клинических исследований ингибиторов TGF- β , ингибитора ангиотензина — нинтеданиба), а также применение иммуносупрессивных препаратов, останавливающих персистирующее иммунное воспаление [4].

В ряде случаев при ПКС, особенно при наличии признаков надпочечниковой недостаточности, может обсуждаться вопрос применения небольших доз глюкокортикоидов [4, 36]. Наличие стойкой скелетно-мышечной боли, в том числе связанной с обострениями хронических заболеваний суставов и позвоночника, неврологическими нарушениями, а также реактивным постковидным артритом, требует назначения обезболивающих средств (прежде всего НПВП), а также антидепрессантов и антиконвульсантов.

Принципиальное значение имеют структурированные реабилитационные программы, включающие дозированное повышение физической активности, аэробные упражнения, регулярные прогулки на свежем воздухе, психофизические упражнения и контроль веса. Столь же важны образовательные программы для пациентов, рациональная психотерапия и социальная поддержка, особенно для лиц с выраженными психоэмоциональными и функциональными нарушениями [37–40].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(2): 123–32. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts. *Rheumatology Science and Practice*. 2020; 58(2): 123–32. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
2. Darif D., Hammi I., Kihel A. et al. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? *Microb. Pathog.* 2021; 153: 104799. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104799
3. Capaccione K.M., Yang H., West E. et al. Pathophysiology and Imaging Findings of COVID-19 Infection: An Organ-system Based Review. *Acad. Radiol.* 2021; 28(5): 595–607. DOI: 10.1016/j.acra.2021.01.022
4. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2021; 1–9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
5. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 320(2): L257–65. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2020
6. Zhang C., Wu Z., Li J.-W. et al. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021; 93(3): 1378–86. DOI: 10.1002/jmv.26634
7. Shchendrygina A., Nagel E., Puntmann V.O. et al. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2021; 19(1): 5–14. DOI: 10.1080/14779072.2021.1844005
8. Ferrara F., Vitiello A. Scientific and pharmacological rationale for the treatment of cardiac damage caused by COVID-19. *Discov. Med.* 2020; 30(161): 155–61
9. Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P. et al. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2020; 1–23. DOI: 10.1080/10408363.2020.1860895
10. Amann K., Boor P., Wiech T. et al. COVID-19 effects on the kidney. *Pathologe.* 2021; 1–5. DOI: 10.1007/s00292-020-00900-x
11. Askari H., Sanadgol N., Azarnezhad A. et al. Kidney diseases and COVID-19 infection: causes and effect, supportive therapeutics and nutritional perspectives. *Heliyon.* 2021; 7(1): e06008. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06008
12. Lahiri D., Ardila A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus.* 2020; 12(4): e7889. DOI: 10.7759/cureus.7889
13. Javed A. Neurological associations of SARS-CoV-2 infection: A Systematic Review. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2021. DOI: 10.2174/1871527320666210216121211
14. Bandeira I.P., Schlindwein M.A.M., Breis L.C. et al. Neurological Complications of the COVID-19 Pandemic: What Have We Got So Far? *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1321: 21–31. DOI: 10.1007/978-3-030-59261-5_2
15. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin. Med. (Lond).* 2021; 21(1): e63–7. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
16. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021; 9(3): e14726. DOI: 10.14814/phy2.14726
17. De Giorgio M.R., Di Noia S., Morciano C. et al. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol.* 2020; 39(4): 307–12. DOI: 10.36185/2532-1900-034
18. Somasundaram N.P., Ranathunga I., Ratnasamy V. et al. The Impact of SARS-Cov-2 Virus Infection on the Endocrine System. *J. Endocr. Soc.* 2020; 4(8): bvaa082. DOI: 10.1210/jendso/bvaa082
19. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19(8): 102597. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102597
20. Dotan A., Muller S., Kanduc D. et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2021; 20(4): 102792. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102792
21. Weng L.M., Su X., Wang X.Q. Pain Symptoms in Patients with Coronavirus Disease (COVID-19): A Literature Review. *J. Pain Res.* 2021; 14: 147–59. DOI: 10.2147/JPR.S269206
22. Walitt B., Bartrum E. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. *Pain Rep.* 2021; 6(1): e887. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000887
23. Marinangeli F., Giarratano A., Petrini F. Chronic Pain and COVID-19: pathophysiological, clinical and organizational issues. *Minerva Anestesiol.* 2020. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.15029-6
24. Kemp H.I., Corner E., Colvin L.A. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br. J. Anaesth.* 2020; 125(4): 436–40. DOI: 10.1016/j.bja.2020.05.021
25. Galal I., Mohamed Hussein A.A.R., Amin M.T. et al. Determinants of Persistent Post COVID-19 symptoms: Value of a Novel COVID-19 symptoms score. *The Egyptian Journal of Bronchology.* 2021; 15: 10. DOI: 10.1186/s43168-020-00049-4
26. Carfi A., Bernabei R., Landi F. et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6): 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
27. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021; 93(2): 1013–22. DOI: 10.1002/jmv.26368
28. Jacobs L.G., Paleoudis E.G., Bari D.L.-D. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020; 15(12): e0243882. DOI: 10.1371/journal.pone.0243882
29. Meyer-Frießem C.H., Gierthmühlen J., Baron R. et al. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: a narrative review of current knowledge. *Pain Rep.* 2021; 6(1): e893. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000893
30. Soares F.H.C., Kubota G.T., Fernandes A.M. et al. Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivors, a controlled study. *Eur. J. Pain.* 2021; 25(6): 1342–54. DOI: 10.1002/ejp.1755
31. Attal N., Martinez V., Bouhassira D. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Rep.* 2021; 6(1): e884. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000884
32. Mohabbat A.B., Mohabbat N.M.L., Wight E.C. Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome in the Age of COVID-19. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes.* 2020; 4(6): 764–6. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002
33. Komaroff A.L., Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 7: 606824. DOI: 10.3389/fmed.2020.606824
34. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med. Hypotheses.* 2021; 146: 110469. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110469
35. Gasparotto M., Framba V., Piovella C. et al. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin. Rheumatol.* 2021; 1–6. DOI: 10.1007/s10067-020-05550-1
36. Chandrashekar S., Jaladhar P., Paramshetti S. et al. Post COVID Inflammation Syndrome: Different Manifestations Caused by the Virus. *J. Assoc. Physicians India.* 2020; 68(12): 33–4
37. Demeco A., Marotta N., Barletta M. et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48(8): 300060520948382. DOI: 10.1177/0300060520948382
38. Candan S.A., Elibol N., Abdullahi A. Consideration of prevention and management of long-term consequences of post-acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19. *Physiother. Theory Pract.* 2020; 36(6): 663–8. DOI: 10.1080/09593985.2020.1766181
39. Yang Y.-C., Chou C.-L., Kao C.-L. Exercise, nutrition, and medication considerations in the light of the COVID pandemic, with specific focus on geriatric population: A literature review. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020; 83(11): 977–80. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000393
40. Фесюн А.Д., Лобанов А.А., Рачин А.П. и др. Вызовы и подходы к медицинской реабилитации пациентов, перенесших осложнения COVID-19. Вестник восстановительной медицины. 2020; 97(3): 3–13. [Fesyun A.D., Lobanov A.A., Rachin A.P. et al. Challenges and approaches to medical rehabilitation of patients with COVID-19 complications. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2020; 97(3): 3–13. (in Russian)]. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-97-3-3-13 

Поступила / Received: 12.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 10.06.2021



Частота и факторы риска падений у пациентов с ревматоидным артритом

О.А. Никитинская, О.В. Добровольская, Н.В. Торопцова, А.Ю. Феклистов

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить частоту и выявить факторы риска (ФР) падений у больных ревматоидным артритом (РА).

Дизайн: трехлетнее проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включили 122 больных РА (средний возраст — 60 [55; 67] лет). Было проведено клинико-лабораторное обследование с оценкой активности РА, физической активности и силы мышц кистей. Для определения предикторов падений проведен многофакторный логистический регрессионный анализ.

Результаты. В ходе проспективного наблюдения у 60% больных РА были зафиксированы падения, при этом в 25% случаев они случались 2 раза и более. Однофакторный регрессионный анализ показал, что на возникновение падений у лиц с РА влияли возраст ($p = 0,0041$), курение ($p = 0,032$), падения в анамнезе ($p = 0,032$) и наличие у пациента асептических некрозов суставов ($p = 0,046$). На основании выделенных ФР построена модель прогнозирования падений у пациентов с РА, обладающая чувствительностью 74,2% и специфичностью 83,7%.

Заключение. Высокая частота падений и связанных с ними низкоэнергетических переломов у больных РА диктует необходимость создания стратегической профилактической программы. Представленная модель прогнозирования обладает хорошей прогностической значимостью и может быть использована для выявления повышенного риска падений у лиц с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, падения, факторы риска, частота падений.

Вклад авторов: Никитинская О.А. — сбор клинического материала, статистический анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Добровольская О.В. — сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Торопцова Н.В. — разработка дизайна исследования, проверка содержания, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Феклистов А.Ю. — сбор клинического материала, создание базы данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» № АААА-А19-119021190150-6. Исследование не имело спонсорской поддержки, авторы не получили гонорар за статью.

Для цитирования: Никитинская О.А., Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю. Частота и факторы риска падений у пациентов с ревматоидным артритом. Доктор.Ру. 2021; 20(7): 12–18. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-12-18

Prevalence and Risk Factors of Falls in Patients with Rheumatoid Arthritis

O.A. Nikitinskaya, O.V. Dobrovolskaya, N.V. Toroptsova, A.Yu. Feklistov

V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522

ABSTRACT

Study Objective: To identify the prevalence and risk factors (RFs) of falls in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Study Design: A three-year prospective study.

Materials and Methods. The study included 122 patients with RA (mean age: 60 [55; 67] years old). We undertook a clinical and laboratory examination and assessed RA, physical activity, and muscle strength in hands. In order to predict falls, we used a multifactorial logistic regression analysis.

Study Results. During the prospective observation, 60% of RA patients had falls, and 25% of them had 2 and more falls. The single-factor regressive analysis showed that the prevalence of falls in patients with RA was impacted by the age ($p = 0.0041$), smoking ($p = 0.032$), history of falls ($p = 0.032$), and presence of aseptic joint necrosis ($p = 0.046$). The RFs were used to construct a prediction model for RA patients with the sensitivity of 74.2% and specificity 83.7%.

Conclusion. High prevalence of falls and associated low-energy fractures in RA patients necessitate creation of a strategic prevention program. Our prediction model possesses good prognostic value and can be used to identify a high risk of falls in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, falls, risk factors, prevalence of falls.

Contributions: Nikitinskaya, O.A. — clinical material collection, statistical data analysis and interpretation, review of thematic publications, text of the article; Dobrovolskaya, O.V. — clinical material collection, review of thematic publications, text of the article; Toroptsova, N.V. — study

Никитинская Оксана Анатольевна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 4372-8931. <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>. E-mail: nikitinskaya@niir.su
Добровольская Ольга Валерьевна (автор для переписки) — к. м. н., научный сотрудник лаборатории остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 1417-8189. <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>. E-mail: olgavdobr@mail.ru

Торопцова Наталья Владимировна — д. м. н., заведующая лабораторией остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 5650-2058. <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>. E-mail: torop@iramn.ru
Феклистов Алексей Юрьевич — младший научный сотрудник лаборатории остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 9482-7473. <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>. E-mail: epid@iramn.ru



design, review of material, editing of the text of the article, approval of the manuscript for publication; Feklistov, A.Yu. — clinical material collection, database generation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The article is prepared as a part of a fundamental scientific topic “Elaboration of Complex Therapies for Musculoskeletal System Disorders” No. AAAA-A19-119021190150-6. The study was not supported by any sponsor, and the authors were not paid for the article.

For citation: Nikitinskaya O.A., Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V., Feklistov A.Yu. Prevalence and Risk Factors of Falls in Patients with Rheumatoid Arthritis. Doctor.Ru. 2021; 20(7): 12–18. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-12-18

ВВЕДЕНИЕ

Падения у пациентов с ревматоидным артритом (РА) тесно связаны с осложнениями ревматических заболеваний, в частности со вторичным остеопорозом и низкоэнергетическими переломами. Как известно, РА является самым распространенным из аутоиммунных воспалительных заболеваний, и давно доказана его самостоятельная роль в уменьшении минеральной плотности кости и снижении ее прочности, что может способствовать возникновению переломов при минимальном травматическом воздействии или при небольших физических усилиях [1]. Развитию вторичного остеопороза при РА также способствуют сниженная физическая активность, отрицательно влияющая на метаболизм костной ткани и состояние мышц, что в свою очередь может приводить к падениям и переломам. Проведенные исследования выявили, что низкоэнергетические переломы различных локализаций у лиц, страдающих РА, возникают в 1,5–2 раза чаще, чем в популяции [2–4]. Иногда такие переломы возникают спонтанно, но чаще прослеживается их связь с падениями с высоты собственного роста.

Падение определяется как неожиданное событие, при котором человек оказывается на земле, полу или другом более низком уровне, [5] и является независимым фактором риска (ФР) остеопоротических переломов, а некоторые события и состояния расцениваются как предикторы падений. Среди ФР падений в настоящее время выделяют немодифицируемые (неуправляемые), модифицируемые (управляемые) и частично модифицируемые. К немодифицируемым ФР относятся возраст, пол, случаи падений в анамнезе, этническая принадлежность, заболевания с вовлечением различных систем и органов (неврологические, сердечно-сосудистые, эндокринные, связанные с поражением опорно-двигательного аппарата, анемия, иммобилизация), нарушение когнитивных функций. Модифицируемыми ФР падений являются как низкий, так и высокий ИМТ, недостаточная физическая активность, курение, злоупотребление алкоголем, нарушение сна, страх падений, обувь на неустойчивой подошве, факторы окружающей среды (например, неровная или скользкая поверхность), использование неподходящих вспомогательных средств и приспособлений для ходьбы. Частично модифицируемыми ФР считаются депрессия, нарушения зрения, хронический болевой синдром, полипрагмазия и прием препаратов, повышающих риск падений (нитровазодилаторов, диуретиков, антиаритмических и психотропных средств, глюкокортикоидов, НПВП и ненаркотических анальгетиков) [6].

У больных РА падения могут быть связаны с мышечной слабостью, нарушением функционирования суставов, постуральной нестабильностью и со снижением подвижности, обусловленными основным заболеванием [7–9]. По данным зарубежных исследований, частота падений среди лиц с РА варьировала от 10% до 50% и значимо зависела от наличия предшествовавших падений [10]. Степень влияния некоторых других факторов (возраста, длительности и активности РА) на риск падений изучена недостаточно, результаты исследований противоречивы и требуют уточнения [11, 12].

Необходимость выявления прогностических и потенциально модифицируемых ФР имеет важное значение, так как может служить основой для разработки эффективных стратегий предотвращения падений у больных РА.

Цель исследования: определить частоту и выявить ФР падений у больных РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работу проводили в лаборатории остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в рамках научной темы № AAAA-A19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы». Протокол исследования, форма информированного согласия и информационного листка пациента одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Критериями включения были достоверный РА, диагностированный на основании критериев American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 года, женский пол, возраст 40–75 лет, способность прочитать информацию, изложенную в информационном листке пациента, и подписать форму информированного согласия, отсутствие психических и когнитивных нарушений, отсутствие тяжелой органной недостаточности. В исследование были включены 122 пациентки, подписавшие информированное согласие, которые были опрошены с использованием унифицированного опросника. Всем пациенткам проведено клинико-лабораторное обследование с определением ИМТ (кг/м²), оценкой степени активности заболевания, мышечной силы и физической работоспособности. Повторные опросы проводили через 12, 24 и 36 месяцев.

Оценка активности воспаления при РА осуществлялась по значениям СОЭ (мм/ч), СРБ (мг/л) и индекса DAS28 (Disease Activity Score): высокая активность — $DAS28 > 5,1$; умеренная — $3,1 \leq DAS28 \leq 5,1$; низкая — $2,6 < DAS28 < 3,1$; ремиссия — $DAS28 < 2,6$. Мышечную силу измеряли с помощью механического кистевого динамометра ДК-100 на обеих руках, для анализа использовали худший показатель. Значение силы сжатия кисти менее 16 кг расценивали как проявление мышечной слабости. Физическую работоспособность оценивали по краткому комплексу тестов оценки физической формы (The Short Physical Performance Battery, SPPB). Результат SPPB ранжировался следующим образом: 10–12 баллов — астении нет; 8–9 баллов — преастения; 7 баллов и менее — астения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью прикладных программ Statistica 12.0 и SPSS 15.0. Анализ распределения данных с использованием теста Шапиро — Уилка показал ненормальный характер распределения по большинству оцениваемых показателей, поэтому количественные данные были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили], а качественные — в виде абсолютных и относительных частот. Для сравнения результатов двух несвязанных групп использовали U-тест Манна — Уитни и критерий χ^2 с уровнем значимости $p < 0,05$.

Для установления взаимосвязи между падениями и предполагаемыми ФР использовали модели однофакторной и многофакторной логистической регрессии, в которых в качестве зависимой переменной выступали случаи падений, произошедшие в ходе наблюдения. Результаты регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Для построения моделей с целью прогноза риска падений использовали метод этапного исключения параметров при первоначальной оценке всех ФР, показавших в однофакторном регрессионном анализе ОШ 1 и более и не коррелировавших между собой. В качестве границы разделения риска было выбрано значение, характеризовавшееся наилучшим соотношением чувствительности и специфичности, которое определяли при помощи индекса Йодена (Youden Index).

С целью определения точности полученной регрессионной модели были выполнены оценка чувствительности и специфичности и построение характеристической кривой (ROC-анализ) с оценкой площади под ней (AUC, Area Under Curve). При значениях AUC 0,9–1,0 значимость прогноза модели расценивали как отличную, при 0,8–0,9 — как очень хорошую, при 0,7–0,8 — как хорошую и при 0,6–0,7 — как среднюю. Данные AUC показаны в виде среднего значения со стандартным отклонением (M ± SD) и 95%-ного ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика лиц, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*.

Установлено, что за 3 года наблюдений падали 73 (59,8%) больных, при этом у 31 (25,4%) пациентки падения происходили чаще 1 раза. У 12 (9,8%) больных произошли 15 переломов, 13 (86,7%) из них — вследствие падений с высоты собственного роста.

Между женщинами, у которых произошли падения, и женщинами, которые не падали, выявлена значимая разница по возрасту (p = 0,0079), ИМТ (p = 0,028), частоте курения (p = 0,076) и наличию падений в течение предшествовавшего опросу года (p < 0,0001) (*табл. 2*).

Таблица 1 / Table 1

Характеристика выборки пациенток с ревматоидным артритом, Me [25-й; 75-й перцентили]
Characteristics of female patients with rheumatoid arthritis, Me [25th; 75th percentile]

Параметры / Parameter	Значения / Value
Возраст, годы / Age, years	60 [55; 67]
Индекс массы тела, кг/см ² / BMI, kg/cm ²	25,9 [22,9; 29,4]
Курение / Smoking, n (%)	16 (13,1)
Падения в течение предшествовавших 12 месяцев / Falls within previous 12 months, n (%)	43 (35,2)
Длительность заболевания, годы / Duration of disease, years	9,0 [4,7; 19,5]
Наличие асептических некрозов суставов / Aseptic joint necrosis, n (%)	16 (13,1)
Прием глюкокортикоидов / Glucocorticoids administration, n (%)	80 (65,6)
DAS28, балл / DAS28, points	4,8 [4,5; 5,5]
Ремиссия и низкая активность ревматоидного артрита / Remission and low RA activity, n (%)	6 (4,9)
Высокая активность ревматоидного артрита / High RA activity, n (%)	37 (30,3)
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч / Sedimentation rate, mm/h	23 [13; 35]
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/L	13,6 [5,4; 31,7]
Мочевая кислота, ммоль/л / Uric acid, mmol/L	237 [191; 299]
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	57 [49,0; 67,0]
SPPB, балл / SPPB, points	8 [7; 9]
Астения / Asthenia, n (%)	39 (31,9)
Преастения / Pre-asthenia, n (%)	47 (38,5)
Сила сжатия кисти > 16 кг / Hand strength > 16kg, n (%)	46 (37,7)

Таблица 2 / Table 2

Сравнительная характеристика пациенток с ревматоидным артритом, у которых были эпизоды падений, с пациентками, у которых падений не было, Me [25-й; 75-й перцентили]
Comparison of patients with rheumatoid arthritis, who had history of falls, and patients who did not have any falls, Me [25th; 75th percentile]

Параметры / Parameter	Падения были / History of falls (n = 73)	Падений не было / No falls (n = 49)	p
Возраст, годы / Age, years	61,0 [57,0; 64,0]	58,0 [52,0; 63,0]	0,0079
Индекс массы тела, кг/см ² / BMI, kg/cm ²	24,8 [22,5; 28,3]	27,6 [24,3; 30,4]	0,028
Курение / Smoking, n (%)	14 (19,2)	3 (6,1)	0,076
Падения в течение предшествовавших 12 месяцев / Falls within previous 12 months, n (%)	42 (57,5)	1 (2)	< 0,0001
Длительность заболевания, годы / Duration of disease, years	11,0 [4,0; 20,0]	7,0 [5,0; 16,0]	0,825
Наличие асептических некрозов суставов / Aseptic joint necrosis, n (%)	13 (17,8)	3 (6,1)	0,1
Прием глюкокортикоидов / Glucocorticoids administration, n (%)	52 (71,2)	28 (57,1)	0,11
DAS28, балл / DAS28, points	4,8 [4,5; 20,0]	4,8 [4,3; 5,2]	0,502
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч / Sedimentation rate, mm/h	25 [13,0; 35,0]	20 [12,0; 35]	0,29
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/L	16,5 [6,3; 32,7]	9,3 [4,4; 28,2]	0,12
Мочевая кислота, ммоль/л / Uric acid, mmol/L	237,0 [196,0; 302,0]	234,0 [168,0; 289,0]	0,45
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	57,0 [49,0; 69,0]	57,0 [48,4; 67,0]	0,88
SPPB, балл / SPPB, points	8 [6; 9]	8 [7; 10]	0,18
Сила сжатия кисти < 16 кг / Hand strength > 16kg, n (%)	49 (67,1)	27 (55,1)	0,18

В ходе однофакторного регрессионного анализа оказалось, что из оцениваемых нами ФР на возникновение падений у лиц с РА влияли возраст ($p = 0,0041$), курение ($p = 0,032$), падения в анамнезе ($p = 0,032$) и наличие у пациенток асептических некрозов крупных суставов нижних конечностей ($p = 0,046$) (табл. 3). А такие факторы, как ИМТ, длительность заболевания, прием глюкокортикоидов, показатели активности заболевания, значения теста физической работоспособности и силы сжатия кисти, не были связаны с риском падений ($p > 0,05$) (см. табл. 3).

В ходе многофакторного регрессионного анализа оценка выявленных ФР падений показала статистически значимое влияние на риск падений только двух факторов, а именно: возраста и предшествовавших падений (табл. 4).

Мы провели сравнение между группами в зависимости от показателей DAS28. Выявлено, что среди больных с умеренной активностью РА возраст падавших женщин значительно отличался от возраста женщин, избежавших падений. У падавших пациенток также были падения в анамнезе,

и они имели худшие показатели результатов SPPB и силы сжатия кисти (табл. 5).

Пациентки с высокой активностью РА не различались по возрасту и показателям мышечной силы, но у них были обнаружены значимые различия по уровню мочевого кислоты в сыворотке крови, а также по наличию предшествовавших падений (табл. 6).

При сравнении показателей у больных РА, падавших два раза и более ($n = 31$), с показателями упавших только один раз ($n = 42$), было выявлено, что статистически значимо отличалось количество лиц, имевших падения в предшествовавший год, их было больше среди часто падавших (22 (71%) и 20 (47,6%) человек соответственно, $p < 0,00001$). Несмотря на то что среди пациенток, падавших несколько раз, доля лиц, имевших асептические некрозы, была в 2 раза больше по сравнению с больными, избежавшими падений (4 (12,9%) и 3 (6,1%) соответственно), эти различия не получили статистического подтверждения ($p = 0,45$). В то же время статистически значимые различия по числу

Таблица 3 / Table 3

**Влияние предполагаемых факторов на риск падений
(однофакторный регрессионный анализ)**
Impact from possible factors over the risk of falls (single-factor regressive analysis)

Факторы риска / Risk factors	Отношение шансов (95%-ный доверительный интервал) / Odds ratios (95% confidence interval)	p
Возраст / Age	1,06 (1,01–1,10)	0,0041
Индекс массы тела / BMI	0,95 (0,88–1,02)	0,14
Курение / Smoking	3,64 (0,97–13,60)	0,032
Падения в течение предшествовавших 12 месяцев / Falls within previous 12 months	65,0 (8,33–504,6)	0,032
Длительность заболевания / Duration of disease	1,012 (0,98–1,05)	0,43
Наличие асептических некрозов суставов / Aseptic joint necrosis	3,40 (0,90–12,87)	0,046
Прием глюкокортикоидов / Glucocorticoids administration	1,86 (0,85–4,04)	0,16
DAS28	1,21 (0,82–1,78)	0,36
Скорость оседания эритроцитов / Sedimentation rate	1,02 (0,99–1,04)	0,21
С-реактивный белок / C-reactive protein	1,00 (0,99–1,02)	0,47
Креатинин / Creatinine	1,00 (0,98–1,03)	0,72
SPPB	0,88 (0,73–1,06)	0,16
Сила сжатия кисти < 16 кг / Hand strength > 16kg	0,53 (0,24–1,17)	0,11

Таблица 4 / Table 4

**Взаимосвязь выделенных факторов риска и падений
(многофакторный логистический анализ)**
Relations between the risk factors and falls (multifactorial logistic analysis)

Факторы риска / Risk factors	Отношение шансов (95%-ный доверительный интервал) / Odds ratios (95% confidence interval)	p
Возраст / Age	1,07 (1,00–1,13)	< 0,05
Курение / Smoking	1,71 (0,29–9,95)	> 0,05
Падения в течение предшествовавших 12 месяцев / Falls within previous 12 months, n (%)	103,7 (9,06–1186,45)	< 0,05
Наличие асептических некрозов / Aseptic joint necrosis, n (%)	0,52 (0,07–3,86)	> 0,05

пациенток, имевших асептические некрозы суставов, наблюдались в группе, где было отмечено одно падение, и в группе,

где падений не было (9 (21,4% и 3 (6,1%) соответственно, $p = 0,024$).

Таблица 5 / Table 5

Сравнительная характеристика пациенток с умеренной активностью ревматоидного артрита в зависимости от наличия падений, Me [25-й; 75-й перцентили]
Comparison of patients with moderate RA depending on the history of falls, Me [25th; 75th percentile]

Параметры / Parameter	Падения были / History of falls (n = 51)	Падений не было / No falls (n = 28)	p
Возраст, годы / Age, years	64,0 [59,0; 70,5]	57,5 [52,0; 62,5]	0,0011
Индекс массы тела, кг/см ² / BMI, kg/cm ²	25,3 [22,9; 30,3]	27,6 [24,3; 30,4]	0,337
Курение / Smoking, n (%)	10 (19,6)	3 (10,7)	0,25
Падения в течение предшествовавших 12 месяцев / Falls within previous 12 months, n (%)	21 (41,1)	1 (3,6)	0,00019
Длительность заболевания, годы / Duration of disease, years	12,5 [4,0; 23,0]	8,0 [5,0; 15,0]	0,59
Наличие асептических некрозов / Aseptic joint necrosis, n (%)	4 (7,8)	1 (3,6)	0,65
Прием глюкокортикоидов / Glucocorticoids administration, n (%)	22 (43,1)	15 (53,6)	0,71
DAS28	4,5 [3,6; 4,7]	4,6 [3,8; 4,8]	0,32
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч / Sedimentation rate, mm/h	20,0 [10,0; 30,0]	16 [6,0; 34]	0,5
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/L	11,8 [3,8; 22,2]	8,4 [1,7; 18,2]	0,23
Мочевая кислота, ммоль/л / Uric acid, mmol/L	231,0 [169,0; 305,0]	230,0 [186,0; 287,0]	0,38
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	61,0 [51,0; 69,0]	57,8 [52,0; 67,0]	0,99
SPPB, балл / SPPB, points	7,0 [5,0; 9,0]	9,0 [7,0; 10,0]	0,04
Сила сжатия кисти < 16 кг / Hand strength > 16kg, n (%)	42 (82,4)	16 (57,1)	0,021

Таблица 6 / Table 6

Сравнительная характеристика пациенток с высокой активностью ревматоидного артрита в зависимости от наличия падений, Me [25-й; 75-й перцентили]
Comparison of patients with highly active RA depending on the history of falls, Me [25th; 75th percentile]

Параметры / Parameter	Падения были / History of falls (n = 25)	Падений не было / No falls (n = 12)	p
Возраст, годы / Age, years	60,0 [55,0; 67,0]	58,5 [51,5; 63,5]	0,21
Индекс массы тела, кг/см ² / BMI, kg/cm ²	25,2 [20,9; 27,4]	26,2 [24,3; 30,4]	0,14
Курение / Smoking, n (%)	2 (8)	0	0,7
Падения в течение предшествовавших 12 месяцев / Falls within previous 12 months, n (%)	13 (52)	0	0,012
Длительность заболевания, годы / Duration of disease, years	12,0 [3,0; 20,0]	6,0 [4,5; 9,8]	0,24
Наличие асептических некрозов / Aseptic joint necrosis, n (%)	13 (52,0)	0	0,32
Прием глюкокортикоидов / Glucocorticoids administration, n (%)	22 (88,0)	7 (58,3)	0,15
DAS28	5,8 [5,4; 6,3]	5,5 [5,3; 5,7]	0,24
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч / Sedimentation rate, mm/h	35,0 [28,0; 48,0]	30 [16,0; 42]	0,37
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/L	34,5 [18,6; 75,6]	14,2 [5,5; 47,5]	0,15
Мочевая кислота, ммоль/л / Uric acid, mmol/L	236,0 [218,0; 293,0]	155,0 [140,0; 224,0]	0,028
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	54,0 [46,0; 66,0]	55,0 [44,4; 64,0]	0,99
SPPB, балл / SPPB, points	8,0 [7,0; 9,0]	9,0 [8,0; 10,0]	0,4
Сила сжатия кисти < 16 кг / Hand strength > 16kg, n (%)	14 (56,0)	8 (66,7)	0,8

Проведено построение различных моделей прогнозирования падений у лиц с РА и выделена одна из них, позволяющая прогнозировать результат с чувствительностью 74,2%, специфичностью 83,7% и точностью 78%:

$$-2,078 + 0,065 \times \text{возраст} + 0,652 \times \text{курение} + 4,523 \times \text{падения за предшествовавший год} + 0,041 \times \text{креатинин},$$

где возраст — количество полных лет жизни; курение — да = 1, нет = 0; падения за предшествовавший год — да = 1, нет = 0; креатинин — значение в мкмоль/л.

Высоким риск падений можно считать в том случае, если при расчете по данной формуле полученные значения будут больше 10,4.

Проверка прогнозируемых по формуле и случившихся падений с помощью ROC-анализа показала, что площадь под кривой составляет больше 0,8; AUC = 0,847 ± 0,035; 95%-ный ДИ [0,779; 0,916], что расценивается как очень хорошая прогностическая значимость модели (рис.).

Представленная модель может быть легко трансформирована в электронный калькулятор для использования в клинической практике.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение возможностей прогнозирования риска падений у больных РА является важной задачей, так как на основании выявленных предикторов, особенно модифицируемых, может быть выстроена система профилактики падений, и, как следствие, уменьшена частота низкоэнергетических переломов у этих пациентов.

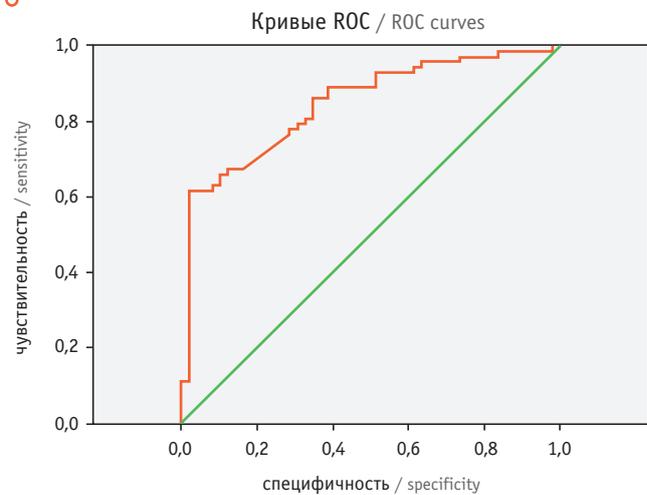
В нашем исследовании 59,8% включенных больных падали в течение проспективного наблюдения, при этом у 25,4% лиц падений было более одного, а каждое восьмое падение привело к перелому. В других проспективных исследованиях с различными сроками наблюдения частота падений составляла от 36% (годовое исследование) до 47,5% (4-летнее исследование), при этом в работах E.K. Stanmore и соавт. [8] и K. Mamoto и соавт. [13] множественные падения были зафиксированы у половины пациентов.

В результате проведенного нами многофакторного анализа установлено, что статистически значимое совокупное влияние на риск падений у больных РА оказывали возраст пациентов (ОШ — 1,07; 95%-ный ДИ: 1,00–1,13, $p < 0,05$) и предшествовавшие падения (ОШ — 103,7; 95%-ный ДИ: 9,06–1186,45, $p < 0,05$).

Полученные нами данные согласуются с результатами 4-летнего проспективного исследования TOMORROW, в котором также было показано, что возраст и падения в анамнезе выступали в качестве значимых предикторов будущих падений [13]. Связь между возрастом и возникновением падений была показана и в проспективном исследовании, проведенном D. Bugdauci и соавт. [14], в то же время результаты, полученные другими авторами, не подтвердили влияния возраста на риск падений у пациентов с РА [11, 15]. Следует отметить, что последние исследования имели некоторые ограничения в силу своего дизайна, одно из них было ретроспективным, а второе — одномоментным.

Выявленный нами факт, что предшествующие падения у пациентов с РА являются предиктором будущих падений, нашел свое подтверждение во многих работах. Так, по дан-

Рис. Проверка диагностической точности регрессионной модели для расчета риска падений у больных ревматоидным артритом
Fig. Examination of the diagnostic accuracy of the regression model for calculation of the risk of falls in RA patients



ным большинства исследований, как более ранних, так и проведенных в последние годы, случаи падений в предшествовавшие 12 месяцев были одним из наиболее значимых прогностических ФР новых падений [12, 13, 16].

Мы не получили свидетельств о связи между падением и длительностью РА, а также его активностью, что соотносится с результатами Y. Akyol и соавт. и M. A. Lourenço и соавт. [11, 17]. Однако с учетом того, что некоторые авторы предположили, что значение DAS28 может быть одним из предикторов падений у больных РА в клинической практике [8], мы провели сравнение между группами в зависимости от показателей DAS28. Оказалось, что у больных с умеренной активностью РА, с риском падений кроме возраста и анамнеза предшествовавших падений ассоциировались низкая мышечная сила и сниженная физическая работоспособность, оцененная с помощью SPPB. Связь между сниженной мышечной силой и падениями также была показана в исследовании E.K. Stanmore и соавт. [8]. В то же время у пациенток с высокой активностью РА возраст и низкая мышечная сила не были ассоциированы с риском падений. В данной подгруппе обнаружено, что у лиц, избежавших падений, уровень мочевины был значимо ниже по сравнению с теми, кто падал, что требует дальнейшего уточнения. Мы не обнаружили связь с уровнем креатинина и скоростью клубочковой фильтрации, хотя работы, проведенные на популяции, показали, что клиренс креатинина < 65 мл/мин являлся ФР падений и переломов [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота падений и связанных с ними низкоэнергетических переломов у больных РА диктует необходимость создания стратегической профилактической программы. Представленная модель прогнозирования падений у лиц с РА обладает хорошей прогностической значимостью и может быть использована для выделения лиц с повышенным риском падений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19(6): 893–9. DOI: 10.1359/JBMR.040134
2. Van Staa T.P., Geusens P., Bijlsma J.W.J. et al. Clinical Assessment of the Long-Term Risk of Fracture in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(10): 3104–12. DOI: 10.1002/art.22117
3. Cooper C., Coupland C., Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann. Rheum. Dis.* 1995; 54(1): 49–52. DOI: 10.1136/ard.54.1.49
4. Kim S.Y., Schneeweiss S., Liu J. et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2010; 12(4): R154. DOI: 10.1186/ar3107
5. Lamb S.E., Jørstad-Stein E.C., Hauer K. et al. Development of a common outcome data set for fall injury prevention trials: the Prevention of Falls Network Europe consensus. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53(9): 1618–22. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53455.x
6. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Торопцова Н.В. Диагностика риска и профилактика падений: проект клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России и Российской ассоциации по остеопорозу. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58(2): 133–9. [Safonova Yu.A., Zotkin E.G., Toroptsova N.V. Diagnosis for risk for falls and their prevention: draft clinical guidelines by the Association of Rheumatologists of Russia and the Russian Osteoporosis Association. *Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58(2): 133–9. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-133-139
7. Gaino J.Z., Bértolo M.B., Nunes C.S. et al. Disease-related outcomes influence prevalence of falls in people with rheumatoid arthritis. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2019; 62(2): 84–91. DOI: 10.1016/j.rehab.2018.09.003
8. Stanmore E.K., Oldham J., Skelton D.A. et al. Risk factors for falls in adults with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2013; 65(8): 1251–8. DOI: 10.1002/acr.21987
9. Brenton-Rule A., Dalbeth N., Menz H.B. et al. Are Foot and Ankle Characteristics Associated With Falls in People With Rheumatoid Arthritis? A Prospective Study. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017; 69(8): 1150–5. DOI: 10.1002/acr.23131
10. Brenton-Rule A., Dalbeth N., Bassett S. et al. The incidence and risk factors for falls in adults with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015; 44(4): 389–98. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.08.001
11. Akyol Y., Ulus Y., Tander B. et al. Falls, fear of falling, and associated factors in ambulatory patients with rheumatoid arthritis: A comparative study with healthy controls. *Turk. J. Phys. Med. Rehabil.* 2018; 64(3): 213–21. DOI: 10.5606/tftrd.2018.1687
12. Lourenço M. A., Carli F.V.B.O., de Assis M.R. Characterization of falls in adults with established rheumatoid arthritis and associated factors. *Adv. Rheumatol.* 2018; 58(1): 16. DOI: 10.1186/s42358-018-0021-0
13. Mamoto K., Inui K., Okano T. et al. Incidence rate of falls and its risk factors in patients with rheumatoid arthritis compared to controls: Four years of the TOMORROW study. *Mod. Rheumatol.* 2017; 27(1): 8–14. DOI: 10.1080/14397595.2016.1176625
14. Bugdayci D., Paker N., Rezvani A. et al. Frequency and predictors for falls in the ambulatory patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal prospective study. *Rheumatol. Int.* 2013; 33(10): 2523–7. DOI: 10.1007/s00296-013-2757-5
15. Mikos M., Kucharska E., Lulek A.M. et al. Evaluation of Risk Factors for Falls in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Med. Sci. Monit.* 2020; 26: e921862. DOI: 10.12659/MSM.921862
16. Böhler C., Radner H., Ernst M. et al. Rheumatoid arthritis and falls: the influence of disease activity. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(11): 2051–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kes198
17. Lourenço M. A., Roma I., de Assis M.R. Falls and their association with physical tests, functional capacity, clinical and demographic factors in patients with rheumatoid arthritis. *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.* 2017; 57(3): 217–23. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.09.013
18. Dukas L.C., Schacht E., Mazor Z. et al. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos. Int.* 2005; 16(3): 332–8. DOI: 10.1007/s00198-004-1690-6 

Поступила / Received: 12.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 09.06.2021

Псориатический артрит: патогенетическое обоснование современных терапевтических подходов

Т.В. Коротаева

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

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: проанализировать и обобщить сведения о патогенезе псориатического артрита (ПсА), рассмотреть терапевтические мишени, актуальные и перспективные стратегии фармакотерапии при данном заболевании.

Основные положения. Патогенез ПсА до сих пор остается предметом дискуссий, ряд его механизмов еще не полностью изучен. Полагают, что у генетически предрасположенных пациентов в качестве триггеров заболевания выступают факторы внешней среды, дисбиоз, инфекции, стресс, которые могут вызывать и поддерживать aberrantную активацию врожденной и адаптивной иммунной систем. Установлено, что усиленная продукция таких цитокинов, как ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-17А, вызывают развитие синовита, активацию неоваскуляризации, резорбцию и эрозии костной ткани, разрушение и воспаление хряща путем индукции нескольких молекулярных путей в синовиальных фибробластах и макрофагах, эндотелиальных клетках, остеобластах, остеокластах, хондроцитах и иммунных клетках. С учетом современных представлений о механизмах патогенеза ПсА и псориаза разработан ряд лекарственных средств, мишени которых представлены клетками, цитокинами или другими медиаторами, играющими центральную роль в патогенезе заболевания.

Заключение. В настоящее время для лечения псориаза и ПсА применяют ряд традиционных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерные биологические препараты, а также «таргетные» пероральные синтетические лекарственные препараты, в частности ингибиторы фосфодиэстеразы-4 и ингибиторы янус-киназ, большинство из которых способны влиять на весь спектр кожных и суставных проявлений заболевания. С учетом разнообразного клинического фенотипа ПсА, частого наличия сопутствующих заболеваний и широкого спектра лекарственных средств, находящихся в распоряжении специалистов, большинство авторов склоняются к необходимости совершенствования алгоритмов выработки индивидуального подхода к лечению каждого пациента.

Ключевые слова: псориатический артрит; иммунопатогенез; генно-инженерные биологические препараты.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Коротаева Т.В. Псориатический артрит: патогенетическое обоснование современных терапевтических подходов. Доктор.Ру. 2021; 20(7): 19–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-19-25

Psoriatic Arthritis: Pathogenetic Justification of Current Therapeutic Approaches

T.V. Korotaeva

V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse and summarise information on the pathogenesis of psoriatic arthritis (PsA); to discuss therapeutic targets, actual and long-term drug therapy strategies for this disease.

Key Points. PsA pathogenesis is still a matter of argument; some of its mechanisms are still studied poorly. It is assumed that, in patients with genetic predisposition, the disease is triggered by the environmental factors, dysbiosis, infections, stress, that can cause and maintain aberrant activation of the innate and adaptive immune system.

We found out that increased expression of such cytokines as IL-6, TNF- α and IL-17A causes synovitis; activates neoangiogenesis, bone resorption and erosion; leads to destruction and inflammation of cartilage as a result of induction of several molecular paths in synovial fibroblasts and macrophages, endothelial cells, osteoblasts, osteoclasts, cartilage cells, and immune cells.

Taking into account available information on pathogenic mechanisms of PsA and psoriasis, we have developed several drugs targeting cells, cytokines or other mediators, playing a central role in the pathogenesis of the disease.

Conclusion. Currently, treatment of psoriasis and PsA involves the use of traditional basic synthetic anti-inflammatory medicines, genetically engineered biological agents, and target oral synthetic medications, particularly phosphodiesterase-4 inhibitors and Janus kinase inhibitors, a majority of which can treat the entire range of skin and bone manifestations of the disease. Taking into account the varying PsA phenotype, comorbidities and a wide range of medicinal products that can be used by medical professionals, a majority of authors are of the opinion that it is necessary to improve the algorithms of individual approaches to the management of each patient.

Keywords: psoriatic arthritis; immunopathogenesis; genetically engineered biological agents.

Conflict of interest: The author declares that she does not have any conflict of interests.

For citation: Korotaeva T.V. Psoriatic Arthritis: Pathogenetic Justification of Current Therapeutic Approaches. Doctor.Ru. 2021; 20(7): 19–25. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-19-25

Коротаева Татьяна Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией спондилоартритов и псориатического артрита ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 9855-5954. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>. E-mail: tatianakorotaeva@gmail.com



Обзор



Review

ВВЕДЕНИЕ

проявления часто предшествуют суставным симптомам, по разным оценкам, у 20–30% пациентов с псориазом со временем развивается артрит или энтезит [1, 2]. Отмечают широкий спектр проявлений заболевания различной степени выраженности с вовлечением в процесс опорно-двигательной системы, при этом наиболее частыми симптомами являются асимметричное моно- или олиго-суставное поражение, энтезит, дактилит и спондилит [2].

Этиопатогенез ПсА все еще является предметом дискуссий, большинство исследователей признают его многофакторный характер. Сложность изучения патогенетических механизмов связана с отсутствием экспериментальных моделей спонтанного развития заболевания, что, возможно, обусловлено гистопатологическими различиями, например, между структурами мышиной и человеческой кожи, тканями суставов и энтезов [3, 4]. В настоящее время в рамках многофакторной модели этиопатогенеза ПсА рассматривают комбинацию генетически обусловленной чувствительности организма к триггерным факторам окружающей среды (инфекция, механическому стрессу, нарушению метаболизма), которые способствуют активации врожденного и приобретенного иммунитета [4].

В рамках современных терапевтических подходов предпринимаются попытки воздействия на весь спектр проявлений ПсА, от поражений суставов позвоночника и энтезов до нарушений состояния кожи и ее придатков. Открытия последних лет в области патогенеза заболевания способствовали разработке лекарственных средств (ЛС) с различными механизмами действия, влияющих на костно-мышечные и кожные проявления заболевания на молекулярном уровне. При этом большинство исследователей сходятся в том, что выбор оптимального подхода к терапии ПсА должен опираться на результаты комплексного анализа активности заболевания и доминирующих клинических проявлений, наличия сопутствующих заболеваний и противопоказаний к данному виду лечения [3, 4].

Цель работы: проанализировать и обобщить сведения о патогенезе ПсА, рассмотреть терапевтические мишени, актуальные и перспективные стратегии фармакотерапии при данном заболевании.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Установлено, что ПсА и псориаз чаще проявляются у пациентов с семейным анамнезом этих заболеваний или болезней из группы спондилоартритов. В исследованиях, посвященных анализу ассоциаций генома (GWAS), установлены связи между некоторыми полиморфизмами генов и риском возникновения псориаза и ПсА. Продемонстрирована ассоциация повышенной частоты развития псориаза с локусом *PSORS1* HLA-антигена [5, 6]. Установлено, что более 60 локусов чувствительности контролируют ряд иммунологических механизмов, участвующих в патогенезе заболевания, таких как дифференцировка Т-лимфоцитов, продукция ИЛ-17 и интерферона (ИФН), что позволило добавить эти локусы в генетическую панель псориаза [7].

Следует отметить, что полиморфизмы этих генов могут лежать в основе aberrантной активации иммунного ответа, наблюдаемой как при псориазе, так и при ПсА [6, 8]. Y. Liu и соавт. на основании данных исследования GWAS, в котором приняли участие 576 пациентов с ПсА и 480 обследуемых контрольной группы, установили общий генетический субстрат, играющий ключевую роль в развитии псориаза и ПсА,

определяемый вариантами гена рецептора ИЛ-23R и гена цитокина ИЛ-12B [9].

Полиморфизмы в локусе С главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) класса I, которые выявляются при псориазе, могут способствовать усиленному представлению аутоантигенов CD8+ лимфоцитам. Кроме того, белки ГКГ класса I могут напрямую взаимодействовать с Ig-подобными рецепторами клеток-киллеров, экспрессируемыми на NK-клетках, также способствуя активации врожденного иммунного ответа. Следовательно, фенотипическая экспрессия ПсА зависит от различных полиморфных вариантов генов ГКГ [9, 10].

Помимо ГКГ в патогенезе ПсА и псориаза играют важную роль полиморфизмы генов, кодирующих молекулы, которые участвуют в иммунном ответе, такие как супрессоры сигналов цитокинов 3, *TNFAIP3*, ИЛ-23 и ИЛ-15 [10]. В экспериментальных моделях на мышах с использованием метода мини-кольцевой ДНК было продемонстрировано, что aberrантная экспрессия цитокинов, таких как ИЛ-17, 22 и 23, связана с проявлениями кожных, энтезиальных и суставных поражений заболевания [2, 3].

Полагают, что аллельный полиморфизм генов ИЛ-12B и ИЛ-23A, кодирующих субъединицы p40 и p19, может играть роль в предрасположенности к развитию ПсА за счет усиления активности оси ИЛ-23/17. Отмечена связь заболевания с полиморфизмами генов *TNFAIP3-TNIP1*, участвующих в убиквитинировании гамма-субъединицы киназы ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB) — основного модулятора NF-κB, что характерно и для других аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [11].

Мутации генов Toll-like рецепторов (TLR) могут фактически вызывать aberrантный иммунный ответ на микробиологические стимулы и запускать активацию клеток врожденной или адаптивной иммунной систем. По результатам недавнего исследования, было выявлено изменение экспрессии 196 генов, проявляющееся преимущественно усилением их активности, в клетках синовиальных мембран пациентов с ПсА, 90 из которых определяют активность мононуклеарных клеток. Продемонстрирована активация генов, кодирующих цитокины, хемокины, компоненты внеклеточного матрикса и факторы, активирующие остеокласты и остеобласты, такие как остеопонтин и остеоактивин, тогда как гены, кодирующие В-клеточный ответ, а также ингибиторы металлопротеаз, напротив, при данном заболевании дезактивированы [12].

Несмотря на то что ПсА развивается в большинстве случаев у генетически предрасположенных пациентов, хроническая активация иммунной системы, как правило, обусловлена пусковым механизмом, в основе которого лежит влияние патогенных микроорганизмов или регулярные механические стрессы (воздействия). Роль микробиома в индукции аутоиммунных реакций показана в большом количестве сообщений. У здорового человека существует определенный баланс между патогенными и непатогенными комменсальными видами микроорганизмов. Гиперпролиферация различных возбудителей лежит в основе такого явления, как дисбиоз. Выраженность развития дисбиоза в значительной степени определяется генетическим фактором, развитие этого состояния сопровождается aberrантной активацией иммунной системы, обеспечиваемой в первую очередь за счет рекрутирования Т-хелперных клеток 17 типа (Th17) [13].

Повторные травмы энтезисов также рассматривают в качестве факторов, запускающих воспалительные и аутоиммунные реакции. Повторяющиеся травмы могут вызывать повреждение тканей, которое активирует реакции врожденного

иммунитета посредством стимуляции связанных с повреждением молекулярных паттернов (DAMPs) на TLR мононуклеарных клеток. В экспериментальных моделях животных было продемонстрировано, что локальная продукция ФНО стромальными энтезиальными клетками может представлять собой первую стадию воспаления суставов [13].

Субклинический энтезит выявляют с помощью УЗИ у 32–62% пациентов с псориазом, а собственно псориазический артрит регистрируется у 23% пациентов с псориазом и субклиническим энтезитом [14].

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

В отличие от ревматоидного артрита при ПсА основными факторами иммунного каскада являются лимфоциты CD8+, CD4+, Th1, Th17, Th9 и Th22 и клетки врожденной иммунной системы, включая NK-клетки, гамма-, дельта-лимфоциты и макрофаги. CD8+ T-лимфоциты активируются после презентации антигена ГКГ класса I дендритными клетками. Эти клетки находятся в большом количестве в синовиальной жидкости и в коже пациентов с ПсА. Было продемонстрировано, что CD8+ T-лимфоциты у пациентов с ПсА могут представлять собой источник продукции ИЛ-17, ИЛ-12, ИФН- γ и ИЛ-22 [15].

Лимфоциты Th1 индуцируются ИФН- γ , уровни которого повышены в коже больных псориазом [5]. Лимфоциты Th17 активируются после стимуляции трансформирующим фактором роста β (TGF- β), ИЛ-6 и ИЛ-1 β . Кульминацией следующего этапа иммунопатогенеза заболевания является экспрессия гамма-T-клеточного рецептора (ТКР), связанного с транскрипционным фактором RAR, и секреция ИЛ-17 (главным образом изоформы А), чему способствуют и другие цитокины, такие как ИЛ-21, ИЛ-9 и ИЛ-23. После активации клетки Th17 способны продуцировать также ИЛ-21, ИЛ-22 и хемокин CCL20 [15].

ИЛ-17А представляет собой цитокин, играющий важнейшую роль в развитии аутоиммунных заболеваний, включая ПсА. Этот цитокин может активировать макрофаги, кератиноциты, эпителиальные, дендритные, эндотелиальные клетки, фибробласты, хондроциты, нейтрофилы, остеокласты и остеобласты, которые, в свою очередь, способны высвобождать большое количество провоспалительных медиаторов, усиливая воспалительный каскад и способствуя тем самым активации репаративных процессов. Один из механизмов действия ИЛ-17А заключается в aberrантной экспрессии CCL20 на поверхности кератиноцитов с последующим накоплением мононуклеарных клеток в коже [10]. В коже больных псориазом ИЛ-17А может вызывать сверхэкспрессию кератина-17 и гипоэкспрессию филаггрина на кератиноцитах, способствуя тем самым гиперкератозу и дисфункции эпителиальных клеток. В свою очередь гиперэкспрессия кератина-17, антигенные эпитопы которого в значительной мере сходны с таковыми у стрептококка, может поддерживать локальную активацию иммунной системы больных ПсА, в первую очередь за счет механизма молекулярной мимикрии при стрептококковом поражении миокарда у генетически предрасположенных пациентов [3].

В моделях на мышах было показано, что ИЛ-17 является необходимым, но не достаточным посредником для развития фенотипа ПсА, что подтвердило гипотезу об участии в этом процессе других цитокинов, в частности ИЛ-23 [15]. Различные внутриклеточные каскады определяют передачу сигналов ИЛ-17 (фактор 2, связанный с рецептором ФНО, или TRAF2, TRAF5, TRAF6, IKK; активируемая митогеном протеинкиназа 1, или MAPK1; белок-активатор 1, или AP-1; NF- κ B) и ИЛ-23 (тирозинкиназа 2, или Tyk2; Janus-киназа 2, или JAK2; активатор транскрипции 3, или STAT3) [15, 16].

Относительно недавно были обнаружены антитела, вступающие в реакцию с пептидами, содержащимися в цитоскелете кератиноцитов и в энтезисах у 85% больных ПсА, что в определенной степени объясняет механизмы вовлечения энтезов и кожи в спектр клинических проявлений заболевания [17].

Мононуклеарные фагоцитарные клетки, включая моноциты, дендритные клетки и макрофаги, являются ключевыми элементами координации иммунного ответа, нарушения которой наблюдаются при аутоиммунных и воспалительных реакциях. При псориазе отмечено возрастание в фагоцитирующих клетках кожи уровней белков S100A8/A9 — веществ из группы кальмодулинов, которые локализованы в цитоплазме и/или ядре различных клеточных популяций и участвуют в регуляции ряда клеточных процессов, таких как прогрессия и дифференцировка клеточного цикла. В свою очередь, это способствует усилению воспаления, о чем свидетельствует усиление миграции лейкоцитов и активации метаболизма арахидоновой кислоты [18].

Установлено, что для дендритных клеток пациентов с ПсА характерна повышенная экспрессия TLR2, кластера дифференцировки (CD) 40, НАДФ2 и LL37 — факторов, участвующих в клиренсе внутриклеточных патогенов [11]. Дисбиоз и механический стресс могут вызывать активацию TLR дендритных клеток и макрофагов, опосредованную патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs), осуществляющими распознавание молекулярных структур патогенов. В этих процессах также участвует родственная группа молекул DAMPs — эндогенных веществ, сигнализирующих о повреждающем воздействии (температурном, лучевом, инфекционном и т. д.). PAMPs и DAMPs, способствуя высвобождению ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО- α , одновременно активируют врожденный и адаптивный компоненты иммунитета [11, 12, 19].

После активации, опосредованной TLR, с участием PAMPs и DAMPs, моноциты, макрофаги и дендритные клетки активируют NF- κ B, который главным образом способствует транскрипции про-ИЛ-1 β . Последующее образование активной изоформы ИЛ-1 опосредуется протеолитическим ферментом каспаза-1, который активируется агрегацией ряда провоспалительных молекулярных комплексов. К ним относятся NOD-подобный рецептор P3, наиболее характерный для воспаления, активация которого стимулируется PAMPs и DAMPs. Активность этого комплекса способствует, в частности, генерации активных форм кислорода в митохондриях, разрушению лизосом и потере клетками калия, что вызывает нарушение клеточных функций, усиливает локальное повреждение и дальнейшее высвобождение DAMPs [19]. После воздействия микробного либо механического стрессового стимула TLR фактически могут распознавать молекулы DAMPs, происходящие из воспаленных и поврежденных тканей, в числе которых фибриноген, тенасцин С, дополнительный домен А фибронектина, бигликан и декорин. Этот процесс увеличивает время активации дендритных клеток и макрофагов, реализующих антигенпрезентирующую функцию [19].

Фагоцитарные клетки также являются наиболее важным источником ФНО- α , который продуцируется в растворимой и трансмембранной форме, взаимодействует с ФНО-рецепторами (R) I и II на клетках-мишенях. Взаимодействие с ФНО рецептором-I запускает активацию NF- κ B, легкой цепи активированных В-клеток, ответственного за трансляцию ряда провоспалительных генов и активацию паттерна клеточной гибели с участием прокаспазы-8 [3].

Стимуляция ФНО-рецептора-II способствует пролиферации клеток иммунной системы и с помощью других внутри-

клеточных каскадов, в которые вовлечены с-активаторные белки 1 и 2 (сAP-1 и сAP-2). Так, ФНО- α способствует хемотаксису и активации полиморфноядерных и мононуклеарных клеток, стимулирует резорбтивную активность остеокластов в отношении костной ткани, индуцирует пролиферацию синовиоцитов и экспрессию провоспалительного фенотипа эндотелиальными и другими резидентными клетками, способствует выработке ряда цитокинов, что вызывает синовит, нарушения минерального обмена и образование псориатических бляшек [1, 3].

Таким образом, патогенез ПсА представляет собой многофакторный процесс, определяющийся комбинацией генетических факторов, влияний внешней среды и метаболических нарушений, которые в совокупности способствуют активации иммунной системы и клиническим проявлениям заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

До начала эры биологической терапии ПсА арсенал ревматологов был представлен, главным образом, стандартными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБВП), которые часто применяли в комбинации с локальным введением глюкокортикоидов. В качестве «золотого стандарта» первой линии терапии как ранее, так и в современных рекомендациях рассматривают метотрексат — иммуносупрессивный препарат с выраженной противовоспалительной активностью, влияющий на активность дигидрофолатредуктазы и ингибирующий пролиферацию иммунных клеток [20].

Применение этой группы лекарственных средств (ЛС), к которым кроме метотрексата относят сульфасалазин, лефлуномид и циклоспорин А, характеризовалось противоречивыми результатами в отношении э, однако эти препараты использовали при наличии противопоказаний к применению метотрексата. Внедрение в клиническую практику биологических препаратов и синтетических малых молекул для воздействия на конкретные этапы «иммунологического сценария» ПсА способствовало значительному улучшению качества жизни и прогноза у этих пациентов [1, 20].

Известно, что фактор некроза опухоли — альфа (ФНО- α) является ключевым цитокином в патогенезе аутоиммунного хронического артрита, включая ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и ПсА. В настоящее время для лечения пациентов с ПсА и псориазом, устойчивых к обычной иммуносупрессивной терапии, доступны некоторые биологические препараты и их биоаналоги. Этот класс ЛС средств включает инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб, которые представляют собой моноклональные антитела, этанерцепт, состоящий из белка рецептора р75, связанного с кристаллизуемым фрагментом человеческого Ig, и цертолизумаба пэгол — Fab-фрагмент антитела к ФНО- α , конъюгированный с полиэтиленгликолем. Анти-ФНО-препараты оказались эффективны в отношении клинических симптомов заболевания, они ингибируют прогрессирование суставных и кожных проявлений, обладают более высокой специфичностью действия по сравнению с обычными БВП и практически безопасны [2, 4].

По результатам ряда рандомизированных контролируемых клинических исследований (РККИ) ингибиторов ФНО- α у пациентов с ПсА, были получены сведения о быстром достижении ответов по критериям ACR (American College of Rheumatology) 20/50/70, PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria), с общим сопоставимым профилем эффективности и безопасности [21]. В отличие от традиционных сБВП эти ЛС эффективны в лечении энтезита, дактилита и поражений осевого скелета.

Важность оси ИЛ-17/ИЛ-23 в патогенезе ПсА и псориаза способствовала разработке биологических препаратов, действие которых направлено на подавление активности этих цитокинов [22]. Одним из таких ЛС является устекинумаб — полностью человеческое моноклональное антитело против субъединицы р40 ИЛ-23 и ИЛ-12, которые являются ключевыми медиаторами иммунопатогенеза ПсА и псориаза. В двух РККИ по применению устекинумаба при ПсА был продемонстрирован хороший профиль эффективности препарата при периферическом артрите, энтезите, дактилите, кожном поражении и поражении ногтей [23]. Эффективность этого ЛС в отношении энтезита обусловлена ингибированием активности ИЛ-23, а также развивающейся вследствие этого блокадой провоспалительных ИЛ-22 и ИЛ-17 [24].

Гуселькумаб, тилдракизумаб и ризанкизумаб представляют собой три моноклональных антитела против субъединицы р19 ИЛ-23. По результатам двух РККИ, продемонстрирована эффективность гуселькумаба при умеренной и тяжелой формах заболевания, требующих проведения системной терапии [25–27]. Результаты РККИ NAVIGATE III фазы показали, что гуселькумаб может рассматриваться в качестве препарата выбора у пациентов с псориазом, которые не получали ранее устекинумаб. Эти данные свидетельствуют, что блокада ИЛ-23 является патогенетически обоснованным методом лечения псориаза [28]. Получены интересные результаты применения ингибиторов ИЛ-23 (гуселькумаба, ризанкизумаба) в лечении всех основных проявлений ПсА [29], однако полученные к настоящему времени данные, подтверждающие эффективность ингибиторов ИЛ-23 при аксиальных проявлениях ПсА, являются ограниченными, что следует учитывать при выборе терапии [30].

Тилдракизумаб показал эффективность при умеренной и тяжелой формах псориаза, в настоящее время проводятся РККИ II и III фаз по применению этого ЛС при ПсА и спондилоартрите [31].

Использование ингибиторов ИЛ-17А представляет собой новое направление в лечении ПсА и псориаза. К этим ЛС относят секукинумаб, иксекизумаб и нетакимаб [32, 33].

Нетакимаб — гуманизированное моноклональное антитело против ИЛ-17А, разрешенное для применения у пациентов с ПсА, анкилозирующим спондилитом и бляшечным псориазом. В рамках клинического исследования III фазы PATERA, в которое вошли 194 пациента с активным ПсА, была проведена оценка эффективности и безопасности применения препарата в течение 54 недель [34]. Этим больным ранее проводили терапию НПВП, синтетическими БВП или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу нетакимаба (120 мг) и в группу плацебо. Нетакимаб и плацебо применяли в виде подкожных инъекций на 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, 22 неделях. Пациенты группы плацебо, не достигшие 20%-ного улучшения, по критериям ACR20, на 16 неделе лечения, начинали получать терапию нетакимабом с сохранением заслепления, после 24-й недели все пациенты были переведены на нетакимаб и получали препарат открыто. Установлено, что 94,9% пациентов в группе нетакимаба достигли ACR20 на 54-й неделе, в 89,5% случаев наблюдался ответ PASI75. Применение нетакимаба приводило к снижению выраженности аксиальных проявлений заболевания, а также энтезита и дактилита. Установлено, что пациенты хорошо переносили нетакимаб при длительном применении. Наиболее частыми нежелательными явлениями, для которых была установлена связь с проводимым лечением, явились

лимфопения, повышение активности АЛТ, гиперхолестеринемия. Зарегистрированные нежелательные явления были легкой и средней степени тяжести. Было установлено, что ответ на терапию натакамабом со стороны всех ключевых проявлений ПСА сохраняется на протяжении 54 недель [34].

Секукинумаб и иссекизумаб являются полностью человеческими и гуманизированными моноклональными антителами, распознающими и нейтрализующими ИЛ-17А. В крупных многоцентровых РККИ и наблюдательных исследованиях была доказана эффективность ингибиторов ИЛ-17А при псориазе, ПсА и аксиальном спондилоартрите. Впервые при оценке энтезита и дактилита был использован столь строгий критерий как полное исчезновение данных проявлений у 70–80% пациентов. Накопленная доказательная база и результаты первых прямых сравнительных исследований эффективности этих препаратов и ингибиторов ФНО- α позволяют утверждать, что данный класс препаратов становится одним из ключевых в лечении ПсА [32]. Ингибиторы ИЛ-17А, так же как ингибиторы ФНО- α , позволяют предотвратить развитие необратимого повреждения суставов и тормозят остеопролиферацию, проявляющиеся признаками периостита, костной пролиферации по краям суставов и синдесмофитами в позвоночнике.

У пациентов с аксиальным поражением и сопутствующим тяжелым псориазом использование секукинумаба может рассматриваться в качестве эффективного варианта терапии [35, 36]. В то же время следует отметить, что применение ингибиторов ИЛ-17А ограничено при наличии воспалительного заболевания кишечника из-за риска его обострения. Следует также учитывать риск возникновения этого заболевания *de novo* при использовании ингибиторов ИЛ-17А. Эти ограничения обусловлены блокированием данной группой препаратов протективной функции ИЛ-17А в отношении слизистой оболочки кишечника.

В настоящее время в стадии разработки находится ряд ГИБП с альтернативными механизмами действия, которые потенциально могут быть эффективными у пациентов с ПсА и псориазом. Алефацепт и эфализумаб, распознающие субъединицу LFA-3 и LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen), способны ингибировать процессы хемотаксиса и диапедеза лимфоцитов, что обуславливает эффективность этих ЛС в отношении псориаза, хотя снижение суставных проявлений заболевания выражено слабо. Лучшие результаты были получены у пациентов с псориазом при использовании итализумаба — гуманизированного моноклонального антитела, нейтрализующего молекулу-костимулятор CD6. Дальнейшие разработки подобных ЛС пока не проводятся.

В некоторых странах одобрен абатацепт, который преимущественно используют для лечения ревматоидоподобной формы ПсА. Имеются единичные сообщения об успешном применении анакинры — антагониста рекомбинантных рецепторов ИЛ-1, используемого при ревматоидном артрите и аутовоспалительных синдромах, при ладонно-подошвенном и пустулезном псориазе [37].

В последние годы был разработан и предложен к применению ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ-4) апремиласт, который относят к группе таргетных синтетических БПВП. Апремиласт имеет благоприятный профиль безопасности, зарегистрирован в США и Европе для лечения активного ПсА или псориаза у пациентов, которые не проходили лечение с использованием БПВП или ГИБП в качестве первой линии терапии [38].

Апремиласт избирательно ингибирует ФДЭ-4, фермент, снижающий внутриклеточную концентрацию циклического

аденозинмонофосфата (цАМФ), экспрессируемого в активированных иммунных клетках. Предотвращая деградацию цитозольного цАМФ, апремиласт способствует цАМФ-зависимой активации нескольких протеинкиназ и белков, связывающих элемент цАМФ-ответа, таким образом модулируя экспрессию нескольких генов цитокинов и хемокинов. Показано, что в процессе лечения с использованием этого ЛС значительно снижалась продукция ИЛ-2, ИЛ-17, ИЛ-23А, ФНО- α наряду с увеличением синтеза ИЛ-10 [39]. В пяти РККИ установлена эффективность апремиласта в отношении кожных, энтезиальных и суставных проявлений ПсА, при этом отмечен устойчивый контроль симптомов болезни в течение длительного времени. В отличие от других биологических агентов профиль безопасности данного препарата является более приемлемым, случаев развития оппортунистических инфекций, новообразований или сердечной недостаточности не отмечено. Тем не менее отсутствие данных о способности апремиласта задерживать прогрессирование рентгенологических проявлений артрита и спондилита не позволяет использовать данный препарат в качестве универсального средства для лечения ПсА.

Тофацитиниб и упадацитиниб являются пероральными ингибиторами активации JAK-сигнального пути и STAT [40]. Ряд лигандов, включая ИФН- α и ИЛ-23, передают сигналы клеткам-мишеням путем аутофосфорилирования семейства белков JAK, связанных с рецепторами цитокинов, с последующей димеризацией молекул STAT и миграцией их в ядро, где они способствуют транскрипции генов, участвующих в воспалении [41–43]. Тофацитиниб снижает активность артрита, дактилита, энтезита и задерживает прогрессирование структурных изменений в суставах, что показано в РККИ программы OPAL (Oral Psoriatic Arthritis trial), Broaden и OPAL Beyond [44]. Упадацитиниб является селективным JAK-ингибитором, который преимущественно блокирует сигнальные пути JAK1. Способность упадацитиниба при использовании в дозах 15 мг/сутки и 30 мг/сутки снижать активность артрита, дактилита, энтезита, псориаза и задерживать прогрессирование структурных изменений в суставах пациентов с ПсА продемонстрирована в ключевых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РПККИ) SELECT-PsA1 и SELECT-PsA2. В этих исследованиях упадацитиниб был использован в качестве препарата активного сравнения [45].

Есть мнение, что перспективным направлением в лечении ПсА является разработка ингибиторов тирозинкиназы 2, которая относится к семейству JAK-киназ, потенциально блокирует ИЛ-12, ИЛ-23 и тип 1 ИФН- α [46].

В настоящее время тофацитиниб и упадацитиниб зарегистрированы для лечения ПсА в Российской Федерации.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

В 2019 г. Европейская Антиревматическая Лига (EULAR, European League Against Rheumatism) представила обновленные рекомендации по фармакологическим методам лечения пациентов с ПсА. Терапия включает в себя следующие группы ЛС: НПВП, синтетические БПВП (метотрексат, сульфасалазин и лефлуномид), таргетные синтетические БПВП (ингибитор ФДЭ-4 — апремиласт; ингибитор JAK — тофацитиниб) и ГИБП (ингибиторы ФНО- α , ингибиторы ИЛ-12, ИЛ-23 и ИЛ-17) [47–49]. Цель терапии обозначена как достижение ремиссии или минимальной активности ПсА, что коррелирует с улучшением общего прогноза заболевания и с задержкой прогрессирования рентгенологических

изменений. При назначении лечения оценивают клинический вариант ПсА (полиартрит, олигоартрит, энтезит, спондилит, псориаз) и его активность, а также наличие факторов неблагоприятного прогноза (полиартрита, повышенного уровня СОЭ/СРБ, структурных повреждений, дактилита, псориаза ногтей) и клинически значимой коморбидности (например, увеита, воспалительных заболеваний кишечника, кардиоваскулярных заболеваний). При этом дактилит и псориаз ногтей дополнили список факторов неблагоприятного прогноза на основании накопленных к настоящему времени данных о высоком риске развития эрозий суставов, риске ассоциации этих проявлений со спондилитом и ухудшения качества жизни у пациентов с ПсА. Согласно этим рекомендациям, метотрексат остается первой линией терапии ПсА. Причем даже при наличии ограниченного поражения суставов, но при выявлении факторов неблагоприятного прогноза, сБПВП назначают как можно скорее.

Отмечена возможность быстрого назначения ГИБП различных классов у пациентов с преимущественным энтезитом и спондилитом. Больным с тяжелым псориазом и активным артритом следует в первую очередь назначать ингибиторы ИЛ-17А. Эта рекомендация основана на результатах РККИ с использованием прямых сравнений эффективности препаратов — SPIRIT2H и EXEED, где была продемонстрирована превосходящая или сопоставимая эффективность ингибиторов ИЛ-17А (иксекизумаба и секукинумаба соответственно) по сравнению с ингибитором ФНО- α адалимумабом. Была впервые выделена когорта больных аксиальным ПсА, которым рекомендуется назначение ингибиторов ИЛ-17А. По результатам РККИ MAXIMISE было показано, что применение секукинумаба в дозе 300 и 150 мг значимо снижало выраженность МРТ-воспаления в аксиальных структурах и общую активность ПсА.

ЖАК-ингибиторы рекомендованы при показании к применению ГИБП или при отсутствии их эффективности. Эта рекомендация основана на полученных данных о сопоставимой эффективности ГИБП и ЖАК-ингибиторов (к тому времени были доступны результаты программы исследования тофацитиниба, где в качестве «рукава» активного сравнения был использован адалимумаб).

В мае 2021 года на заседании Европейской Антиревматической Лиги (EULAR) были представлены обновленные рекомендации международной группы по изучению псориаза и псориазического артрита GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), полнотекстовый вариант которых до настоящего времени не опубликован. Необходимо отметить, что, в отличие от рекомендаций EULAR специалисты GRAPPA учитывают периферический артрит в целом без уточнения числа пораженных суставов. Также сохраняются выделенные ранее (в версии 2015 г.) клинические варианты заболевания (дактилит, спонди-

лит, энтезит, псориаз кожи и ногтей). Метотрексат, так же, как и в рекомендациях EULAR, остается препаратом первой линии терапии. Возросла роль ЖАК-ингибиторов, в том числе и при аксиальном варианте ПсА. Широко рекомендуются ГИБП с различными механизмами действия (в частности, при энтезите, дактилите и спондилите), при этом общая схема назначения терапии сохранилась [50–52]. При этом при выборе ГИБП рекомендуется учитывать не только доминирующее проявление ПсА, но и наличие клинически значимых коморбидностей, например, воспалительное заболевание кишечника, увеит, кардиоваскулярная патология.

В Российской Федерации зарегистрированы 5 ингибиторов ФНО- α (инфликсимаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол, адалимумаб) и 5 ингибиторов ИЛ (устекинумаб, иксекизумаб, секукинумаб, нетакимаб, гуселькумаб, ризанкизумаб).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез ПсА до сих пор остается предметом дискуссий, ряд механизмов его развития еще не полностью изучен. Полагают, что у генетически предрасположенных пациентов в качестве триггеров заболевания выступают влияния среды обитания, дисбиоз, инфекции, стресс, которые могут вызывать и поддерживать aberrantную активацию врожденной и адаптивной иммунной системы. Усиленная продукция таких цитокинов, как ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-17А, вызывает развитие синовита, активацию неогенеза, резорбцию и эрозии костной ткани, разрушение и воспаление хряща путем индукции различных молекулярных каскадов в синовиальных фибробластах и макрофагах, эндотелиальных клетках, остеобластах, остеокластах, хондроцитах и иммунных клетках.

С учетом современных представлений о механизмах патогенеза ПсА и псориаза разработан ряд ЛС, мишени которых представлены клетками, цитокинами или другими медиаторами, играющими центральную роль в патогенезе заболевания. Часть из этих препаратов зарегистрирована и применяется в США и Европе, а также в РФ, некоторые находятся в настоящее время на разных фазах клинических исследований.

В настоящее время для лечения ПсА применяют ряд традиционных синтетических БПВП, ГИБП различных классов, а также таблетированные таргетные синтетические БПВП («малые» молекулы иммунного каскада ингибиторов ФДЭ-4 и ЖАК-ингибиторов), большинство из которых способны влиять на весь спектр кожных и суставных проявлений заболевания. С учетом разнообразного клинического фенотипа ПсА, распространенности сопутствующих заболеваний и широкого спектра лекарственных средств, находящихся в распоряжении специалистов, большинство авторов склоняются к необходимости совершенствования алгоритмов выработки индивидуального подхода к лечению каждого пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D. Psoriatic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(10): 957–70. DOI: 10.1056/NEJMa1505557
- Chimenti M.S., D'Antonio A., Conigliaro P. et al. An Update for the Clinician on Biologics for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Biologics.* 2020; 14: 53–75. DOI: 10.2147/BTT.S260754
- Szczerkowska-Dobosz A., Krasowska D., Bartosińska J. et al. Pathogenesis of psoriasis in the «omic» era. Part IV. Epidemiology, genetics, immunopathogenesis, clinical manifestation and treatment of psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2020; 37(5): 625–34. DOI: 10.5114/ada.2020.100478
- Toussi A., Mavarakis N., Le S.T. et al. Updated therapies for the management of Psoriatic Arthritis. *Clin. Immunol.* 2020; 220: 108536. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108536

- Diani M., Altomare G., Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14(4): 286–92. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.11.012
- Oliveira-Toré C.F., Moraes A.G., Martinez G.F. et al. Genetic Polymorphisms of Toll-like receptors 2 and 9 as Susceptibility Factors for the Development of Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *J. Immunol. Res.* 2019; 2019: 1492092. DOI: 10.1155/2019/1492092
- Elder J.T. Expanded Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Psoriasis Expands the Catalog of Common Psoriasis-Associated Variants. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2018; 19(2): S77–8. DOI: 10.1016/j.jisip.2018.09.005
- Juneblad K., Kastbom A., Johansson L. et al. Association between inflammasome-related polymorphisms and psoriatic arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2021; 50(3): 206–12. DOI: 10.1080/03009742.2020.183461

9. Liu Y., Helms C., Liao W. et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet.* 2008; 4(3): e1000041. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000041
10. Caruntu C., Boda D., Dumitrascu G. et al. Proteomics focusing on immune markers in psoriatic arthritis. *Biomark. Med.* 2015; 9(6): 513–28. DOI: 10.2217/BMM.14.76
11. Smith R.L., Hébert H.L., Massey J. et al. Association of Toll-like receptor 4 (TLR4) with chronic plaque type psoriasis and psoriatic arthritis. *Arch. Dermatol. Res.* 2016; 308(3): 201–5. DOI: 10.1007/s00403-016-1620-4
12. Rahmani F., Rezaei N. Therapeutic targeting of Toll-like receptors: a review of Toll-like receptors and their signaling pathways in psoriasis. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2016; 12(12): 1289–98. DOI: 10.1080/1744666X.2016.1204232
13. Castellino M., Eyre S., Upton M. et al. The bacterial skin microbiome in psoriatic arthritis, an unexplored link in pathogenesis: challenges and opportunities offered by recent technological advances. *Rheumatol. (Oxford).* 2014; 53(5): 777–84. DOI: 10.1093/rheumatology/ket319
14. Sakkas L.I., Alexiou I., Simopoulou T. et al. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2013; 43(3): 325–34. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.005
15. Suzuki E., Mellins E.D., Gershwin M.E. et al. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(4–5): 496–502. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.050
16. Ciccia F., Guggino G., Ferrante A. et al. Interleukin-9 Overexpression and Th9 Polarization Characterize the Inflamed Gut, the Synovial Tissue, and the Peripheral Blood of Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(8): 1922–31. DOI: 10.1002/art.39649
17. Dolcino M., Lunardi C., Ottria A. et al. Crossreactive autoantibodies directed against cutaneous and joint antigens are present in psoriatic arthritis. *PLoS One.* 2014; 9(12): e115424. DOI: 10.1371/journal.pone.0115424
18. Chimentì M.S., Ballanti E., Perricone C. et al. Immunomodulation in psoriatic arthritis: focus on cellular and molecular pathways. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12(5): 599–606. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.10.002
19. Bryant C.E., Gay N.J., Heymans S. et al. Advances in Toll-like receptor biology: Modes of activation by diverse stimuli. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2015; 50(5): 359–79
20. Haddad A., Gazitt T., Feldhamer I. et al. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2021; 23: 44. DOI: 10.1186/s13075-021-02417-x
21. Lemos L.L.P., de Oliveira Costa J., Almeida A.M. et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol. Int.* 2014; 34(10): 1345–60. DOI: 10.1007/s00296-014-3006-2
22. Vecellio M., Hake V.X., Davidson C. et al. The IL-17/IL-23 Axis and Its Genetic Contribution to Psoriatic Arthritis. *Front. Immunol.* 2021; 11: 596086. DOI: 10.3389/fimmu.2020.596086
23. Letarouilly J.G., Flachaire B., Labadie C. et al. Secukinumab and ustekinumab treatment in psoriatic arthritis: results of a direct comparison. *Rheumatol. (Oxford).* 2020; keaa710. DOI: 10.1093/rheu
24. Benfremo D., Paci V., Luchetti M.M. et al. Novel Therapeutic Approaches and Treatment Targets for Psoriatic Arthritis. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2021; 22(1): 85–98. DOI: 10.2174/1389201021666200928095521
25. Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E.M. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76(3): 405–17. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.11.041
26. Ismail F.F., May J., Moi J. et al. Clinical improvement in psoriatic nail disease and psoriatic arthritis with tildrakizumab treatment. *Dermatol. Ther.* 2020; 33(2): e13216. DOI: 10.1111/dth.13216
27. Reich K., Armstrong A.W., Foley P. et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017; 76(3): 418–31. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.11.042
28. Langley R.G., Tsai T.-F., Flavin S. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br. J. Dermatol.* 2018; 178(1): 114–23. DOI: 10.1111/bjd.15750
29. Deodhar A., Gottlieb A.B., Boehncke W.-H. et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet.* 2018; 391(10136): 2213–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30952-8
30. Wcisło-Dziadecka D., Zbiciak M., Brzezińska-Wcisło L. et al. Anti-cytokine therapy for psoriasis — not only TNF- α blockers. Overview of reports on the effectiveness of therapy with IL-12/IL-23 and T and B lymphocyte inhibitors. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online).* 2016; 70: 1198–1205. DOI: 10.5604/01.3001.0009.6898
31. Haugh I.M., Preston A.K., Kivelevitch D.N. et al. Risankizumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of psoriasis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018; 12: 3879–83. DOI: 10.2147/DDDT.S167149
32. McInnes I.B., Behrens F., Mease P.J. et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet.* 2020; 395(10235): 1496–1505. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30564-X
33. O'Rielly D.D., Rahman P. A review of ixekizumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018; 14(12): 993–1002. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1540931
34. Коротаева Т.В., Мазуров В.И., Лиля А.М. и др. Эффективность и безопасность нестатикума у пациентов с псоратическим артритом: результаты клинического исследования III фазы PATERA. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58(5): 480–8. [Korotaeva T.V., Mazurov V.I., Lila A.M. et al. Efficacy and safety of netakimab in patients with psoriatic arthritis: results of the phase III PATERA clinical study. *Scientific and Practical Rheumatology.* 2020; 58(5): 480–8. (in Russian)]. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-480-488
35. Mease P., McInnes I.B. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol. Ther.* 2016; 3(1): 5–29. DOI: 10.1007/s40744-016-0031-5
36. Blair H.A. Secukinumab: A Review in Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2021; 81(4): 483–94. DOI: 10.1007/s40265-021-01476-3
37. Skendros P., Papagoras C., Lefaki I. et al. Successful response in a case of severe pustular psoriasis after interleukin-1b inhibition. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176(1): 212–5. DOI: 10.1111/bjd.14685
38. Chen Y., Li Z., Li H. et al. Apremilast Regulates the Teff/Treg Balance to Ameliorate Uveitis via PI3K/AKT/FoxO1 Signaling Pathway. *Front. Immunol.* 2020; 11: 581673. DOI: 10.3389/fimmu.2020.581673
39. Deeks E.D. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2015; 75(12): 1393–403. DOI: 10.1007/s40265-015-0439-1
40. Papp K.A., Menter M.A., Abe M. et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br. J. Dermatol.* 2015; 173(4): 949–61. DOI: 10.1111/bjd.14018
41. Ahmed C.M., Johnson H.M. The role of a non-canonical JAK-STAT pathway in IFN therapy of poxvirus infection and multiple sclerosis: An example of Occam's Broom? *JAKSTAT.* 2013; 2(4): e26227. DOI: 10.4161/jkst.26227
42. Raychaudhuri S.K., Abria C., Raychaudhuri S.P. Regulatory role of the JAK STAT kinase signalling system on the IL-23/IL-17 cytokine axis in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(10): e36. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-211046
43. Crispino N., Ciccia F. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signalling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021; 39(3): 668–75
44. Masmijà J.G., Fernández C.M.G., Castro S.G. et al. Efficacy of Tofacitinib in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *Adv. Ther.* 2021; 38(2): 868–84. DOI: 10.1007/s12325-020-01585-7
45. McInnes I.B., Anderson J., Magrey M. et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384(13): 1227–39. DOI: 10.1056/NEJMoa2022516
46. Gerstenberger B.S., Banker M.E., Clark J.D. et al. Demonstration of in Vitro to In Vivo Translation of a TYK2 Inhibitor That Shows Cross Species Potency Differences. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 8974. DOI: 10.1038/s41598-020-65762-y
47. Hodge J.A., Kawabata T.T., Krishnaswami S. et al. The mechanism of action of tofacitinib — an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2016; 34(2): 318–28
48. Krueger J., Clark J.D., Suárez-Fariñas M. et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: A randomized phase 2 study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137(4): 1079–90. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1318
49. Papp K.A., Menter M.A., Raman M. et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174(6): 1266–76. DOI: 10.1111/bjd.14403
50. 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 Care Res. (Hoboken).* 2019; 71(1): 2–29. DOI: 10.1002/acr.23789
51. Gossec L., Baraliakos X., Kerschbaumer A. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(6): 700–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159
52. 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. 47 

Поступила / Received: 12.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 08.06.2021



Остеоартрит и гиперурикемия: есть ли взаимосвязь?

Е.А. Таскина¹, Л.И. Алексеева^{1,2}, Н.Г. Кашеварова¹, Т.С. Паневин^{1,3}, А.М. Лиля^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

³ ФГКУ «Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить современные данные о взаимосвязи остеоартрита (ОА) и гиперурикемии (ГУ).

Основные положения. Несмотря на то что ГУ часто встречается у пациентов с ОА, патогенетические механизмы взаимосвязи этих состояний изучены недостаточно. Вопрос о том, играет ли ГУ роль в развитии и прогрессировании ОА, остается предметом дискуссий, однако ГУ может являться усугубляющим предиктором ОА. Так, при высоких значениях мочевой кислоты отмечают более продвинутое рентгенологические стадии ОА.

Заключение. В статье приведены доказательства, подтверждающие связь между концентрацией мочевой кислоты и развитием/прогрессированием и более тяжелым течением ОА. В связи с этим представляется целесообразным снижение концентрации мочевой кислоты, что, возможно, замедлит прогрессирование ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, гиперурикемия, мочевая кислота.

Вклад авторов: Таскина Е.А. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала и обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Алексеева Л.И., Лиля А.М. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Кашеварова Н.Г. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала; Паневин Т.С. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: исследование выполнено в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы». Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеварова Н. Г., Паневин Т.С., Лиля А.М. Остеоартрит и гиперурикемия: есть ли взаимосвязь? Доктор.Ру. 2021; 20(7): 26–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-26-31



Osteoarthritis and Hyperuricemia: Is There a Relationship?

E.A. Taskina¹, L.I. Alekseeva^{1,2}, N.G. Kashevarova¹, T.S. Panevin^{1,3}, A.M. Lila^{1,2}

¹ V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

³ Consultation and Diagnostic Centre at the General Staff of the Armed Forces of the Russian Federation; 7 Kolymazhny lane, build. 4, Moscow, Russian Federation 119019

ABSTRACT

Objective of the Review: To present the current information on the relations between osteoarthritis (OA) and hyperuricemia (HU).

Key Points. Despite the fact that HU is frequently diagnosed in patients with OA, the pathogenic mechanisms of the relationship between these conditions have been studied poorly. Whether HU plays a role in development and progression of OA is still a matter of argument; still, HU can be an aggravating predictor of OA. Higher levels of uric acid are associated with more advanced Rg stages of OA.

Conclusion. The article presents evidences of the relationship between uric acid concentration and development/progression and more complicated course of OA. Therefore, it is advisable to lower the uric acid concentration, which is likely to slow down OA progression.

Keywords: osteoarthritis, hyperuricemia, uric acid.

Таскина Елена Александровна (автор для переписки) — к. м. н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 4289-9475. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>. E-mail: braell@mail.ru

Алексеева Людмила Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>. E-mail: dr.alekseeva@gmail.com

Кашеварова Наталья Гавриловна — к. м. н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>. E-mail: nat-kash@yandex.ru

Паневин Тарас Сергеевич — к. м. н., врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; врач-эндокринолог ФГКУ «Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации». 119019, Россия, г. Москва, Колымажный пер., д. 7, стр. 4. <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>. E-mail: tarasel@list.ru

Лиля Александр Михайлович — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7287-8555. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>. E-mail: amlila@mail.ru

Contributions: Taskina, E.A. — patient selection, examination and management, review of thematic publications, clinical material collection and processing, data analysis and interpretation, statistical data processing; Alekseeva, L.I. and Lila, A.M.— review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Kashevarova, N.G. — patient selection, examination and management, clinical material collection; Panevin, T.S. — review of thematic publications.

Conflict of interest: The study was conducted as a part of scientific project No. R&D AAAA-A19-119021190150-6 “Development of methods for a combination therapy of musculoskeletal disorders”. The study was not supported by any sponsor. There is no any conflict of interests.

For citation: Taskina E.A., Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Panevin T.S., Lila A.M. Osteoarthritis and Hyperuricemia: Is There a Relationship? Doctor.Ru. 2021; 20(7): 26–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-26-31

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) занимает лидирующие позиции среди причин заболеваемости, потери трудоспособности и инвалидности населения во всем мире. Более 10% взрослого населения земного шара страдают ОА, причем показатели распространенности имеют устойчивую тенденцию к увеличению. Согласно отчетам Минздрава России за 2017 год, ОА — самое распространенное ревматическое заболевание (4 302 821 случай) [1]. По оценкам глобального исследования бремени болезней 2017 года (включено 195 стран), ОА располагается на одиннадцатом месте среди 354 нозологических форм, вызывающих инвалидизацию населения [2]. В нашей стране костно-мышечные заболевания (среди которых значительная доля приходится на ОА) находятся на 3 месте в структуре инвалидности после сердечно-сосудистой и онкологической патологии и являются одной из основных причин временной нетрудоспособности [3]. В 2018 году Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) отнесло ОА к серьезным заболеваниям, повышающим риск смертельных исходов, в частности, от кардиоваскулярных катастроф (инфаркта миокарда, острой недостаточности мозгового кровообращения и внезапной коронарной смерти) [4]. Возможными причинами являются длительно существующий болевой синдром, гиподинамия, метаболические и психоземональные нарушения у пациента, а также постоянное низкоинтенсивное воспаление, лежащее в основе патогенеза ОА. За последние десятилетия представления об ОА как о дегенеративном процессе, причины которого часто ассоциировали с возрастом, претерпели значительную эволюцию, и теперь ОА принято считать «воспалительной» болезнью. В связи с этим в 2015 году Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) представило новое определение. Согласно ему, ОА — это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Изменения, происходящие первоначально на молекулярном уровне, постепенно приводят к анатомическим и физиологическим нарушениям (деградации хряща, костному ремоделированию, образованию остеофитов, воспалению и т. д.) и развитию заболевания. Кроме того, для этого заболевания характерна высокая коморбидность/мультиморбидность, в которой значимое место отводят метаболическим нарушениям, в частности гиперурикемии (ГУ). Несмотря на то что ОА и ГУ встречаются достаточно часто, патогенетические механизмы взаимосвязи этих состояний изучены недостаточно. Вопрос, играет ли ГУ роль в развитии и прогрессировании ОА, остается предметом дискуссий. В связи с этим все более актуально изучение роли бессимптомной ГУ (когда отсутствуют клинические проявления подагры) при ОА.

На сегодняшний день ГУ определяется при повышении уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови более 360 мкмоль/л (> 6 мг/дл) [5]. К наиболее частым причинам, способствующим развитию ГУ, относят ожирение, АГ, метаболический синдром, применение диуретиков и низких доз ацетилсалициловой кислоты, хроническую болезнь почек, пожилой возраст, а также алиментарные факторы, включающие избыточное потребление богатых пуринами и фруктозосодержащих продуктов, алкоголя [6]. Однако лидирующие позиции занимает именно метаболический синдром, для которого характерно нарушение не только углеводного, липидного, но и пуринового обменов.

Количество лиц, имеющих повышенные значения МК, растет во всем мире. Недавние эпидемиологические исследования показали, что ГУ выявляется почти у каждого пятого жителя планеты (21,4%) и аналогично с ОА имеет возрастную зависимость. Так, в США распространенность ГУ в возрасте от 40 до 49 лет составляет 17,9%, а после 85 лет — 36,8% [7].

Важно отметить, что количество информации о взаимосвязи ОА с ГУ постепенно увеличивается [8–10]. В недавно опубликованной крупномасштабной работе (было включено 2213 лиц старше 60 лет, из них у 412 пациентов выявлены повышенные значения МК), проведенной в рамках Третьего национального исследования здоровья и питания в США (National Health and Nutrition Examination Survey III, NHANES III), также продемонстрирована данная ассоциация. Так, рентгенологический ОА (II стадии и выше, по Келлгрэну — Лоуренсу) встречался в 44% случаев при ГУ и в 36,3% случаев при нормоурикемии ($p = 0,056$), а клинический ОА (сочетание рентгенологического ОА и болей в коленном суставе большую часть предшествующих исследованию шести недель) отмечен у 17,4% и 10,9% пациентов соответственно ($p = 0,046$). В многофакторном анализе авторы подтвердили, что при ГУ почти в 1,7 раза увеличивается коэффициент распространенности (КР) клинического ОА у больных, не страдающих ожирением ($КР = 1,66$; 95%-ный ДИ: 1,02–2,71) [11]. X. Ding и соавт. [12] в исследовании, включавшем 4685 человек, отметили связь между ГУ и наличием остеофитов коленных суставов, которая оставалась значимой и после поправки на ИМТ, СД (ОШ = 1,43; 95%-ный ДИ: 1,01–2,03; $p = 0,05$). S. Krasnokutsky и соавт. [13] в течение двух лет наблюдали 88 пациентов (у них был исключен диагноз подагры) с ОА коленного сустава и показали, что уровень МК в сыворотке крови значимо коррелирует с сужением суставной щели, по данным рентгенографии ($r = 0,40$; $p < 0,01$). Причем было продемонстрировано, что риск быстрой прогрессии (сужение суставной щели за 2 года более чем на 0,5 мм) ОА коленных суставов выше у больных с высокими значениями МК, то есть более 6,8 мг/дл (AUC = 0,68; 95%-ный ДИ: 0,54–0,81; $p = 0,01$). Кроме того, авторы отметили прямо пропорциональную связь между уровнем МК и объемом синовиальной жидкости, определяемым на МРТ ($r = 0,44$; $p < 0,01$). Имеются данные, что у пациентов с ГУ по сравнению с больными

с нормоурикемией значимо повышены показатели ИЛ-18 и ИЛ-1β в синовиальной жидкости (одним из возможных механизмов, объясняющих повышение ИЛ, является активация и стимуляция NLRP3 инфламмасом), которые могут способствовать более быстрой деградации хрящевой ткани. Помимо этого, уровни МК и ИЛ, определяемые в синовиальной жидкости, были связаны с тяжестью рентгенологических проявлений ОА коленного сустава: чем выше их значения, тем выше вероятность выявления III–IV стадий ОА [9].

Интересной представляется работа 2019 года, в ходе которой ученые исследовали особенности магнитно-резонансной (МР) картины ОА коленных суставов в зависимости от уровня МК. В исследование было включено 77 пациентов, соответствовавших следующим параметрам: достоверный диагноз ОА коленных суставов (согласно Американской коллегии ревматологов, АКР), возраст 65 лет и моложе, ИМТ менее 25 кг/м², отсутствие подагры и других ревматических заболеваний, а также травмы анализируемого сустава. Все больные были распределены на две группы: в первую вошли лица с нормальными значениями МК, а во вторую — с повышенными (более 360 мкмоль/л). На фоне ГУ значимо чаще при МР-исследовании коленного сустава выявлялись остеофиты, синовит, эрозии хрящевой ткани и остеит в субхондральных отделах костей. С помощью логистической регрессии была подтверждена взаимосвязь между уровнем МК и синовитом, а также отеком околосуставных мягких тканей (ОШ = 1,017; 95%-ный ДИ: 1,007–1,028 и ОШ = 1,008; 95%-ный ДИ: 1,000–1,016 соответственно). Авторы делают вывод, что при ГУ повышается вероятность более быстрой прогрессии ОА данной локали-

зации, в связи с чем рекомендовано стремиться к нормализации уровня МК [14].

Важно отметить результаты крупного популяционного исследования (AGES-Reykjavik Study), проведенного в 2019 году, в котром Н. Jonsson и соавт. анализировали взаимосвязь между ГУ и болью в суставах. Под наблюдением находилось 5170 пациентов, средний возраст которых составил 76 ± 6 лет (от 66 до 96 лет). Корреляционный анализ продемонстрировал, что уровень МК значимо позитивно ассоциируется с возрастом, ИМТ, окружностью талии, уровнями глюкозы, триглицеридов, креатинина, гликированного гемоглобина, СРБ, с использованием антигипертензивных препаратов (тиазидов, петлевых диуретиков, ингибиторов АПФ) и гипогликемических средств), а также с наличием метаболического синдрома и ухудшением общего состояния здоровья. В регрессионном анализе, с учетом возраста, ИМТ и ОА суставов кистей, значения МК более 372 мкмоль/л у женщин независимо увеличивали риск интермиттирующих болей в кистях в целом (ОШ = 1,30; 95%-ный ДИ: 1,07–1,58; p = 0,008) и таких же болей более чем в 10 суставах кистей (ОШ = 1,75; 95%-ный ДИ: 1,32–2,31; p < 0,001). Исследователи делают заключение, что ГУ у пожилых женщин может быть довольно частой причиной периодических болей в определенных суставах, и это поднимает вопрос о целесообразности лечения бессимптомной ГУ [15].

Таким образом, на сегодняшний день существует немало работ, подтверждающих связь между концентрацией МК и развитием/прогрессированием и более тяжелым течением ОА. Однако в некоторых исследованиях не выявлены данные ассоциации, что, конечно, требует дальнейшего изучения этого вопроса (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Анализ работ, изучающих взаимосвязь между остеоартритом (ОА) и уровнем мочевой кислоты (МК)
Analysis of publications on the relationship between osteoarthritis (OA) and uric acid (UA) concentration

Исследователи (страна) / Investigators (country)	Название / Title	Количество пациентов / No. of patients	Локализация ОА / OA location	Диагноз ОА / Diagnosis of OA	Основные результаты / Primary results
R.M. Acheson и соавт. (США) / R.M. Acheson et al. (USA) [16]	New Haven 1960 Census	685 (1704 — контроль) / 685 (1704 — controls)	Кисть, генерализованный ОА / Hand, generalized OA	Rg	Уровень МК ассоциирован с ОА суставов кистей и генерализованным ОА у женщин / UA concentration is associated with hand OA and generalized OA in female patients
J.J. Anderson и соавт. (США) / J.J. Anderson et al. (USA) [17]	Health and Nutrition Examination Survey	315 (4878 — контроль) / 315 (4878 — controls)	Коленный сустав / Knee	Клинический и Rg / Clinical and Rg	Уровень МК ассоциирован с увеличенным риском ОА коленных суставов у женщин (ОШ с поправкой на возраст = 1,27; 95%-ный ДИ: 1,15–1,40). Однако после корректировки по ИМТ связь утратила значимость / UA concentration is associated with a higher risk of knee OA in female patients (age-adjusted OR = 1.27; 95% CI: 1.15-1.40). However, once BMI-adjusted, the relation is no longer significant
D.J. Hart и соавт. (Великобритания) / D.J. Hart et al. (UK) [18]	Chingford Study	118 (861 — контроль) / 118 (861 — controls)	Коленный сустав / Knee	Rg	Уровень МК не ассоциирован с ОА коленных суставов после поправки на возраст и ИМТ / UA concentration is not associated with knee OA if adjusted for age and BMI

Исследователи (страна) / Investigators (country)	Название / Title	Количество пациентов / No. of patients	Локализация ОА / OA location	Диагноз ОА / Diagnosis of OA	Основные результаты / Primary results
Y. Sun и соавт. (Германия) / Y. Sun et al. (Germany) [19]	Ulm Osteoarthritis Study	809	Коленный, тазобедренный суставы, генерализованный ОА / Knee, hip, generalized OA	Rg	Высокие значения МК ассоциированы с генерализованным ОА у пациентов, перенесших артропластику по поводу ОА тазобедренного сустава (скорректированное ОШ = 3,5; 95%-ный ДИ: 1,3–9,1), но не с теми, кто перенес артропластику по поводу ОА коленного сустава / High UA concentration is associated with generalized OA in post-arthroplasty patients (hip OA) (adjusted OR = 3.5; 95% CI: 1.3–9.1), but not in patients after knee arthroplasty
X. Ding и соавт. (Китай) / X. Ding et al. (China) [12]	–	4685	Коленный сустав / Knee	Rg	Высокие значения уровня МК ассоциированы с остеофитами у женщин (скорректированное ОШ = 1,43; 95%-ный ДИ: 1,01–2,03). / High UA levels are associated with osteophytes in female patients (adjusted OR = 1.43; 95% CI: 1.01-2.03). Не отмечено связи между МК и наличием остеофитов у мужчин. / Relation between UA and osteophytes in male patients was not recorded. Не отмечено связи между МК и сужением суставной щели как у женщин, так и у мужчин / Relation between UA and joint space narrowing both in male and female patients was not recorded
D.T. Felson и соавт. (США) / D.T. Felson et al. (USA) [20]	Framingham Heart Study Cohort	1420	Коленный сустав / Knee	Клинический и Rg / Clinical and Rg	Уровень МК не связан с ОА коленных суставов после поправки на ИМТ и другие факторы / UA concentration is not associated with knee OA if adjusted for BMI and other factors
E. Bagge и соавт. (Швеция) / E. Bagge et al. (Sweden) [21]	–	538	Коленный сустав / Knee	Rg	Уровень МК ассоциирован с ОА коленного сустава у женщин ($p < 0,01$), у мужчин такой связи не наблюдалось. Связь осталась незначимой после поправки на ИМТ / UA concentration is associated with knee OA in female patients ($p < 0.01$); no relation was recorded in male patients. Relation remained insignificant once BMI-adjusted
J.S.A.G. Schouten и соавт. (Нидерланды) / J.S.A.G. Schouten et al. (Netherlands) [22]	–	142	Коленный сустав / Knee	Rg	Высокие значения МК ассоциированы с уменьшением ширины суставной щели (ОШ = 1,36; 95%-ный ДИ: 0,46–4,02). Связь осталась незначимой после поправки на возраст и ИМТ / High UA levels are associated with joint space narrowing (adjusted OR = 1.36; 95% CI: 0.46-4.02). Relation remained insignificant once BMI- and age-adjusted
R.G. Howard и соавт. (США) / R.G. Howard et al. (USA) [23]	–	25 — подагра, 25 — гиперурикемия, 25 — контроль / 25 — gout, 25 — hyperuricemia, 25 — controls	Коленный сустав / Knee	Клинический и Rg / Clinical and Rg	У 68,0% пациентов была подагра, у 52,0% — асимптоматическая гиперурикемия, у 28,0% пациентов группы контроля — ОА коленных суставов (ОА статистически значимо чаще диагностировали у пациентов с подагрой, $p = 0,017$). / 68.0% of patients had gout, 52.0% — asymptomatic hyperuricemia, 28.0% of controls had knee OA (OA was diagnosed statistically more frequent in gout patients, $p = 0.017$). Уровень МК не был статистически значимо ассоциирован с ОА коленного сустава. / UA levels were not statistically associated with knee OA. ОА коленного сустава протекал более тяжело у пациентов с подагрой по сравнению с контрольной группой (средняя стадия по Келлгрэну — Лоуренсу: 3,50 против 2,38; $p = 0,001$) / Knee OA was more severe in gout patients vs controls (mean Kellgren — Lawrence score: 3.50 vs 2.38; $p = 0.001$)

В связи с этим в рамках программы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» (НИОКТР АААА-А19-119021190150-6) мы провели предварительную оценку взаимосвязи ГУ с течением ОА коленных суставов и компонентами метаболического синдрома. В проспективное исследование было включено 107 женщин в возрасте 40–75 лет с достоверным диагнозом ОА (в соответствии с критериями АКР) коленных суставов I–III стадии (по Келлгрэну — Лоуренсу), подписавших информированное согласие. Средний возраст пациенток составил $59,1 \pm 8,9$ года (от 40 до 74 лет), средняя длительность заболевания — 9 (4–12) лет. Средние значения ИМТ соответствовали ожирению ($30,6 \pm 5,7$ кг/м²), окружность талии — $93,9 \pm 12,1$ см. У каждой пациентки была индивидуальная карта, включавшая в себя антропометрические показатели, данные анамнеза и клинического осмотра, оценку боли в коленных суставах по визуально-аналоговой шкале, сопутствующие заболевания. Всем пациенткам проводили стандартную рентгенографию коленных суставов, денситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, лабораторное обследование с измерением уровней холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, глюкозы, МК, АЛТ, АСТ, креатинина, фосфора, кальция, щелочной фосфатазы, СРБ, гликированного гемоглобина, олигомерного матриксного белка хряща (COMP) в сыворотке крови, ИЛ-6 и лептина.

Статистический анализ проведен в программе Statistica 10.0. Использованы методы описательной статистики, вычислялись минимальные, максимальные и средние значения переменных, стандартных отклонений, медианы, интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили), а также определялась статистическая значимость различий между средними значениями переменных с помощью t-теста Стьюдента для нормального распределения значений и U-теста по методу Манна — Уитни для распределения, отличающегося от нормального. Для выявления взаимосвязи переменных использовали корреляционный анализ по Спирмену. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск и 95%-ный ДИ.

ГУ диагностирована у 26,2% женщин. У пациенток с ГУ (табл. 2) были увеличены ИМТ и окружность талии ($p < 0,05$). При рентгенологическом обследовании у лиц с ГУ выявлены значимо большие размеры остеофитов ($p = 0,02$) и меньшие размеры медиальной щели коленного сустава ($p = 0,02$), при этом пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и длительности ОА (табл. 2). По данным денситометрии, наличие ГУ связано со статистически значимо более высокими показателями минеральной плотности костей в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедра ($p < 0,05$). Метаболический синдром почти в 2 раза чаще диагностировали при повышенных значениях МК (83,3% против 49,2%; относительный риск — 1,71; 95%-ный ДИ: 1,21–2,36). При лабораторном исследовании у пациенток с ГУ по сравнению с пациентками, имевшими нормоурикемию, были зарегистрированы более высокие концентрации СРБ (2,8 (1,9–6,2) против 1,9 (1,2–3,6) мг/л; $p = 0,007$); СОМР (31,9 (27,6–45) против 24,2 (18,9–38,7); $p = 0,05$), лептина (46,2 (36,5–72) против 30,5 (19,5–45,6) нг/мл; $p = 0,03$), триглицеридов (1,97 (1,61–2,41) против 1,26 (0,87–1,63) ммоль/л; $p = 0,002$), креатинина (79 (74,9–86) против 68 (62–74) ммоль/л; $p = 0,0001$), АЛТ (26,5 (17,2–32,9) против 17,9 (13,2–21,7) ммоль/л; $p = 0,003$) и АСТ (22,5 (18,5–27,8) против 18,9 (16,8–21,9) ммоль/л; $p = 0,02$).

Анализ корреляций по Спирмену подтвердил взаимосвязь между ГУ и ИМТ ($r = 0,22$; $p = 0,03$), окружностью талии ($r = 0,26$; $p = 0,02$), метаболическим синдромом ($r = 0,29$; $p = 0,01$) и ИБС ($r = 0,21$; $p = 0,04$). Кроме того, выявлена связь ГУ с рентгенологической стадией ОА коленных суставов ($r = 0,34$; $p = 0,02$), размерами медиальных остеофитов в области бедренной кости (мм) ($r = 0,37$; $p = 0,01$) и медиальной щели коленного сустава (мм) ($r = -0,27$; $p = 0,01$), с минеральной плотностью костей поясничного отдела позвоночника ($r = 0,37$; $p = 0,03$) и общего бедра ($r = 0,37$; $p = 0,04$). Отмечены также значимые позитивные ассоциации со следующими лабораторными показателями: с СРБ ($r = 0,27$; $p = 0,007$), СОМР ($r = 0,25$; $p = 0,05$), лептином ($r = 0,29$; $p = 0,03$), креатинином ($r = 0,45$; $p < 0,0001$), триглицеридами ($r = 0,44$; $p = 0,0001$), АЛТ ($r = 0,32$; $p = 0,002$), АСТ ($r = 0,25$; $p = 0,02$).

Таблица 2 / Table 2

Сравнительная характеристика пациентов с остеоартритом (ОА) с гиперурикемией (ГУ) и без нее Comparison of patients with and without osteoarthritis (OA) and hyperuricemia (HU)

Параметр / Parameter	Пациенты с ОА и ГУ / OA and HU patients (n = 28)	Пациенты с ОА без ГУ / OA patients without HU (n = 79)	P
Возраст, годы / Age, years	61 (53–68)	60 (54–66)	0,33
Длительность ОА, годы / OA duration, years	10 (6–14)	7,5 (3–12)	0,06
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	99,3 ± 12,8	92,2 ± 11,4	0,02
Индекс массы тела, кг/м ² / BMI, kg/m ²	33,5 ± 5,6	30 ± 5,6	0,04
Размер медиальной щели, мм / Medial space, mm	2,3 (1,2–3,3)	3,2 (2,0–4,3)	0,02
Размер остеофитов бедренной кости, мм / Hip osteophytes, mm	5,8 (3,7–6,3)	2,9 (1,7–4,5)	0,02
Минеральная плотность костей поясничного отдела позвоночника, г/см ² / Bone mineral density of lumbar spine, g/cm ²	1,18 (1,12–1,24)	1,0 (0,86–1,15)	0,04
Минеральная плотность костей общего бедра, г/см ² / Bone mineral density of hips, g/cm ²	1,05 (1,0–1,13)	0,9 (0,82–0,98)	0,04

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно нашим предварительным данным, ГУ может являться усугубляющим предиктором не только таких ассоциированных с метаболическим синдромом заболеваний, как ожирение, дислипидемия, но и ОА. Так, при высоких значениях МК отмечают более продвинутые рентгенологические стадии ОА, высокие значения МПК осевого скелета и повышенные значения СРБ, СОМР. В связи с этим лечебные интервенции ОА у пациентов с ГУ должны

быть направлены также и на снижение концентрации МК, что, возможно, замедлит прогрессирование заболевания. Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса. В ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» мы продолжаем изучать эту проблему в рамках длительного проспективного многоцентрового исследования. Расшировка механизмов, определяющих связь между ГУ и ОА, имеет существенное значение для разработки новых методов профилактики и лечения этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019; 13(4): 11–7. [Balabanova R.M., Dubinina T.V. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(4): 11–7. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17
2. James S.L., Abate D., Abate K.H. et al. (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018. 392(10159): 1789–858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
3. Мартынов А.И., Наумов А.В., Верткин А.Л. и др. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. Лечащий врач. 2015; (4): 39–46. [Martynov A.I., Naumov A.V., Vertkin A.L. et al. Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in General medical practice: expert opinion based on evidence-based medicine. *Lechashchii vrach*. 2015; (4): 39–46. (In Russian)]
4. Wilkie R., Parmar S.S., Blagojevic-Bucknall M. et al. Reasons why osteoarthritis predicts mortality: path analysis within a Cox proportional hazards model. *RMD Open*. 2019; 5(2): e001048. DOI: 10.1136/rmdopen2019-001048
5. Bardin T., Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2014; 26(2): 186–91. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000028
6. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Бессимптомная гиперурикемия — польза или вред? РМЖ. 2008; 16(24): 1619–21. [Ilyina A.E., Barskova V.G., Nasonov E.L. Asymptomatic hyperuricemia: benefit or harm? *RMJ*. 2008; 16(24): 1619–21. (in Russian)]
7. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(10): 3136–41. DOI: 10.1002/art.30520
8. Ma C.A., Leung Y.Y. Exploring the Link between Uric Acid and Osteoarthritis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2017; 4: article 225. DOI: 10.3389/fmed.2017.00225
9. Denoble A.E., Huffman K.M., Stabler T.V. et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108(5): 2088–93. DOI: 10.1073/pnas.1012743108
10. Stabler T.V., Heinrichs A., McDaniel G. et al. Synovial fluid uric acid as a marker of joint tissue degradation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17(1): 69–70. DOI: 10.1016/S1063-4584(09)60138-2
11. Wang S., Pillinger M.H., Krasnokutsky S. et al. The association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27(9): 1301–8. DOI: 10.1016/j.joca.2019.05.013
12. Ding X., Zeng C., Wei J. et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. *Rheumatol. Int*. 2016; 36(4): 567–73. DOI: 10.1007/s00296-015-3418-7
13. Krasnokutsky S., Oshinsky C., Attur M. et al. Serum Urate Levels Predict Joint Space Narrowing in Non-Gout Patients With Medial Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(6): 1213–20. DOI: 10.1002/art.40069
14. Xiao L., Lin S., Zhan F. The association between serum uric acid level and changes of MRI findings in knee osteoarthritis: A retrospective study (A STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(21): e15819. DOI: 10.1097/MD.00000000000015819
15. Jonsson H., Aspelund T., Eiriksdottir G. et al. Hyperuricemia is associated with intermittent hand joint pain in a cross sectional study of elderly females: The AGES-Reykjavik Study. *PLoS One*. 14(8): e0221474. DOI: 10.1371/journal.pone.0221474
16. Acheson R.M., Collart A.B. New Haven survey of joint diseases. XVII. Relationship between some systemic characteristics and osteoarthritis in a general population. *Ann. Rheum. Dis*. 1975; 34(5): 379–87. DOI: 10.1136/ard.34.5.379
17. 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): 179–89. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114939
18. Hart D.J., Doyle D.V., Spector T.D. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. *J. Rheumatol*. 1995; 22(6): 1118–23
19. Sun Y., Brenner H., Sauerland S. et al. Serum uric acid and patterns of radiographic osteoarthritis — the Ulm Osteoarthritis Study. *Scand. J. Rheumatol*. 2000; 29(6): 380–6. DOI: 10.1080/030097400447589
20. Felson D.T., Anderson J.J., Naimark A. et al. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann. Intern. Med*. 1988; 109(1): 18–24. DOI: 10.7326/0003-4819-109-1-18
21. Bagge E., Bjelle A., Edén S. et al. Factors associated with radiographic osteoarthritis: results from the population study 70-year-old people in Göteborg. *J. Rheumatol*. 1991; 18(8): 1218–22
22. Schouten J.S.A.G., van den Ouweland F.A., Valkenburg H.A. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann. Rheum. Dis*. 1992; 51(8): 932–7. DOI: 10.1136/ard.51.8.932
23. Howard R.G., Samuels J., Gyftopoulos S. et al. Presence of gout is associated with increased prevalence and severity of knee osteoarthritis among older men: results of a pilot study. *J. Clin. Rheumatol*. 2015; 21(2): 63–71. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000217

Поступила / Received: 12.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.05.2021



Новые направления в лечении системной склеродермии (системного прогрессирующего склероза)

Л.П. Ананьева

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: отразить новые направления в лечении системной склеродермии (ССД), которые стали актуальными уже после выхода рекомендаций по фармакотерапии заболевания в 2017 году.

Основные положения. ССД — прогрессирующее иммуновоспалительное ревматическое заболевание, которое потенциально может приводить к тяжелому поражению жизненно важных органов, в связи с чем имеет неблагоприятный прогноз. К сожалению, на сегодняшний день нет ни одного разрешенного к применению препарата, модифицирующего течение ССД. По-прежнему, при ССД биологические базисные препараты применяют очень узко, так как ни для одного из них нет зарегистрированных показаний. Со времени обновления последних рекомендаций European League Against Rheumatism по фармакотерапии ССД прошло около 5 лет. Все это время ученые активно продолжали поиски эффективных методов лечения и проводили клинические испытания различных лекарственных средств. В обзоре приведены данные литературы, отражающие расширение арсенала методов, направленных на коррекцию патологических иммунорегуляторных нарушений, рассматриваются результаты последних клинических испытаний, которые в перспективе могут быть основанием для включения изучаемых препаратов в новые рекомендации по лечению ССД.

Заключение. Новые рандомизированные контролируемые испытания и многоцентровые программы дают основание надеяться на прогресс в курации и на улучшение прогноза ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт, нинтеданиб.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Ананьева Л.П. Новые направления в лечении системной склеродермии (системного прогрессирующего склероза). Доктор.Ру. 2021; 20(7): 32–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-32-39



New Approaches in Management of Generalized Scleroderma (Progressive Systemic Sclerosis)

L.P. Ananieva

V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522

ABSTRACT

Objective of the Review: To demonstrate new approaches in management of generalized scleroderma (GSD), that gained relevance after publication of drug therapy recommendations in 2017.

Key Points. GSD is a progressive immunoinflammatory rheumatic disease, that can cause severe damage of vitals; therefore, it is characterised with poor prognosis. Unfortunately, currently there are no approved drugs to modify the course of GSD. Biological disease-modifying agents are still rarely used in GSD, since none of them have approved indications. The recommendations of the European League Against Rheumatism on GSD drug therapy were last updated about 5 years ago. Scientists have been searching for efficient therapies and undertook clinical trials of various medicinal products. The review presents literature data evidencing expanded range of methods to correct immunoregulatory pathologies; discusses results of latest clinical trials, which can provide the basis for inclusion of such drugs into recommendations on GSD management.

Conclusion. New randomised controlled trials and multicentre programs point to some progress in GSD curation and better prognosis.

Keywords: generalized scleroderma, autologous haematopoietic stem cell transplantation, Rituximab, Tocilizumab, Abatacept, Nintedanib.

Conflict of interest: The author declares that she does not have any conflict of interests.

For citation: Ananieva L.P. New Approaches in Management of Generalized Scleroderma (Progressive Systemic Sclerosis). Doctor.Ru. 2021; 20(7): 32–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-32-39

Системная склеродермия (ССД) — прогрессирующее иммуновоспалительное ревматическое заболевание, которое потенциально может приводить к тяжелому поражению жизненно важных органов, в связи с чем сопровождается снижением качества жизни и имеет неблаго-

приятный прогноз. Лечение ССД по-прежнему остается трудной задачей, так как применяемые в настоящее время рекомендованные фармакологические препараты не оказывают существенного влияния на течение болезни. Согласно общим принципам, для лечения ССД используют более конкретную

Ананьева Лидия Петровна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 7182-3868. <https://orcid.org/0000-0002-6426-3248>. E-mail: lpnana@yandex.ru

органно-специфическую терапию или агенты более общего действия, модифицирующие течение болезни: иммуномодулирующие, иммуносупрессивные, антифиброзные средства и др. [1]. Принципы органно-специфической терапии подробно изложены в рекомендациях European League Against Rheumatism (EULAR), в ряде национальных рекомендаций, включая рекомендации Ассоциации ревматологов России, а также в более поздних международных рекомендациях экспертов [2, 3, 4]. Эта терапия включает применение вазоактивных препаратов при феномене Рейно и его осложнениях (дигитальных язвах, некрозах), ингибиторы протонной помпы при желудочно-пищеводном рефлюксе, ингибиторы АПФ при остром почечном кризе, специфические сосудорасширяющие средства при легочной АГ, противовоспалительные средства при развитии артрита и иммуносупрессивные препараты при интерстициальных пневмониях. Со времени обновления последних рекомендаций EULAR по фармакотерапии ССД прошло около 5 лет [2]. Все это время активно продолжались поиски эффективных методов лечения, направленных на коррекцию патологических иммунорегуляторных нарушений, изучались биологические агенты, воздействующие на иммунные клетки и/или патогенные медиаторы (таргетные препараты) и способствующие улучшению регенерации тканей, поврежденных в процессе иммунного воспаления. В опубликованных в 2016–2020 гг. многочисленных исследованиях, включая рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), представлены обнадеживающие результаты применения новых методов и препаратов, ориентированных на главные составляющие патогенеза заболевания — воспаление, иммунорегуляторные нарушения и избыточное фиброзирование. В обзоре основное внимание уделено проблемам, связанным с применением аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток костного мозга, а также новым таргетным препаратам, в том числе антифибротическим, еще не вошедшим в клинические рекомендации.

ИММУНОАБЛЯЦИЯ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА

Метод высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) относят к эффективным методам лечения тяжелых аутоиммунных заболеваний, включая ССД. В основе метода лежит интенсивная иммуносупрессия с последующим восстановлением иммунной системы с помощью гемопоэтических стволовых клеток, то есть «перезагрузка» иммунной системы [5]. По-видимому, подавление aberrантных аутоиммунных клеток приводит к восстановлению иммунологической толерантности и «неаутореактивной» иммунной системы. При ССД возникающие после ауто-ТГСК изменения в иммунной системе отражают позитивные сдвиги в иммунорегуляторных механизмах и сопровождаются клиническим улучшением или даже ремиссией заболевания. Эффективность ауто-ТГСК при ССД была доказана в двух контролируемых клинических испытаниях [6, 7]. В этих исследованиях было показано, что у пациентов с быстро прогрессирующей ССД и высоким риском развития органной недостаточности ауто-ТГСК более эффективна, чем лечение циклофосфаном, и улучшает прогноз заболевания. Эти очевидные преимущества метода позволили включить ауто-ТГСК в последние рекомендации EULAR по лечению ССД [2]. Более позднее исследование подтвердило хорошие результаты ауто-ТГСК при ССД [8].

Можно считать доказанным, что ауто-ТГСК в настоящее время — единственная болезнь-модифицирующая стратегия лечения диффузной формы ССД, улучшающая кожный счет и легочную функцию, предупреждающая прогрессирование органных поражений и улучшающая долгосрочный прогноз. Однако после появления в рекомендациях перспективного метода стало очевидно, что показания для его использования недостаточно четко определены. Поскольку применение метода сопровождается высокой летальностью, связанной с лечением (3–10%), его нужно использовать с большой осторожностью. Риск смерти, связанный с трансплантацией, в значительной степени объясняется кардиоваскулярными осложнениями. Перед назначением ауто-ТГСК крайне важно правильно оценить работу сердца. Опыт, полученный к настоящему времени, отражен в текущих рекомендациях The European Society for Blood and Marrow Transplantation по корректной и углубленной оценке сердечно-легочной системы перед ауто-ТГСК. В них приведен обязательный комплекс обследований: функциональные легочные тесты, ЭхоКГ, МРТ сердца и другие инвазивные тесты для оценки гемодинамики [9]. Согласно этим рекомендациям, только пациенты без каких-либо признаков легочной гипертензии, что должно подтверждаться катетеризацией правых отделов сердца с нагрузкой, и с хорошей сердечно-легочной функцией могут считаться подходящими кандидатами для ауто-ТГСК. В противном случае у больных ССД есть высокий риск осложнений и смерти на фоне ауто-ТГСК. Этот риск связан также с интенсивностью режимов кондиционирования, токсичность которых определяется исходной тяжестью поражения внутренних органов, стадией и активностью заболевания. Поэтому метод не может применяться широко и противопоказан больным с выраженными или необратимыми органными поражениями (то есть в качестве «терапии отчаяния»). Все вышесказанное объясняет, почему, несмотря на рекомендации, сложно применять ауто-ТГСК в роли стандартной терапии для лечения ССД. Как следует из критериев включения в РКИ, к наиболее перспективным для ауто-ТГСК можно отнести больных на ранней стадии с диффузной формой ССД быстро прогрессирующего течения, с факторами неблагоприятного прогноза. При внедрении этого метода важно учитывать его высокую стоимость, а также то, что ауто-ТГСК возможно применять только в узкоспециализированных экспертных центрах, обладающих достаточным опытом подобного лечения. По данным мультивариантного анализа, риск смерти, сохранявшийся в течение 100 дней, был статистически значимо ниже, а общая выживаемость выше ($p < 0,0001$) в центрах, где уже есть накопленный опыт трансплантаций [10]. Ауто-ТГСК — важная новая перспектива в лечении ССД, однако ряд трудностей требует разрешения для более широкого применения метода. Актуальные проблемы ауто-ТГСК и пути их разрешения суммированы в *таблице* [11].

Внедрение ауто-ТГСК тормозится тем, что за пределами проведенных РКИ пока остались важные научные и практические вопросы [12]. Так, пока не найден ответ на фундаментальный вопрос: есть ли «окно возможностей» для перезагрузки иммунной системы? Когда ответ будет получен, то станет понятно, нужно ли назначать ауто-ТГСК как терапию первой линии у пациентов высокого риска или лучше резервировать этот метод на случай неэффективности рутинной иммуносупрессии. Если рассматривать ауто-ТГСК как лечение второй линии, то на основании каких критериев и когда следует переходить к ауто-ТГСК после стандартной терапии? В практическом плане нужно определить, как потенциально

Проблемы и перспективы на пути внедрения аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) при системной склеродермии [11]
Problems and outlooks of autologous haematopoietic stem cells (auto-HCT) in generalized scleroderma [11]

Проблемы / Problems	Перспективные пути решения / Possible solutions
Высокая смертность, ассоциированная с ауто-ТГСК / High mortality in auto-HCT	Определение портрета идеального пациента для трансплантации / An ideal transplantation candidate
Кардиальные осложнения / Cardiac complications	Более детальное обследование кардиального статуса для выявления скрытого поражения сердца / A more detailed examination of the cardiac status to identify latent cardiac damages
Проведение исследований по разным протоколам и использование разных методов оценки эффективности лечения / Trials under various protocols and use of various methods to assess therapy efficiency	Разработка валидированных методов оценки исходов терапии для сравнения результатов различных клинических испытаний / Development of validated methods to assess therapy results in order to compare results of various clinical trials
Отсутствие наилучшего режима кондиционирования, используемого до ауто-ТГСК / No optimal conditioning prior to auto-HCT	Разработка специфических протоколов для оценки лучшего режима кондиционирования, что позволит пациентам быстрее выздороветь / Development of specific protocols to assess the optimal mode of conditioning for speedy recovery

соответствующие критериям отбора пациенты могут вовремя осуществить ауто-ТГСК? В настоящее время в России не отработан механизм маршрутизации больных, хотя существуют экспертные центры высокого уровня. В реальной практике необходимы специфичные и валидированные критерии отбора для этой терапии, чтобы оптимизировать отбор пациентов и включать тех, кто имеет большие шансы на хороший ответ. Решение назначить ауто-ТГСК требует тщательного обсуждения потенциальных выгод и возможных рисков с пациентами и их семьями и в конечном счете зависит от общего решения и осознанного информированного согласия пациента. По мере накопления опыта безопасность ауто-ТГСК улучшается, а риск смерти снижается благодаря более строгому отбору пациентов на этот вид лечения и улучшению последующей поддерживающей терапии. В перспективе работа специализированных центров с большим опытом трансплантации стволовых клеток и тесное взаимодействие между различными специалистами на всех этапах курации больного смогут уменьшить риск смерти, связанной с лечением, и улучшить исход терапии ССД [13].

ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Применение иммуносупрессантов остается важным стратегическим направлением в лечении ССД, особенно при поражении кожи и внутренних органов, в первую очередь при интерстициальных заболеваниях легких, ассоциированных с ССД (ИЗЛ-ССД) [1, 4, 14]. В настоящее время в качестве иммуносупрессивного препарата первой линии используется микофенолата мофетил — пролекарство микофеноловой кислоты. Проспективные и ретроспективные исследования продемонстрировали, что микофенолата мофетил эффективен при ССД, так как способствует улучшению или стабилизации функции легких [15]. В ретроспективных исследованиях показано улучшение 5-летней выживаемости на фоне приема микофенолата мофетила. В 2016 году были опубликованы данные большого РКИ (n = 142), в котором напрямую сравнивали результаты терапии циклофосфаном (в таблетках в дозе ≤ 2 мг/кг в сутки в течение 12 месяцев, затем плацебо в течение 12 месяцев) и микофенолата мофетилом (в таблетках в дозе 2–3 г/сут в течение 24 месяцев) у больных ИЗЛ-ССД. Итогом оказалось статистически значимое улучшение

легочной функции и уменьшение одышки. Уплотнения кожи в обеих группах не имели существенных различий [16]. В то же время у принимающих микофенолата мофетил зарегистрировано меньше побочных реакций (включая лейкопению и тромбоцитопению) и случаев прекращения лечения из-за нежелательных явлений, при этом число нежелательных явлений статистически значимо различалось между обеими группами. При общей благоприятной переносимости в ряде случаев на фоне терапии микофенолата мофетилом наблюдались желудочно-кишечные расстройства, миелосупрессия и повышение риска возникновения инфекций. Результаты этого РКИ не вошли в последние рекомендации EULAR, так как появились после их публикации.

Несмотря на то что циклофосфан перестал рассматриваться как препарат первой линии, он остается на втором месте среди современных средств лечения ССД, имея достаточно прочную доказательную базу. Эта база основана не только на большом предшествующем опыте, но и на результатах двух плацебо-контролируемых РКИ [17, 18]. В одной из недавних работ 148 пациентов, получавших циклофосфан в разных РКИ, были объединены в одну группу. Субанализ терапии убедительно продемонстрировал, что, несмотря на позитивные сдвиги на фоне лечения, после его прекращения эффект не сохранялся и было необходимо продолжение терапии. Длительность курса лечения циклофосфаном определяется его эффективностью и переносимостью и может составлять от 6–12 месяцев до нескольких лет. На фоне лечения циклофосфаном отмечено большое количество побочных эффектов [19]. У пациентов, получающих циклофосфан, повышен риск возникновения инфекционных осложнений, гипофункции половых желез и развития злокачественных опухолей [20]. После окончания курса лечения циклофосфаном, а также в случае его неэффективности или непереносимости возможно применение других иммуносупрессивных препаратов. Однако азатиоприн, циклоспорин А, метотрексат и гидроксихлорохин имеют слабую доказательную базу. По-видимому, поддерживающее лечение этими иммуносупрессантами может сохранить позитивный эффект терапии циклофосфаном, однако между ними не выявлено четких различий [21]. Схемы приема, длительность, комбинации и переключения иммуносупрессивных препаратов определяются эмпирически

и не стандартизированы. В целом иммуносупрессанты в большей степени могут стабилизировать легочную функцию или на время незначительно замедлить прогрессирование ИЗЛ–ССД, но не обладают существенным модифицирующим влиянием на течение болезни.

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В связи с ограниченными возможностями иммуносупрессивной терапии в настоящее время ученые активно изучают новые подходы, которые потенциально могут влиять на фундаментальные процессы, лежащие в основе болезни, в частности тормозить активность ключевых клеток или внутриклеточных путей, участвующих в процессах воспаления и фиброобразования. Полагают, что медиаторы воспаления, клеточной активации, активации фибробластов, сосудистого ремоделирования могут быть потенциальными мишенями, воздействие на которые приведет к подавлению патологических процессов при ССД в целом и при ИЗЛ в частности. На разных этапах клинических испытаний находится множество генно-инженерных биологических и синтетических таргетных препаратов с разными механизмами действия [22]. Некоторые из них уже применяют в клинической практике, например ритуксимаб, тоцилизумаб и абатацепт, хотя ни один из них пока не зарегистрирован для лечения ССД. В этой связи следует отметить, что в настоящее время нет ни одного разрешенного к применению препарата, модифицирующего течение ССД. Учитывая этот факт, а также тяжесть и плохой прогноз больных с прогрессирующим течением, применение потенциально эффективных, но пока незарегистрированных препаратов, представляется этически оправданным при неэффективности или невозможности проведения стандартной терапии.

Ритуксимаб — моноклональные антитела к рецептору В-лимфоцитов CD19. Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют о том, что на фоне лечения ритуксимабом улучшалось общее состояние, уменьшался кожный синдром, купировалось суставное и/или мышечное воспаление и тормозилось прогрессирование фиброза внутренних органов, улучшалась или стабилизировалась легочная функция при хорошем соотношении риск/польза [23, 24, 25]. При сравнении эффективности ритуксимаба и циклофосфана у пациентов с ИЗЛ–ССД было отмечено статистически значимое преимущество первого [26]. Число пациентов, имевших значимое улучшение легочной функции, оцениваемой по ФЖЕЛ, и увеличение ФЖЕЛ > 10% в группе ритуксимаба было в 4 раза больше, чем в группе циклофосфана ($p = 0,038$). Одновременно статистически значимое улучшение на фоне лечения ритуксимабом зафиксировано при оценке теста 6-минутной ходьбы, кожного счета и счета тяжести. Переносимость ритуксимаба была лучше, а количество всех нежелательных явлений, кроме инфузионных, — меньше, чем в группе пациентов, принимавших циклофосфан. Российский опыт также показал, что через год лечения у больных, получавших ритуксимаб, по сравнению с пациентами, проходившими лечение традиционными методами, функция легких улучшалась или стабилизировалась [27]. По-видимому, при более длительном лечении ритуксимабом результаты могут быть еще лучше. Об этом свидетельствуют данные D. Daoussis и соавт. [24], которые установили, что на фоне лечения ритуксимабом в течение 4-х лет ФЖЕЛ в среднем продолжала мед-

ленно нарастать, тогда как в группе сравнения, где больные получали традиционную терапию, этот показатель снижался. В настоящее время проводится РКИ RECITAL, в котором сравниваются эффективность и переносимость ритуксимаба и циклофосфана у пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с разными системными ревматическими заболеваниями [28]. Цель этого исследования — подтвердить эффективность внутривенного введения ритуксимаба по сравнению со стандартной терапией циклофосфаном внутривенно, а также оценить возможные экономические преимущества ритуксимаба по сравнению со стандартной терапией. В 2016–2017 гг. большая группа экспертов рассмотрела различные алгоритмы лечения ИЗЛ–ССД и пришла к заключению, что микофенолата мофетил, циклофосфан внутривенно и ритуксимаб должны использоваться в качестве индукционной терапии первой, второй и третьей линий, а микофенолата мофетил, азатиоприн и циклофосфан (внутривенно или в таблетках) — в качестве поддерживающей терапии первой, второй и третьей линий соответственно [4]. Тоцилизумаб — моноклональное антитело к рецептору IL-6, которое успешно применяется для лечения ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний. Первый опыт применения тоцилизумаба у некоторых больных ССД показал его эффективность при рефрактерных формах артрита, перекрестных формах ССД с ревматоидным артритом, дерматополимиозитом и васкулитами [29, 30]. Эффективность и переносимость тоцилизумаба у больных с диффузной формой ССД в ранней стадии была изучена в двух клинических испытаниях, в которых первичной точкой оценки эффективности было улучшение кожного счета. В РКИ FaSScinate было продемонстрировано, что прием тоцилизумаба на протяжении 48 недель приводил к клинически значимому уменьшению кожного счета (хотя и статистически незначимому по сравнению с группой плацебо), и в этой группе было значимо меньше больных со снижением ФЖЕЛ > 10% за период наблюдения, чем в группе плацебо [31]. В группе плацебо отмечали снижение ФЖЕЛ, в то время как у получавших тоцилизумаб функция легких оставалась стабильной [32]. Были также показаны относительная безопасность и хорошая переносимость препарата при ССД после 6–12 месяцев лечения, хотя частота серьезных инфекций была статистически значимо выше, чем в группе плацебо. Это РКИ продолжили в открытой фазе, в которой все больные с 48-й по 96-ю неделю получали тоцилизумаб. В совокупности с результатами первых 48-ми недель двойного слепого исследования итоги открытой фазы подтвердили, что тоцилизумаб уменьшает проявления фиброза кожи и легких и улучшает физическую функцию у пациентов с ССД, однако в то же время был отмечен повышенный риск развития серьезных инфекций [33]. В целом имеющиеся результаты позволяют рассматривать тоцилизумаб как перспективный препарат для лечения ССД. В марте 2021 года, после завершения III фазы РКИ, посвященного применению тоцилизумаба при ССД [32], и после того как были получены доказательства его тормозящего влияния на ФЖЕЛ, тоцилизумаб был рекомендован авторитетной организацией Food and Drug Administration для лечения ИЗЛ, ассоциированного с ССД¹.

Неадекватный подбор больных для таргетной терапии в РКИ может приводить к неоднозначным или негативным результатам, если у пациента нет точки приложения для воздействия таргетного препарата. Важность адекватного

¹ Roche's Actemra/RoActemra becomes the first biologic therapy approved by the FDA for slowing the rate of decline in pulmonary function in adults with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, a rare, debilitating condition. URL: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-03-05b.htm>

подбора больных, в частности, может быть прослежена на примере изучения эффективности абатацепта в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы у больных с ранней стадией диффузной ССД [34]. Через год после начала терапии выраженность кожного счета у больных в сравниваемых группах не различалась, хотя у пациентов, получавших абатацепт, было статистически значимое улучшение таких показателей, как Health Assessment Questionnaire for Rheumatoid Arthritis, HAQ-DI, и комбинированный индекс Composite Response Index in Systemic Sclerosis, CRIS, предложенный Американским колледжем ревматологии (American College of Rheumatology) для оценки эффективности терапии при диффузной форме ССД. В этом РКИ, наряду с оценкой кожного счета, определяли присущий этому заболеванию профиль экспрессии генов в кожных биоптатах, взятых до лечения и спустя год после его начала (n = 84). Исходно превалировали воспалительный (у 39% больных) и нормоподобный (у 39% больных) субтипы, и у 21% определился фибропролиферативный субтип. На фоне лечения абатацептом у пациентов с воспалительным и нормоподобным профилями экспрессии генов плотность кожи (кожный счет) статистически значимо снижалась по сравнению с группой плацебо, а у больных с фибропролиферативным субтипом различий с группой плацебо не было. В то же время при фибропролиферативном профиле экспрессии генов была тенденция к увеличению ФЖЕЛ, в отличие от больных с другими субтипами, у которых ФЖЕЛ снижалась. В этом РКИ было показано, что классификация больных по профилю экспрессии генов в кожных биоптатах может предсказать различный ответ на таргетную биологическую терапию. В перспективе это может быть использовано при отборе больных для клинических испытаний и в клинической практике [34].

Значительные достижения в понимании патогенеза ССД в последние годы способствовали созданию и исследованиям большого ряда новых таргетных препаратов для лечения ССД [35]. В качестве интересного примера можно привести *in vivo* и *in vitro* изучение рецептора лизофосфатидной кислоты (LPA1), активно участвующего в патогенезе ССД. Возможность использования селективного орального антагониста LPA1 (название продукта — SAR100842) была недавно исследована во второй фазе двойного слепого РКИ, включившего 32 пациента с ССД. По предварительным результатам, выраженность кожного фиброза у пациентов, получавших препарат, и у пациентов из группы плацебо, статистически не различалась. Однако у больных, получавших препарат, экспрессия генов, участвующих в патологических кожных процессах, уменьшилась по сравнению с пациентами из группы плацебо, при этом препарат хорошо переносился. Это исследование свидетельствует о потенциальной роли SAR100842 в лечении кожных проявлений ССД [36].

Ученые исследуют эффективность ряда других молекул и соединений с различными механизмами действия в продолжаться или недавно закончившихся РКИ II и III фаз, результаты которых носят предварительный характер или еще не опубликованы. Так, в одном из последних обзоров приведены данные по использованию препаратов ланифибранор и ифетробан [37]. В исследовании FASST (включившем 132 больных с диффузной ССД) изучали эффективность ланифибранора — агониста рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR). Эти рецепторы относятся к ядерным транскрипционным факторам и представляют собой группу внутриядерных белков из семейства ядерных гормональных рецеп-

торов. Ифетробан, антагонист тромбоксан-простаноид рецептора (thromboxane-prostanoid receptor, TPr), испытывали на выборке из 34 больных, включая пациентов с легочной АГ. Активация TPr увеличивает транзит кальция в клетку и обладает проаритмическим и профиброзным потенциалами. Предполагается, что антагонист TPr может уменьшить фиброзирование и улучшить, в частности, сердечную функцию у больных ССД. Эффективность и безопасность препарата ленабасум (n = 42) изучали в течение 12 недель в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании II фазы у больных с диффузной формой ССД. Предварительные результаты свидетельствуют о положительной динамике проявлений у лиц, получавших ленабасум [38]. Это малая молекула, которая избирательно связывается в качестве агониста с каннабиноидным рецептором типа 2 (CB2). Молекула была разработана, чтобы подавлять воспаление, ограничивать фиброз и улучшать репарацию тканей. Эффективность и безопасность препарата ленабасум в настоящее время изучается в рамках международного многоцентрового исследования III фазы RESOLVE-1.

Наряду с перечисленными выше развернуты обширные теоретические исследования и пилотные испытания препаратов, действующих на различные потенциально ключевые точки — рецепторы факторов роста, протеасомы, интегрины, онкостатин М, различные IL, рецепторы В- и Т-лимфоцитов [39, 40].

АНТИФИБРОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В основе патогенетических нарушений и клинических проявлений ССД, наряду с изменениями в микроциркуляторном русле и развитием системного иммунного воспаления, лежит фиброзирующий процесс в коже и внутренних органах. Именно фиброзирование, то есть избыточный синтез коллагена и других внеклеточных матричных белков в соединительной ткани различных органов, является основным прогрессирующим процессом, который приводит к ухудшению функции пораженных органов. В настоящее время стратегии подавления фиброза включают модуляцию иммунного воспаления (иммунологические мишени), вызывающего фиброз, подавление профиброзных ростовых факторов (трансформирующего фактора роста TGF- β , фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и др.), предупреждение избыточного синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса активированными фибробластами, коррекцию нарушений эпигенома и др. [35]. Изучение патогенетических путей фиброгенеза привело к открытию ряда малых молекул, ингибирующих ростовые факторы и эффективно подавляющих легочный фиброз. Одна из этих молекул — нинтеданиб — является тройным ингибитором ангиокиназы, блокирующим рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1–3 (VEGFR 1–3), рецепторы тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR α и β) и рецепторы фактора роста фибробластов 1–3 (FGFR 1–3), через которые реализуется активность киназы. Нинтеданиб влияет на общие патогенетические черты ИЗЛ — эндогенную и цитокин-индуцированную активацию фибробластов, аккумуляцию миофибробластов и отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса в соединительной ткани легких. Имеющиеся теоретические предпосылки послужили основанием для проведения РКИ SENSICIS с участием больных, у которых было прогрессирование ИЗЛ–ССД. В этом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы участвовало 576 пациентов из 32 стран [41]. В группе плацебо легочная функция

ухудшалась, что определяли по снижению ФЖЕЛ в течение года (на $93,3 \pm 13,5$ мл/год), а в группе нинтеданиба снижение ФЖЕЛ было менее выраженным — на $52,4 \pm 13,8$ мл/год ($p = 0,04$). Эти данные подтвердили, что препарат подавляет прогрессирование ИЗЛ–ССД. Интересно, что самый выраженный эффект был отмечен в подгруппе пациентов, получавших одновременно микофенолата мофетил и нинтеданиб. Заметного влияния нинтеданиба на другие проявления ССД не получено (показатели диффузионной способности легких (ДСЛ) и кожного счета, а также дигитальные язвы оставались практически без изменений), поэтому данное исследование не позволяет пока расценивать нинтеданиб как болезнь-модифицирующий препарат. Желудочно-кишечные проявления (диарея легкой или средней степени тяжести, тошнота, рвота) являются наиболее распространенными неблагоприятными событиями. Реже встречаются повышение уровня трансаминаз, запор, снижение массы тела. Прекратили терапию из-за побочных эффектов (в основном из-за диареи) 16% больных основной группы. Серьезные побочные эффекты в основной группе зарегистрированы у 24% пациентов с ССД, в группе плацебо — у 21,5%. Таким образом, способность нинтеданиба сдерживать прогрессирование ИЗЛ–ССД и относительно неплохая переносимость позволяют рекомендовать его для использования при фиброзирующем прогрессирующем процессе в легких при ССД.

В 2019 году нинтеданиб был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения ИЗЛ–ССД, а в 2020 году — для лечения других хронических фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом, в том числе при системных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Нинтеданиб назначают пациентам с признаками прогрессирующего фиброза легких. Место нинтеданиба в лечении ССД изучается. На основании данных литературы российские эксперты предложили назначать нинтеданиб больным ССД с прогрессирующим течением интерстициальной пневмонии, верифицированной по КТ высокого разрешения, с клиническими проявлениями (одышкой, кашлем) и рестриктивными изменениями (ФЖЕЛ $\leq 70\%$ и/или ДСЛ $\leq 60\%$) на момент диагностики [42].

В настоящее время ученые продолжают изучать методы воздействия на TGF- β , который является ключевым цитокином в процессах фиброобразования, и исследуют его эффекты при ССД. Блокирование TGF- β на моделях приводит к предупреждению развития фиброза или к его уменьшению. Проходит испытание II фазы препарат абитузумаб (анти-интегрин $\alpha V\beta 6$), который тормозит связывание TGF- β с $\alpha\beta$ -гетеродимерами, предупреждая активацию TGF- β^2 . Мишенью препарата P144 является изоформа TGF- $\beta 1^3$, а фрезолимуаб (GC1008) воздействует на все три изоформы: TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$ и TGF- $\beta 3$ [43]. К препаратам, которые участвуют в блокаде TGF- β -стимулированного синтеза коллагена, относится пирфенидон — малая молекула, которая снижает уровень TGF- $\beta 1$ и ингибирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, уменьшает воспаление путем ингибирования синтеза транслокации рецептора TNF- α и IL-1 β и других факторов воспаления. Пирфенидон зарегистрирован в России для лечения идиопатического легочного фиброза,

его способность замедлять прогрессирование фиброза легких доказана в трех высококачественных РКИ. Описаны противоречивые результаты применения пирфенидона при ССД. Переносимость и безопасность пирфенидона при ИЗЛ–ССД изучали в 16-недельном открытом рандомизированном исследовании LOTUSS [44]. Общая частота нежелательных явлений была высокой и составила 97%, из них связанных с лечением было 68%, однако отменен препарат был только в 9,5% случаев. Были получены статистически значимые различия в улучшении кожного счета, ФЖЕЛ и ДСЛ у больных, одновременно принимавших пирфенидон и микофенолата мофетил, по сравнению с больными, получавшими монотерапию пирфенидоном. В настоящее время пирфенидон в сочетании с микофенолата мофетилом проходит испытание в новом РКИ, SLS III⁴. Пирфенидон пока не зарегистрирован в России для лечения ССД.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЛЕГКИХ

При неэффективности всех методов терапии, неуклонном прогрессировании легочного фиброза и развитии дыхательной недостаточности показана трансплантация легких при отсутствии выраженной патологии других внутренних органов. Этот пока малодоступный метод остается последним шансом для больных с терминальной стадией заболевания. Постоянно накапливающиеся данные свидетельствуют, что выживаемость у пациентов с ИЗЛ–ССД не отличается от таковой у пациентов с ИЗЛ другой этиологии [45]. К специфическим факторам, ассоциированным с повышенным риском посттрансплантационной смертности при ИЗЛ–ССД, относят более пожилой возраст и увеличенный ИМТ [46]. Полагают, что при ССД выраженная дисфункция пищевода и тяжелый желудочно-пищеводный рефлюкс ухудшают исход трансплантации легких. В то же время установлено, что у больных ИЗЛ–ССД тяжесть пищеводной дисфункции, определенная по морфометрическим или манометрическим критериям, не ассоциируется со снижением выживаемости после трансплантации легких. Острая реакция отторжения и инфекции — это наиболее частые осложнения. Функциональные легочные тесты, как правило, имели стабильные показатели после трансплантации. Медиана выживаемости в одном из исследований составила 2,4 (0,7–3,7) года. Не было найдено различий в выживаемости у пациентов с ИЗЛ–ССД и у пациентов, которым трансплантацию легких проводили в связи с другими причинами [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный этап в изучении ССД сопровождается постоянно увеличивающимся числом РКИ, изучающих новые препараты, а также появлением новых перспективных подходов к терапии различных проявлений заболевания. В то же время сохраняется потребность в расширении арсенала методов, улучшающих течение болезни за счет коррекции патологических иммунорегуляторных нарушений. По-прежнему за рамками существующих рекомендаций остается обоснованное применение нефармакологических методов лечения функциональных нарушений и коморбидных состояний (сердечно-сосудистых заболеваний, депрессии, остеопоро-

² Abituzumab in SSC-ILD. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02745145>

³ Efficacy and Safety Study of p144 to Treat Skin Fibrosis in Systemic Sclerosis. Identifier NCT00574613, 2007. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00574613>

⁴ Scleroderma Lung Study III - Combining Pirfenidone With Mycophenolate (SLSIII). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03221257?term=NCT03221257&draw=2&rank=1>

за, хронической боли и др.). Объединение усилий ученых, врачей и пациентов в международном масштабе, новые РКИ

и многоцентровые программы дают основание надеяться на прогресс в курации и на улучшение прогноза ССД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Denton C.P., Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017; 390(10103): 1685–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J. et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(8): 1327–39. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
- Насонов Е.Л., ред. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov E.L., eds. Russian Clinical Recommendations. Rheumatology. M.: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (in Russian)]
- Fernández-Codina A., Walker K.M., Pope J.E. et al. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70(11): 1820–28. DOI: 10.1002/art.40560
- Burt R.K., Milanetti F. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: history and current status. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23(6): 519–29. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834aa45f
- Burt R.K., Shah S.J., Dill K. et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011; 378(9790): 498–506. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3
- Van Laar J.M., Farge D., Sont J.K. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311(24): 2490–8. DOI: 10.1001/jama.2014.6368
- Sullivan K.M., Goldmuntz E.A., Keyes-Elstein L. et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(1): 35–47. DOI: 10.1056/nejmoa1703327
- Farge D., Burt R.K., Oliveira M.-C. et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant.* 2017; 52(11): 1495–1503. DOI: 10.1038/bmt.2017.56
- Farge D., Labopin M., Tyndall A. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica*. 2010; 95(2): 284–92. DOI: 10.3324/haematol.2009.013458
- Di Benedetto P., Ruscitti P., Cipriani P. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis: Challenges and perspectives. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19(11): 102662. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102662
- Van Laar J.M. Stem cell transplantation — all scientific questions answered? *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78 (Suppl. 2): A33. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.8611
- Snowden J.A., Badoglio M., Labopin M. et al. Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv.* 2017; 1(27): 2742–55. DOI: 10.1182/bloodadvances.201710041
- De Vries-Bouwstra J.k., Allnore Y., Matucci-Cerinic M. et al. Worldwide Expert Agreement on Updated Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. *J. Rheumatol.* 2020; 47(2): 249–54. DOI: 10.3899/jrheum.181173
- Omair M.A., Alahmadi A., Johnson S.R. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0124205. DOI: 10.1371/journal.pone.0124205
- Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J. et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4(9): 708–19. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7
- Hoyles R.K., Ellis R.W., Wellsbury J. et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(12): 3962–70. DOI: 10.1002/art.22204
- Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(25): 2655–66. DOI: 10.1056/NEJMoa055120
- Volkman E.R., Tashkin D.P., Sim M. et al. Cyclophosphamide for Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Comparison of Scleroderma Lung Study I and II. *J. Rheumatol.* 2019; 46(10): 1316–25. DOI: 10.3899/jrheum.180441
- Dan D., Fischer R., Adler S. et al. Cyclophosphamide: As bad as its reputation? Long-term single centre experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases. *Swiss Med. Wkly.* 2014; 144: w14030. DOI: 10.4414/SMW.2014.14030
- Pavlov-Dolijanovic S., Vujasinovic Stupar N., Zugic V. et al. Long-term effects of immunosuppressive therapy on lung function in scleroderma patients. *Clin. Rheumatol.* 2018; 37(11): 3043–50. DOI: 10.1007/s10067-018-4266-0
- Khanna D., Tashkin D.P., Denton C.P. et al. Ongoing clinical trials and treatment options for patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(4): 567–79. DOI: 10.1093/rheumatology/key151
- Giuggioli D., Lumetti F., Colaci M. et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14(11): 1072–8. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.008
- Daoussis D., Melissaropoulos K., Sakellaropoulos G. et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 2017; 46(5): 625–31. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003
- Jordan S., Distler J.H.W., Maurer B. et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(6): 1188–94. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
- Sircar G., Goswami R.P., Sircar D. et al. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(12): 2106–13. DOI: 10.1093/rheumatology/key213
- Ананьева Л.П., Конева О.А., Деснинова О.В. и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019; 57(3): 265–73. [Ananyeva L.P., Koneva O.A., Desinova O.V. et al. Effect of Rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: one-year follow-up evaluation. 2019; 57(3): 265–73. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-265-273
- Saunders P., Tshipouri V., Keir G.J. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017; 18(1): 275. DOI: 10.1186/s13063-017-2016-2
- Shima Y., Kuwahara Y., Murota H. et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(12): 2408–12. DOI: 10.1093/rheumatology/keq275
- Elhai M., Meunier M., Matucci-Cerinic M. et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (7): 1217–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202657
- Khanna D., Denton C.P., Jähreis A. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10038): 2630–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4
- Khanna D., Lin C.J.F., Furst D.E. et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(10): 963–74. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0
- Khanna D., Denton C.P., Lin C.J.F. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from

- the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSSciate). *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77 (2): 212–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211682
34. Khanna D., Spino C., Johnson S. et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (1): 125–36. DOI: 10.1002/art.41055
 35. Sierra-Sepúlveda A., Esquinca-González A., Benavides-Suárez S.A. et al. Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies, beyond the Fibroblast. *Biomed Res. Int.* 2019; 2019: 4569826. DOI: 10.1155/2019/4569826
 36. Allanore Y., Distler O., Jagerschmidt A. et al. Lysophosphatidic Acid Receptor 1 Antagonist SAR100842 for Patients With Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Double-Blind, Randomized, Eight-Week Placebo-Controlled Study Followed by a Sixteen-Week Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70 (10): 1634–43. DOI: 10.1002/art.40547
 37. Cottin V., Brown K.K. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir. Res.* 2019; 20(1): 13. DOI: 10.1186/s12931-019-0980-7
 38. Spiera R., Hummers L., Chung L. et al. Safety and Efficacy of Lenabasum in a Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Adults With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(8): 1350–60. DOI: 10.1002/art.41294
 39. Khanna D., Tashkin D.P., Denton C.P. et al. Ongoing clinical trials and treatment options for patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58(4): 567–79. DOI: 10.1093/rheumatology/key151
 40. Misra D.P., Ahmed S., Agarwal V. Is biological therapy in systemic sclerosis the answer? *Rheumatol. Int.* 2020; 40(5): 679–94. DOI: 10.1007/s00296-020-04515-6
 41. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. et al. Nintedanib in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(26): 2518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076
 42. Авдеев С.Н., Ананьева Л.П., Жилуев Е.В. и др. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г.). *Современная ревматология*. 2020; 14(1): 125–8. [Avdeev S.N., Ananieva L.P., Zhilyaev E.V. et al. The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019). *Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(1): 125–8. (In Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2020-1-125-128
 43. Rice L. M., Padilla C. M., McLaughlin S. R. et al. Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients. *J. Clin. Invest.* 2015; 125(7): 2795–807. DOI: 10.1172/JCI77958
 44. Khanna D., Albera C., Fischer A. et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *J. Rheumatol.* 2016; 43(9): 1672–9. DOI: 10.3899/jrheum.151322
 45. Bernstein E.J., Peterson E.R., Sell J.L. et al. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(5): 1314–22. DOI: 10.1002/art.39021
 46. Crespo M.M., Bermudez C.A., Dew M.A. et al. Lung Transplant in Patients with Scleroderma Compared with Pulmonary Fibrosis. Short- and Long-Term Outcomes. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13(6): 784–92. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201503-1770C
 47. Fernández-Codina A., Berastegui C., Pinal-Fernández I. et al. Lung transplantation in systemic sclerosis: A single center cohort study. *Joint Bone Spine.* 2018; 85(1): 79–84. DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.03.012 

Поступила / Received: 16.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 06.04.2021



Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки

Т.А. Панафикина¹, Т.В. Попкова¹, Е.А. Асеева¹, А.М. Ли́ла^{1, 2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель: на основании современных данных по эпидемиологии проанализировать степень влияния генетических факторов и окружающей среды на возникновение системной красной волчанки (СКВ); рассмотреть бессимптомный и клинический периоды болезни; оценить активность заболевания, органные повреждения, коморбидные состояния; рассмотреть пути совершенствования диагностики и лечения СКВ.

Основные положения. В последние годы увеличилась заболеваемость СКВ. Многообразие клинических проявлений, волнообразное течение с чередованием ремиссий и обострений делают это заболевание одним из наиболее трудных для диагностики, лечения и оценки эффективности терапии. Ввиду отсутствия в настоящее время диагностических критериев постоянно совершенствуются классификационные критерии. Несмотря на то что половина больных дебютирует с низкой активностью СКВ, в дальнейшем болезнь прогрессирует, поражая многие органы и системы. Около 70% пациентов не достигают длительной ремиссии заболевания, что требует улучшения схем лечения, в которые будут включены иммуносупрессивная и биологическая терапии.

Заключение. Отсутствие методов для ранней диагностики и прогнозирования болезни продолжает оставаться одной из центральных проблем в современной ревматологии. Разработка рекомендаций по лечению и их внедрение в клиническую практику могут улучшить результаты терапии этого заболевания и его исход.

Ключевые слова: системная красная волчанка, эпидемиология, критерии European League Against Rheumatism/American College of Radiology 2019, активность, волчаночный нефрит.

Вклад авторов: Панафикина Т.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Попкова Т.В. — разработка дизайна статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Асеева Е.А. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Ли́ла А.М. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования. Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы «Разработка методов персонализированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (AAAA-A19-119021190151-3).

Для цитирования: Панафикина Т.А., Попкова Т.В., Асеева Е.А., Ли́ла А.М. Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки. Доктор.Ру. 2021; 20(7): 40–50. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-40-50



A Modern Approach to the Diagnosis and Management of Systemic Lupus Erythematosus

T.A. Panafidina¹, T.V. Popkova¹, E.A. Aseeva¹, A.M. Lila^{1, 2}

¹ V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

ABSTRACT

Objective: Using available information on epidemiology, to analyse the impact from genetic factors and environment on development of systemic lupus erythematosus (SLE); to discuss asymptomatic and clinical periods of the disease; to assess the intensity of the disease, organ damages, comorbidities; to discuss the ways to improve SLE diagnosis and management.

Key Points. The number of SLE cases has grown recently. The magnitude of clinical manifestations, cycles with remissions and aggravation make this disease one of the most difficult to diagnose, manage and assess therapy efficiency. As there are no diagnostic criteria for

Панафикина Татьяна Александровна (**автор для переписки**) — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 9790-8158. <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>. E-mail: panafidina@inbox.ru

Попкова Татьяна Валентиновна — д. м. н., заведующая лабораторией системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 2664-3965. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>. E-mail: popkovatv@mail.ru

Асеева Елена Александровна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 6616-3029. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>. E-mail: aseeva.ea@rheumatolog.su

Ли́ла Александр Михайлович — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. Заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7287-8555. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>. E-mail: amlila@mail.ru

the disease, classification criteria are improved constantly. Despite the fact that the onset of the disease in half of patients is with low SLE intensity, later the disease progresses and affects several organs and systems. About 70% of patients failed to have a long-lasting remission; therefore, therapy protocols should be improved and should include immunosuppression and biological therapy.

Conclusion. One of the burning issues in the modern rheumatology is lack of methods for early diagnosis and prognosis of the disease. Development and practical implementation of therapy recommendations can improve the therapy results and disease outcome.

Keywords: systemic lupus erythematosus, epidemiology, criteria of the European League Against Rheumatism/American College of Radiology 2019, intensity, lupus nephritis.

Contributions: Panafidina, T.A. — review of latest thematic publications, text of the article; Popkova, T.V. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Aseeva, E.A. — review of latest thematic publications, text of the article; Lila, A.M. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The authors did not receive any compensation, lectures or grants for the study. The study was conducted as a part of the fundamental topic “Development of methods for individualised management of rheumatic diseases with comorbidities” (AAAA-A19-119021190151-3).

For citation: Panafidina T.A., Popkova T.V., Aseeva E.A., Lila A.M. A Modern Approach to the Diagnosis and Management of Systemic Lupus Erythematosus. Doctor.Ru. 2021; 20(7): 40–50. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-40-50

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением. Серологически СКВ характеризуется присутствием высоких титров органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра [1, 2]. В патогенезе СКВ участвуют как врожденные, так и приобретенные иммунные реакции. Взаимодействие генов с факторами окружающей среды приводит к многочисленным иммунологическим изменениям, результатом которых являются иммунные реакции против аутологических нуклеиновых кислот. Аутоантитела и отложение иммунных комплексов могут повреждать ткани в почках, сердце, сосудах, центральной нервной системе, коже, легких, мышцах и суставах.

Заболевание начинается с доклинической бессимптомной фазы, характеризующейся появлением антинуклеарных антител/антинуклеарного фактора (АНА/АНФ), общих для аутоиммунных заболеваний, в последующем — высокоспецифичных для СКВ: антител к двуспиральной ДНК (анти-дс-ДНК), к Смит/Smith антигену (анти-Sm), антифосфолипидных антител (аФЛ) [3] (рис. 1). Ретроспективный анализ показал, что позитивные уровни АНА определяются за 10 лет до верификации диагноза у 47% пациентов с СКВ, аФЛ — за 7,6 года (в среднем за 3 года) у 18%, анти-дс-ДНК — за 2,5 года у 55%, анти-Sm — за несколько месяцев до диагностированной болезни [4–7].

Период развернутой клинической картины отличается волнообразным течением: чередованием обострений («вспышек») и низкой активности/ремиссий. Частые обостре-

рения, которые оценивают с помощью индексов активности СКВ [8], вызванные аутоиммунным воспалением, терапия СКВ и сопутствующие заболевания (инфекции, ранний атеросклероз, злокачественные новообразования) приводят к накоплению необратимых повреждений различных органов (измеряют индексом повреждения по шкале Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index, SLICC) [9] (см. рис. 1). Эффективная и ранняя терапия, уменьшающая активность заболевания или приводящая к ремиссии, не только снижает частоту и тяжесть обострений, но и минимизирует связанные с ними повреждения [3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В последние 40 лет участились случаи СКВ, что может быть связано с совершенствованием диагностики, результаты которой колеблются в пределах от 0,3 до 31,5 случая на 100 тысяч человек в год. Распространенность заболевания во всем мире приблизилась к 50–100 случаям на 100 тысяч человек среди взрослого населения [3]. В Российской Федерации распространенность СКВ составляет 9,0–20,6 случая на 100 тысяч человек в зависимости от региона, а заболеваемость — 0,3–1,6 случая на 100 тысяч человек среди всего населения страны [10]. Среди заболевших СКВ преобладают женщины молодого и среднего возраста, что по отношению к пациентам мужского пола составляет 10:1, — это преимущественно больные с легкой степенью активности заболевания в дебюте (рис. 2) [11]. Однако со временем болезнь прогрессирует, так что число пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью активности заболевания становится приблизительно одинаковым (около трети в каждой категории) (рис. 3) [12].

Рис. 1. Течение системной красной волчанки на фоне стандартной терапии и применения стратегии «лечения до достижения цели» [3]

Fig. 1. Systemic lupus erythematosus: standard therapy and “treat to target” [3]

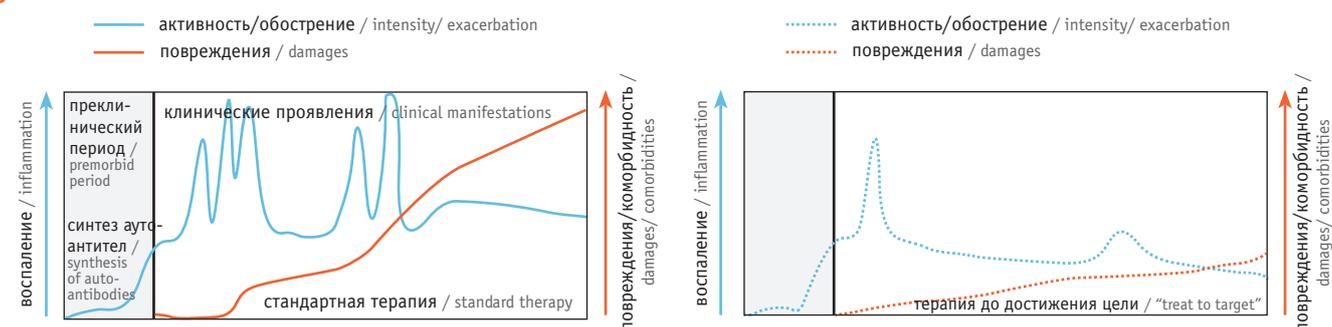


Рис. 2. Активность системной красной волчанки в дебюте заболевания [11]
Fig. 2. Intensity of systemic lupus erythematosus at onset of the disease [11]

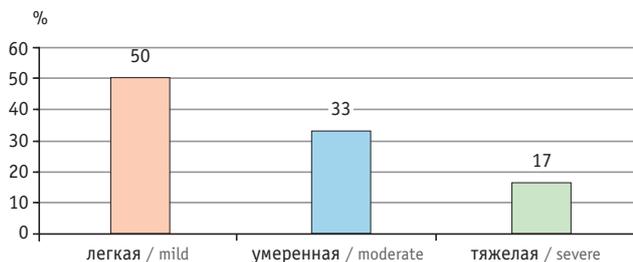
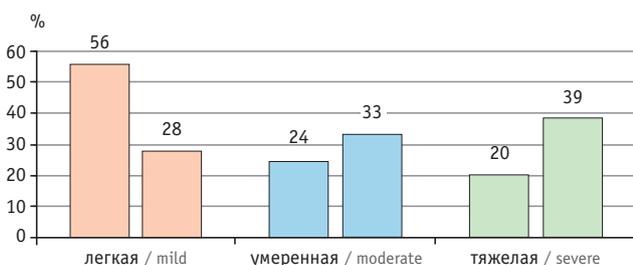


Рис. 3. Активность системной красной волчанки в дебюте и по мере прогрессирования болезни [12].
Примечание: первый столбец в каждой группе отражает частоту определенной степени активности заболевания в дебюте, второй — по мере прогрессирования болезни
Fig. 3. Intensity of systemic lupus erythematosus at onset and with progression of the disease [12].

Note. The first column in each group shows the rate of intensity of a certain disease at onset; the second column is intensity with progression of the disease



Тяжесть СКВ варьирует в зависимости от этнической принадлежности и, как правило, тяжелее протекает у пациентов африканского и латиноамериканского происхождения [3].

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ГЕНЕТИКИ

К факторам окружающей среды, запускающим патогенез СКВ, относят ультрафиолетовое облучение, курение, наркотики и некоторые лекарственные препараты (известно около 118 наименований: эстрогены, прокаинамид, гидралазин, сульфасалазин и др.) [13]. Так, курение ассоциировано с гиперпродукцией анти-дс-ДНК и аФЛ, а терапия ингибиторами ФНО- α — с анти-дс-ДНК [14–16]. Патогенетическая роль эстрогенов связана с их способностью влиять на гуморальные реакции: они стимулируют пролиферацию В-клеток и продукцию антител и одновременно оказывают ингибирующий эффект на пролиферативную активность Т-клеток [17, 18].

В настоящее время признана полигенная аддитивная модель семейной агрегации аутоиммунных заболеваний и, в частности, СКВ. Согласно общенациональному исследованию, проведенному на Тайване, относительный риск развития СКВ среди близнецов равен 316, среди братьев и сестер — 24, среди родителей — 11, среди детей — 14, и даже среди неродственных супругов он составляет 4. Конкордантность в отношении заболевания у монозиготных близнецов равна 25%, вклад генетически детерминирован-

ной наследуемости в развитие СКВ определен на уровне 44%, «семейных» общих факторов окружающей среды — на уровне 26%, необщих факторов окружающей среды — на 30% [19–21]. Относительный риск СКВ при наличии у родственников первой линии других аутоиммунных заболеваний колеблется от 5,87 для болезней Шегрена, 5,40 для системной склеродермии, 2,66 для ревматоидного артрита, 2,58 для рассеянного склероза, 1,68 для СД 1 типа до 1,39 для воспалительных заболеваний кишечника. Эти данные могут быть основой для определения генетической закономерности (или ее отсутствия) развития аутоиммунных заболеваний. Возможно, наличие редких генетических вариаций в сигнальном пути Т-клеточных рецепторов является общим знаменателем для существующей семейной агрегации [21].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ: «БОЛЬШИЕ И МАЛЫЕ»

В отличие от других аутоиммунных заболеваний, таких как СД 1 типа, рассеянный склероз, тиреодит Хашимото, характеризующихся органоспецифичностью, при СКВ отмечают системное поражение органов и тканей, многообразие клинических проявлений. Болезнь может дебютировать одним или двумя симптомами, однако для СКВ характерно полиорганное поражение, ввиду которого страдают кожа, слизистые, опорно-двигательный аппарат, легкие, почки, сердечно-сосудистая и нервная системы. Клинические проявления существенно варьируют у разных больных и в разные периоды заболевания. Течение СКВ волнообразное, с чередованием ремиссий и обострений, при которых возможно вовлечение в патологический процесс новых органов и систем.

В таблице 1 представлены характер и частота клинических проявлений при СКВ в европейской когорте, согласно данным D. Nicolopoulos и соавт. [22], и собственные данные ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

У кавказоидов самыми частыми клиническими проявлениями СКВ являются острое поражение кожи, артрит, лейкопения, нефрит и лихорадка. Поражения органов, не входящие в критерии СКВ (например, альвеолит, васкулит, люпус-гепатит), встречаются у 19% больных. Пациенты детского и пожилого возраста имеют свои особенности. Ювенильная СКВ характеризуется острым и более тяжелым течением с лихорадкой (46%), поражением почек (42%) и нервной системы (17%) [22]. Дебют СКВ в пожилом возрасте ассоциируется с поражением сердечно-сосудистой системы, серозитом, синдромом Шегрена. Тяжелые формы нефрита и вовлечение нервной системы редки. Характерны высокие значения индекса повреждения SDI, частоты коморбидных состояний и инфекционных осложнений [23].

Диагноз СКВ является клиническим, но требующим обязательного лабораторного подтверждения с определением АНФ и высокоспецифических биомаркеров: аутоантител (анти-дс-ДНК, анти-Sm, аФЛ) и гипокомplementемии. Верификацию диагноза, лечение и мониторинг должен осуществлять ревматолог.

Постоянно совершенствуются критерии диагностики СКВ, позволяющие своевременно установить верный диагноз и назначить адекватное лечение, что является основой повышения продолжительности и качества жизни больных. В 2019 году European League Against Rheumatism (EULAR) и American College of Radiology (ACR) опубликовали новые классификационные критерии СКВ (табл. 2) [24, 25], превосходящие по чувствительности и специфичности те критерии,

Частота поражения органов при системной красной волчанке
The rate of organ damage in systemic lupus erythematosus

Клинические проявления / Clinical symptoms	Частота / Prevalence, %	
	Европейская когорта / European cohort [22] (n = 555)	ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» / V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology (n = 115)
Конституциональные / Constitutional: • лихорадка / fever • лимфаденопатия / lymphadenopathy	31 9	27 25
Кожно-слизистые / Skin and mucosa • острое поражение кожи / acute skin damage • «бабочка» / "butterfly" • хроническое поражение кожи / chronic skin damage • нерубцовая алопеция / nonscarring alopecia • язвенный стоматит / ulcerative stomatitis	71 45 11 31 26	50 14 6 17 17
Артрит / Arthritis	85	36
Серозит / Serositis	19	26
Гематологические нарушения / Haematological disorders: • лейкопения / leukocytopenia • тромбоцитопения / low platelet count • аутоиммунная гемолитическая анемия / autoimmune haemolytic anaemia	35 16 3	35 7 21
Нефрит / Nephritis	21	37
Поражение нервной системы / Nervous disorders	18	12
Сосудистые нарушения / Vascular disorders: • антифосфолипидный синдром / antiphospholipid syndrome • сетчатое Ливедо / Livedo reticularis • феномен Рейно / Raynaud's phenomenon	10 10 37	14 10 21

Таблица 2 / Table 2

Классификационные критерии системной красной волчанки (СКВ) EULAR/ACR 2019 года [24]
Systemic lupus erythematosus (SLE) classification (EULAR/ACR 2019) [24]

Основной классификационный критерий / Main classification criterion			
Антиядерные антитела в титре $\geq 1 : 80$ при использовании метода непрямой иммунофлуоресценции с применением эпителиальных клеток человека HEP-2 или положительные результаты эквивалентных методов. / Antinuclear antibodies per titre $\geq 1 : 80$ with indirect immunofluorescence using human epithelial cells HEP-2 or positive results with similar methods. При отсутствии данных критериев заболевание не может быть классифицировано как СКВ. / If these criteria are not met, the disease cannot be classified as SLE. При положительном результате теста используйте дополнительные критерии / In positive test, use secondary criteria			
Дополнительные критерии / Secondary criteria			
Не принимайте во внимание данные критерии, если более вероятно отличная от СКВ трактовка симптомов. / These criteria should be disregarded if symptoms are more unlike to be SLE symptoms. Достаточно хотя бы однократного обнаружения критериев. / Any criterion is enough. Требуется по крайней мере один клинический критерий. / At least one clinical criterion is enough. Необязательно, чтобы все критерии присутствовали одновременно. / Not all criteria are required at once. В пределах каждого домена в общий счет включается только критерий с максимальным значением / Only highest score criteria in one domain are included into the total score			
Клинические домены и критерии / Clinical domains and criteria	Значимость, баллы / Weight, score	Иммунологические домены и критерии / Immunological domains and criteria	Значимость, баллы / Weight, score
<i>Конституциональные / Constitutional</i>		<i>Антифосфолипидные антитела / Antiphospholipid antibodies</i>	
Лихорадка $> 38,3^{\circ}\text{C}$ / Fever $> 38,3^{\circ}\text{C}$	2	Антитела к кардиолипину или антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I, или волчаночный антикоагулянт / Anti-cardiolipin antibodies or anti- $\beta 2$ -glycoprotein I antibodies, or lupus anticoagulant	2

Клинические домены и критерии / Clinical domains and criteria	Значимость, баллы / Weight, score	Иммунологические домены и критерии / Immunological domains and criteria	Значимость, баллы / Weight, score
<i>Кожно-слизистые / Skin and mucosa</i>		<i>Белки комплемента / Complement proteins</i>	
Нерубцовая алопеция / Nonscarring alopecia	2	Снижение С3 или С4 / Reduced C3 or C4	3
Язвы в полости рта / Oral cavity ulceration	2	Снижение С3 и С4 / Reduced C3 and C4	4
Подострая или дискоидная кожная волчанка / Subacute or discoid cutaneous lupus erythematosus	4	<i>Высокоспецифичные антитела / Highly-specific antibodies</i>	
Острая кожная волчанка / Acute cutaneous lupus erythematosus	6	Антитела к двуспиральной ДНК / Anti-duplex DNA antibodies	6
<i>Артрит / Arthritis</i>		Антитела к Smith-антигену / Anti-Smith-antigen antibody	6
Синовит, характеризующийся припухлостью ≥ 2 суставов или болезненностью ≥ 2 суставов в сочетании с утренней скованностью ≥ 30 минут / Synovitis with ≥ 2 joints swollen or ≥ 2 painful joints with morning stiffness ≥ 30 minutes	6		
<i>Неврологические / Neurological</i>			
Делирий / Delirium	2		
Психоз / Psychosis	3		
Судороги / Seizures	5		
<i>Серозит / Serositis</i>			
Плевральный или перикардиальный выпот / Pleural or pericardiac effusion	5		
Острый перикардит / Acute pericarditis	6		
<i>Гематологические / Haematological</i>			
Лейкопения $< 4 \times 10^9$ /л / Leukocytopenia $< 4 \times 10^9$ /L	3		
Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9$ /л / Thrombocytopenia $< 100 \times 10^9$ /L	4		
Аутоиммунный гемолиз (ретикулоцитоз, снижение уровня гаптоглобина, повышение непрямого билирубина, лактатдегидрогеназы и позитивная проба Кумбса) / Autohemolysis (reticulocytosis, reduced haptoglobin level, increased indirect bilirubin, lactic dehydrogenase and positive antiglobulin test)	4		
<i>Почечные / Renal</i>			
Протеинурия $\geq 0,5$ г за 24 часа / Proteinuria ≥ 0.5 g/ 24 hours	4		
Биопсия почки: класс нефрита II или V / Kidney biopsy: stage II or V nephritis	8		
Биопсия почки: класс нефрита III или IV / Kidney biopsy: stage III or V nephritis	10		
Классифицировать заболевание как СКВ при сумме баллов дополнительных критериев 10 или более и при обязательном наличии основного классификационного критерия — положительного теста на антиядерные антитела / Disease is classified as nephritis if the sum of scores of secondary criteria is 10+ and the main classification criterion (positive antinuclear antibody test)			

которые были разработаны ранее (ACR — в 1997 году [26] и SLICC — в 2012 году [27]). Классификационные критерии успешно используются в реальной практике для постановки диагноза. Благодаря их применению время с момента появления первого симптома до подтверждения диагноза СКВ прогрессивно сократилось: с 59 месяцев в период до 1980 года до 9 месяцев после 2000 года [28].

С какими трудностями можно столкнуться при диагностике СКВ? Во-первых, крайне редко, но все же могут встречаться АНА-негативные формы СКВ. Во-вторых, на ранней стадии болезни может отсутствовать необходимое для диагностики количество клинических и лабораторных признаков, характерных для СКВ.

В критериях EULAR/ACR 2019 года указано, что положительный тест на АНА/АНФ — это главный показатель

для постановки диагноза СКВ, что является важнейшим отличием этих критериев от предыдущих. Негативный результат этого теста исключает диагноз [24, 25]. Однако важно учитывать сопутствующие заболевания. Например, повышение титров АНФ в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков: артритом/артралгиями, кожной сыпью, алопецией, феноменом Рейно, серозитом, сухим синдромом, — позволяет заподозрить дебют или высокий риск развития в будущем аутоиммунного ревматического заболевания. И, напротив, положительный тест на АНФ в отсутствие перечисленных симптомов, вероятнее всего, связан с наличием других заболеваний (аутоиммунного тиреоидита, гепатита и др.), с использованием некоторых лекарственных препаратов или с бессимптомным носительством (по некоторым данным, частота выявления АНФ у здоровых людей может

достигать 20% [29]). Нормальное содержание АНФ среди пациентов с СКВ крайне редко определяется в дебюте болезни (0,5% [30]) и относительно редко (5–20%) — в последующие годы вследствие влияния интенсивной терапии и/или особенностей методик исследования [29]. Некоторые исследователи рекомендуют увеличить титр, позволяющий зафиксировать позитивность по АНФ, с $\geq 1/80$ до $> 1/160$ с целью повышения его диагностической значимости как основного входящего критерия [31]. Мы поддерживаем данную рекомендацию, учитывая, что АНФ в титре $> 1/160$ в здоровой популяции встречается гораздо реже, чем в титре $\geq 1/80$ (соответственно в 5% и 20% случаев) [32, 33].

Следует иметь в виду, что упомянутые критерии СКВ классификационные, а не диагностические, и выполнение всех условий не является строгой необходимостью для постановки диагноза. В тех очень редких случаях, когда у пациента присутствуют специфические для СКВ клинические и иммунологические нарушения при отрицательном значении АНФ, целесообразно в качестве основного критерия EULAR/ACR 2019 года для постановки диагноза применить гипокомплементемию или позитивность по аФЛ [3] или использовать критерии SLICC 2012 года, в которых положительный тест на АНФ не является обязательным условием диагностики СКВ.

Вторая отличительная особенность критериев EULAR/ACR 2019 года — это градация каждого клинического и лабораторного показателя по его диагностической значимости. Максимальные баллы (от 10 до 6) имеют гистологически подтвержденный волчаночный нефрит (ВН), острый перикардит, синовит двух и более суставов, острая кожная волчанка, позитивность по анти-дс-ДНК, анти-Sm [24]. Подобная оценка способствует ранней диагностике болезни, так как при позитивности по АНФ наличие даже одного (ВН III или IV классов) или двух значимых признаков позволяет установить диагноз СКВ.

При подозрении на раннюю СКВ (медиана длительности — 48 месяцев) критерии EULAR/ACR 2019 года демонстрируют большую специфичность и дают меньше ложноположительных результатов (табл. 3) [34].

На наш взгляд, одновременное использование комбинации критериев с наибольшей чувствительностью и специфичностью — EULAR/ACR 2019 года и SLICC 2012 года — сводит к минимуму возможность диагностической ошибки даже на ранней стадии болезни.

В реальной клинической практике при диагностике и мониторинге больных СКВ необходимо обратить внимание на следующее:

- повторный тест на АНА/АНФ при его положительном результате нецелесообразен;
- нет необходимости в частом контроле серологических биомаркеров, специфичных для СКВ, при низкой активности и/или ремиссии;

- обязательно исследование анализов мочи в рутинном лабораторном контроле;
- не следует относить все симптомы к проявлениям СКВ, необходимо исключать другие причины, не связанные с СКВ (инфекции, новообразования и др.).

ЭНДОТИПЫ И ОРГАНО-ДОМИНАНТНАЯ СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

СКВ отличается многообразием симптомов. Течение болезни, тактика лечения и прогноз различаются в зависимости от формы болезни. В связи с этим некоторые исследователи предлагают ввести понятие «эндотипов» СКВ, включающих ювенильную СКВ с дебютом в детском возрасте, СКВ с преобладающим поражением определенных органов и систем (например, суставную, почечную, неврологическую, гематологическую формы), СКВ в сочетании с антифосфолипидным синдромом или СКВ с синдромом Шегрена [3]. Ювенильная СКВ развивается, как правило, остро, характеризуется высокой активностью в дебюте, приводящей к накоплению повреждений и требующей агрессивной терапии. Наличие антифосфолипидного синдрома сопряжено с риском нервно-психических нарушений, тромботических и акушерских осложнений [13].

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ И ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

Согласно результатам многолетнего проспективного когортного исследования (n = 267), длившегося ≥ 10 лет, активность СКВ распределялась следующим образом: большинство пациентов (68%) имели интермиттирующее течение (чередование обострений с ≥ 2 периодами ремиссии), 10% больных достигли длительной ремиссии, 9% имели персистирующе активное проявление болезни, 13% — «гибридное» (обострения в сочетании с одним периодом ремиссии) [35]. В итальянской когорте больных (n = 224) длительная ремиссия встречалась в 37% случаев, наличие васкулита, гломерулонефрита, гематологических нарушений осложняет достижение этого состояния [36]. К факторам, определяющим тяжелое течение СКВ, относят ювенильное начало, мужской пол, позитивность по аФЛ, гипокомплементемию, высокий «интерфероновый профиль», умеренную и высокую активность болезни [13] (рассчитанную с использованием валидированных индексов активности — The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) [37] и его модификаций — SELENA [38] и 2K [8]; The British Isles Lupus assessment Group Index (BILAG) [39]). Указанные шкалы применяются для глобальной общей оценки состояния больного СКВ, но могут использоваться и органоспецифические индексы, оценивающие степень поражения и/или улучшения функции определенного органа, например при нефрите или поражении кожи.

После непрерывной двухлетней ремиссии прекращается накопление необратимых органных повреждений [36],

Таблица 3 / Table 3

Сравнение чувствительности и специфичности классификационных критериев у пациентов с ранней системной красной волчанкой [34]

Comparison of the sensitivity and specificity of classification criteria in patients with systemic lupus erythematosus with early onset [34]

Характеристика критериев / Criterion characteristic	ACR 1997 года / ACR 1997	SLICC 2012 года / SLICC 2012	EULAR/ACR 2019 года / EULAR/ACR 2019
Чувствительность / Sensitivity	86%	91%	89%
Специфичность / Specificity	93%	94%	97%

оцениваемых с помощью Silt Density Index (SDI) [9]. Его повышенное значение ассоциировано с неблагоприятным исходом и смертью. SDI — это единственный на сегодня валидированный и простой в использовании инструмент широкого диапазона для мониторинга осложнений в органах и системах или их дисфункций при СКВ. На его уровень влияет активность СКВ, сопутствующие заболевания и терапия в первую очередь глюкокортикоидами. При максимальном счете в 46 баллов даже небольшое повышение SDI имеет клиническое и прогностическое значение, отражающее тяжесть заболевания [40].

Применение любого из индексов активности при каждом визите пациента и определение SDI ежегодно рекомендовано EULAR [40, 41] и Ассоциацией ревматологов России [1], калькуляторы доступны в онлайн режиме^{1,2}.

Последние 30 лет в клинических исследованиях лекарственных препаратов (порядка 40 наименований) для лечения СКВ оценку эффективности проводили с помощью глобальных индексов, в то время как в более успешных испытаниях ран-

него периода ответ на лечение измеряли органоспецифическими критериями [3]. Возможно, в будущем стоит заменить глобальные индексы на органоспецифические или внедрить новые улучшенные варианты (строго определить критерии ремиссии и низкой активности заболевания).

ЛЕЧЕНИЕ

В 2019 году были обновлены рекомендации EULAR по лечению и мониторингу пациентов с СКВ [40, 41] и сформулированы основные цели терапии — достижение длительной выживаемости, предупреждение необратимых органных повреждений и улучшение качества жизни больных.

Основные рекомендации (рис. 4):

- лечение при СКВ должно быть направлено на достижение ремиссии или минимальной активности заболевания и предотвращение обострений;
- при отсутствии противопоказаний гидроксихлорохин рекомендуется назначать всем пациентам в дозе, не превышающей 5 мг/кг в сутки;

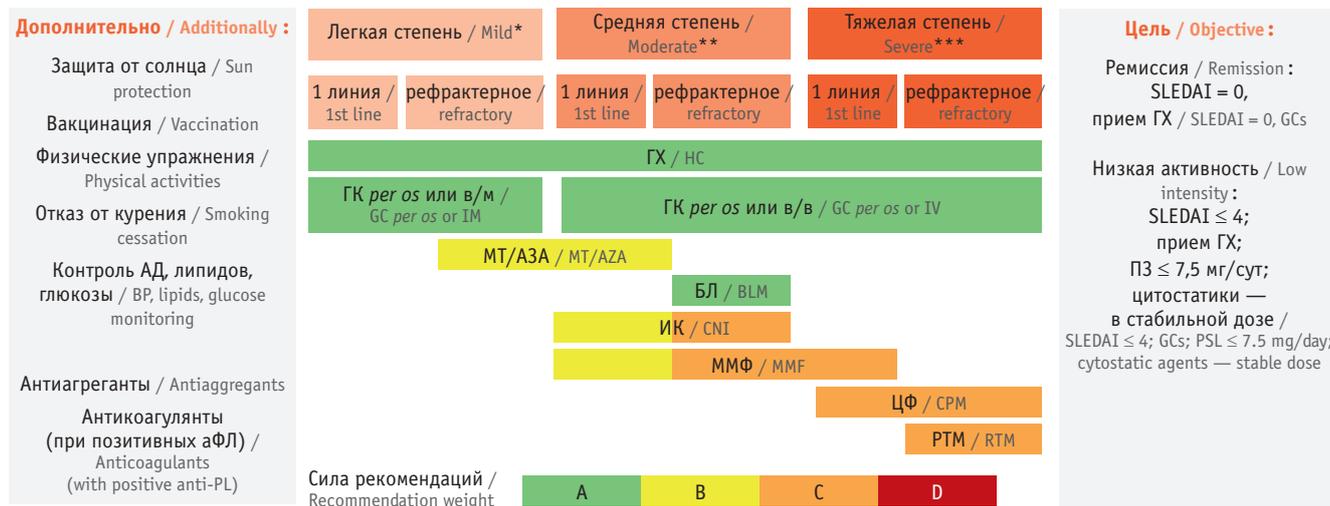
Рис. 4. Терапия системной красной волчанки согласно рекомендациям European League Against Rheumatism (EULAR) 2019 года: дополнительные методы коррекции, основные препараты, цель терапии [40].

Примечание. АД — артериальное давление, АЗА — азатиоприн, аФЛ — антитела к фосфолипидам, БЛ — белимумаб, в/в — внутривенное введение, в/м — внутримышечное введение, ГК — глюкокортикоиды, ГХ — гидроксихлорохин, ИК — ингибиторы кальциневрина, ММФ — микофенолата мофетил, МТ — метотрексат, ПЗ — преднизолон, РА — ревматоидный артрит, РТМ — ритуксимаб, СКВ — системная красная волчанка, ЦФ — циклофосфамид; SLEDAI, BILAG — глобальные индексы активности СКВ

Fig. 4. Therapy of systemic lupus erythematosus per the recommendations of the 2019 European League Against Rheumatism (EULAR): secondary methods for correction, main drugs, therapy goals [40].

Note. BP: blood pressure; AZA: azathioprine; anti-PL: antiphospholipid antibodies; BLM: belimumab; IV: intravenous administration; IM: intramuscular administration; GCs: glucocorticoids; HC: hydroxychloroquine; CNI: calcineurin inhibitor; MMF: mycophenolate mofetil; MT: methotrexate; PSL: prednisolone; RA: rheumatoid arthritis; RTM: rituximab; SLE: systemic lupus erythematosus; CPM: cyclophosphamide; SLEDAI, BILAG: global SLE indices

Лечение внепочечных проявлений СКВ / Therapy of extrarenal manifestations of SLE



* Конституциональные симптомы/легкий артрит/высыпания ≤ 9%/тромбоциты — 50–100 тысяч; SLEDAI: ≤ 6; BILAG C или ≤ 1 BILAG B. / Constitutional symptoms/ mild arthritis/ rash ≤ 9%/ platelet — 50–100*10³; SLEDAI: ≤ 6; BILAG C or ≤ 1 BILAG B.

** Артрит, подобный РА/высыпания 9–18%/кожный васкулит ≤ 18%/серозит/тромбоциты — 20–50 тысяч; SLEDAI: 7–12; ≥ 2 BILAG B. / RA-like arthritis/ rash 9–18%/ cutaneous vasculitis ≤ 18%/ serositis/ platelets — 20–50*10³; SLEDAI: — 7–12; ≥ 2 BILAG B.

*** Поражение жизненно важных органов вследствие нефрита, энцефалита, миелита, пневмонита, мезентериального васкулита, тромбоцитопении < 20 тысяч, тромбоцитопенической пурпуры или синдрома активации макрофагов; SLEDAI > 12; ≥ 1 BILAG A / Vital damages resulting from nephritis, encephalitis, myelitis, pneumonitis, mesenteric vasculitis, thrombocytopenia and < 20,000, autoimmune thrombocytopenia or haemophagocytic syndrome; SLEDAI > 12; ≥ 1 BILAG A

¹ https://qxmd.com/calculate/calculator_335/sledai-2k

² https://qxmd.com/calculate/calculator_336/slicc-acr-damage-index

- для поддерживающей терапии следует использовать минимально возможную дозу глюкокортикоидов ($\leq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон);
- своевременное назначение иммуносупрессантов (метотрексата), азатиоприна, микофенолата мофетила приводит к стероидсберегающему эффекту, позволяющему снизить дозу глюкокортикоидов до минимально эффективной или отменить их совсем;
- при персистирующе активном течении заболевания или при частых обострениях следует рассмотреть белиму-маб как дополнительное средство;
- ритуксимаб и циклофосфамид могут быть использованы при рефрактерном течении заболевания;
- следует опираться на схемы лечения кожных, нервно-психических, гематологических и почечных проявлений;
- у всех пациентов с СКВ следует определять уровень аФЛ, оценивать профиль риска инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний; все профилактические мероприятия необходимо проводить соответствующим образом.

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ

Тяжелый ВН развивается в 20% случаев у больных СКВ. К факторам риска ВН относят юный возраст дебюта, мужской пол, выраженные серологические нарушения, умеренную и высокую активность внепочечных проявлений СКВ. Факторы риска терминальной почечной недостаточности (ТПН) при ВН — мужской пол, АГ, повышенный исходный уровень креатинина, индексов активности и хронизации при гистологическом исследовании почечного биоптата, отсутствие поддерживающей иммуносупрессивной терапии. В последние годы выживаемость больных без ТПН в течение 20 лет возросла с 80% до 90% главным образом благодаря широкому распространению ранней диагностической нефробиопсии и своевременному назначению иммуносупрессантов [42].

В обновленных рекомендациях EULAR/European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) 2019 года были выдвинуты цели терапии ВН: к 3-му месяцу лечения снижать протеинурию до $\geq 25\%$ при стабильной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($\pm 10\%$ от исходного уровня), к 6-му месяцу — до $\geq 50\%$ и к 12–24 месяцам терапии достигать протеинурии уровня $< 0,5–0,7$ г/сут (при стабильной СКФ) [40].

При активном пролиферативном гистологически подтвержденном ВН лечение состоит из двух фаз: индукционной (начальной) и поддерживающей (продолжительной). Микофенолата мофетил ($2–3$ г/сут) и циклофосфамид (по 500 мг в/в каждые 2 недели в течение 3-х месяцев) в сочетании с глюкокортикоидами (пульс-терапия метилпреднизолоном, преднизолоном перорально в дозе $0,3–0,5$ мг/кг/сут) — препараты выбора для индукционной фазы. Комбинация микофенолата мофетила с ингибиторами кальциневрина или высокодозный режим введения циклофосфамида (в/в в дозе $0,5–1$ г/м² раз в месяц в течение 6 месяцев в сочетании с преднизолоном перорально по $0,7–1,0$ мг/кг/сут) — альтернативная схема лечения ВН с протеинурией нефротического уровня и неблагоприятными прогностическими факторами ТПН. В течение поддерживающей длительной фазы терапии применяется ММФ ($1–2$ г/сут) или азатиоприн ($1,5–2$ мг/кг/сут) [40].

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Нейропсихические нарушения при СКВ (НПСКВ) разнообразны, среди них наиболее частыми являются судороги, цереброваскулярные нарушения и когнитивная дисфункция.

Риск ишемического инсульта повышен более чем в 2 раза по сравнению с общей популяцией, и чаще всего инсульт происходит в первый год после постановки диагноза СКВ. Важно отметить, что 60% инсультов возникает на фоне высокой общей активности СКВ [3]. Диагностика НПСКВ требует междисциплинарного подхода для исключения сходных состояний, вызванных другими заболеваниями (инфекциями, опухолями, метаболическими нарушениями и др.). Необходимо учитывать факторы, характерные как для НПСКВ (тип и сроки манифестации, экстраневрологические проявления активности СКВ, аномальные изменения при нейровизуализации и исследовании спинномозговой жидкости, а также позитивность по аФЛ), так и для альтернативных диагнозов [41]. Лечение НПСКВ зависит от того, какой патофизиологический механизм лежит в основе этих нарушений: воспалительный или тромботический/ишемический [43]. В первом случае назначают глюкокортикоиды и иммуносупрессанты, во втором — антитромботические препараты (антикоагулянты, антиагреганты). Различия между двумя патофизиологическими процессами трудно четко дифференцировать, у некоторых пациентов они могут встречаться одновременно, в такой ситуации необходимо назначить сочетание иммуносупрессивной и антиромботической терапий [43].

Пациентам с СКВ и цереброваскулярным поражением проводят обследование и лечение в соответствии с рекомендациями, разработанными для острой фазы цереброваскулярных заболеваний в общей популяции. Дополнительно осуществляют контроль экстраневрологических проявлений СКВ. Целесообразность иммуносупрессивной терапии в этих случаях можно рассматривать при нормальных значениях аФЛ, отсутствии факторов риска атеросклероза (то есть в отсутствие факторов риска тромбозов) или при рецидивирующих цереброваскулярных событиях. Симптоматическая терапия показана при определенных типах психических расстройств: антипсихотики — при психозе, анксиолитики — при тревожных расстройствах и т. п. [40].

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

При СКВ часто встречаются аутоиммунные цитопении. Это гематологические проявления, требующие иммуносупрессивной терапии, — аутоиммунная тромбоцитопения и гемолитическая анемия [40]. При сочетании тромбоцитопении с анемией необходимо проводить обязательное цитологическое исследование мазка периферической крови на предмет выявления шизоцитов (фрагментированных эритроцитов) для исключения микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА) и тромботической микроангиопатии (ТМА). МАГА характеризуется неиммунным (реакция Кумбса отрицательная) внутрисосудистым гемолизом, вызванным механическим разрушением эритроцитов при взаимодействии с поврежденным эндотелием. ТМА — синдром, включающий тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) (дефицит ADAMTS13, или ADAM-протеаз, A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) и МАГА в сочетании с тромбоцитопенией и повреждением внутренних органов вследствие тромбоза артериол и капилляров. Не всегда МАГА сопровождается ТМА, но всегда ТМА характеризуется МАГА и тромбоцитопенией. Сочетание СКВ с ТТП встречается редко в отличие от сочетания СКВ с ТМА/МАГА. При МАГА использование иммуносупрессантов демонстрирует положительный эффект, не требующий плазмафереза, развитие ТМА при СКВ сопряжено с его обязательным применением [3].

Синдром активации макрофагов — редкое, но потенциально фатальное осложнение СКВ, проявляющееся фебрильной лихорадкой, панцитопенией, коагулопатией, нарушением функции печени и центральной нервной системы, имитирующее обострение СКВ, может рецидивировать у 10% больных. Препаратами первой линии терапии являются высокие дозы глюкокортикоидов, внутривенный человеческий Ig, циклофосфамид, ритуксимаб, этопозид [44].

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА

Самым частым проявлением поражения сердца является перикардит, реже встречаются клапанные нарушения и еще реже — миокардит [45]. Согласно собственным данным ($n = 87$), патология перикарда была обнаружена у 45% пациентов (преобладал адгезивный перикардит, у 62%); недостаточность клапанов с разной степенью регургитации, не требующая хирургической коррекции, — у 92%; эндокардит — у 30%; пролапс створок митрального или трикуспидального клапанов — у 33% пациентов; миокардит — у 5% больных СКВ. Применение высокочувствительных тропониновых тестов и МРТ с парамагнитным контрастным усилением (информативный метод визуализации очагов воспаления в миокарде, повреждения и некроза миоцитов) позволяет в последние годы диагностировать миокардит чаще [46].

Легочная АГ — редкое, но серьезное осложнение СКВ. Выделяют два фенотипа: васкулопатический с низкой активностью СКВ («чистая легочная АГ») и васкулитический тип с высокой общей активностью СКВ. Последний более чувствительный к иммуносупрессивной терапии [47]. При СКВ может встречаться вторичная легочная АГ, обусловленная тромбозом легочными осложнениями или возникшая на фоне интерстициального поражения легких [45].

Антималарийная кардиомиопатия — малоизученное и крайне редко встречающееся осложнение длительного приема антималярийных препаратов, представляющее собой гипертрофическую рестриктивную кардиомиопатию с нарушениями проводимости сердца или без них [48].

КОМОРБИДНОСТЬ

Риск инфекций при СКВ ассоциирован как с самой болезнью (вследствие высокой активности, тяжелой лейкопении; вследствие ВН, сопровождающегося гипогаммаглобулинемией при нефротическом синдроме), так и с лекарственными препаратами (с высокими дозами глюкокортикоидов, циклофосфамида, микофенолата мофетила и ритуксимаба) независимо друг от друга. Меры по защите от инфекционных осложнений должны осуществляться очень активно, они включают в себя как первичную профилактику (сезонную иммунизацию против вируса гриппа и пневмококковой инфекции вне обострения и высокой активности болезни), так и своевременную диагностику с адекватной терапией. Следует обратить внимание на уровень СРБ: его повышение с большей вероятностью ассоциировано с присоединением бактериальной инфекции, нежели с обострением СКВ [49].

Повышение риска ССЗ при СКВ может быть обусловлено как традиционными кардиоваскулярными факторами риска, так и факторами, связанными с самим заболеванием (активностью болезни, ВН, аФЛ и использованием глюкокортикоидов) [50]. Основанием для назначения статинов может быть дислипидемия в сочетании с другими традиционными факторами риска. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СКВ недооценивается. Рекомендуют рассчитывать 10-летний риск ССЗ с использованием шкалы Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) [51].

Поддержание уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. при почечной дисфункции может снизить риск сосудистого события. У пациентов с уже имеющимися клиническими проявлениями ССЗ или высоким значением SCORE ($> 10\%$) целевые уровни АД должны быть $< 130/80$ мм рт. ст. и $< 120/80$ мм рт. ст.; для этих целей обязательно использование ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [52].

У пациентов с СКВ повышен риск злокачественных новообразований легких, щитовидной железы, печени, шейки матки, снижен в отношении рака молочной и предстательной желез. Риск развития лимфом превышен в 3 раза, ассоциирован с активностью многочисленных цитокинов и вирусными инфекциями [53].

ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

Модифицирующие болезнь традиционные и биологические препараты, применяемые в качестве монотерапии, комбинации или используемые последовательно, позволили гораздо чаще достигать целей лечения, включая минимизацию дозы глюкокортикоидов и снижение частоты необратимых органических повреждений (измеряемых по шкале SDI). В исследовании AURA-LN обнадеживающие результаты показала мульти-таргетная терапия с использованием комбинации ингибитора кальциневрина (воклоспорина) и микофенолата мофетила в индукционную фазу лечения ВН [54]. Применение белимумаба снижает значение SDI при долгосрочном наблюдении и демонстрирует положительный эффект в лечении ВН [55, 56]. Введение анифролумаба (человеческого моноклонального антитела к субъединице 1 рецептора интерферона I типа) не привело к достижению конечной точки в исследовании TULIP-1, но позволило уменьшить общую активность СКВ, по шкале BILAG, в исследовании TULIP-2 [57]. В настоящее время ученые исследуют эффективность низких доз IL-2 для усиления регуляторной функции T-клеток [58]. Для будущих клинических исследований обсуждается целесообразность выделения эндотипов СКВ с преимущественным поражением определенных органов и систем и применением органоспецифических шкал оценки активности и исхода [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема ранней диагностики и прогнозирования течения СКВ продолжает оставаться одной из центральных в современной ревматологии. Разработка рекомендаций по лечению и их внедрение в клиническую практику могут улучшить результаты терапии этого заболевания и его исход.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., ред. Ревматология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 429–81. [Nasonov E.L., ed. Rheumatology. Clinical Recommendations. m.: GEOTAR-Media. 2010; 429–81. (in Russian)]
2. Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases. N. Engl. J. Med. 2001; 345(5): 340–50. DOI: 10.1056/NEJM200108023450506

3. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G. et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 2021; 80(1): 14–25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
4. Scofield R.H. Autoantibodies as predictors of disease. Lancet. 2004; 363(9420): 1544–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16154-0
5. Arbuckle M.R., McClain M.T., Rubertone M.V. et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus

- erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(16): 1526–33. DOI: 10.1056/NEJMoa021933
6. Лила В.А., Мазуров В.И., Лапин С.В. и др. Современные возможности ранней диагностики системной красной волчанки. *Современная ревматология.* 2018; 12(3): 34–9. [Lila V.A., Mazurov V.I., Lapin S.V. et al. Current possibilities for early diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal.* 2018; 12(3): 34–9. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-3-34-39
 7. Лила В.А. Клинико-лабораторные взаимосвязи у пациентов с различными вариантами течения системной красной волчанки. *Современная ревматология.* 2020; 14(1): 26–31. [Lila V.A. Clinical and laboratory relationships in patients with different variants of the course of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal.* 2020; 14(1): 26–31. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-26-31
 8. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J. Rheumatol.* 2002; 29(2): 288–91
 9. Gladman D.D., Ginzler E., Goldsmith C. et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(3): 363–9. DOI: 10.1002/art.1780390303
 10. Nasonov E., Soloviev S., Davidson J.E. et al. Systemic lupus erythematosus and associated healthcare resource consumption in selected cities from the Russian Federation, Republic of Kazakhstan and Ukraine: the ESSENCE study. *J. Med. Econ.* 2018; 21(10): 1006–15. DOI: 10.1080/13696998.2018.1499518
 11. Gergianaki I., Fanouriakis A., Repa A. et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(12): 1992–2000. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211206
 12. Nikolopoulos D.S., Kostopoulou M., Pieta A. et al. Transition to severe phenotype in systemic lupus erythematosus initially presenting with non-severe disease: implications for the management of early disease. *Lupus Sci. Med.* 2020; 7(1): e000394. DOI: 10.1136/lupus-2020-000394
 13. Bertias G.K., Salmon J.E., Boumpas D.T. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(9): 1603–11. DOI: 10.1136/ard.2010.135186
 14. Arnaud L., Mertz P., Gavand P.-E. et al. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(4): 504–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214598
 15. Gustafsson J.T., Gunnarsson I., Källberg H. et al. Cigarette smoking, antiphospholipid antibodies and vascular events in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(8): 1537–43. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205159
 16. Barbhaiya M., Tedeschi S.K., Lu B. et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(2): 196–202. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211675
 17. Cohen-Solal J.F.G., Jegathan V., Hill L. et al. Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2008; 17(6): 528–32. DOI: 10.1177/0961203308089402
 18. Lang T.J. Estrogen as an immunomodulator. *Clin. Immunol.* 2004; 113(3): 224–30. DOI: 10.1016/j.clim.2004.05.011
 19. Deapen D., Escalante A., Weinrib L. et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992; 35(3): 311–8. DOI: 10.1002/art.1780350310
 20. Ulf-Møller C.J., Svendsen A.J., Viemose L.N. et al. Concordance of autoimmune disease in a nationwide Danish systemic lupus erythematosus twin cohort. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018; 47(4): 538–44. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.06.007
 21. Wang Y., Chen S., Chen J. et al. Germline genetic patterns underlying familial rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome highlight T cell-initiated autoimmunity. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(2): 268–75. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215533
 22. Nikolopoulos D., Kostopoulou M., Pieta A. et al. Evolving phenotype of systemic lupus erythematosus in Caucasians: low incidence of lupus nephritis, high burden of neuropsychiatric disease and increased rates of late-onset lupus in the 'Attikon' cohort. *Lupus.* 2020; 29(5): 514–22. DOI: 10.1177/0961203320908932
 23. Tomic-Lucic A., Petrovic R., Radak-Perovic M. et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin. Rheumatol.* 2013; 32(7): 1053–8. DOI: 10.1007/s10067-013-2238-y
 24. Aringer M., Costenbader K., Daikh D. et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(9): 1151–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214819
 25. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58(1): 5–14. [Soloviev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V. et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58(1): 5–14. (In Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-5-14
 26. Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(9): 1725. DOI: 10.1002/art.1780400928
 27. Petri M., Orbai A.-M., Alarcón G.S. et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8): 2677–86. DOI: 10.1002/art.34473
 28. Doria A., Zen M., Canova M. et al. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun. Rev.* 2010; 10(1): 55–60. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.08.014
 29. Pisetsky D.S. Antinuclear antibody testing — misunderstood or misbegotten? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13(8): 495–502. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.74
 30. Mosca M., Costenbader K.H., Johnson S.R. et al. How Do Patients With Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Present? A Multicenter Cohort of Early Systemic Lupus Erythematosus to Inform the Development of New Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 71(1): 91–8. DOI: 10.1002/art.40674
 31. Leuchten N., Hoyer A., Brinks R. et al. Performance of Antinuclear Antibodies for Classifying Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review and Meta-Regression of Diagnostic Data. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2018; 70(3): 428–38. DOI: 10.1002/acr.23292
 32. Tan E.M., Feltkamp T.E., Smolen J.S. et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(9): 1601–11. DOI: 10.1002/art.1780400909
 33. Wandstrat A. E., Carr-Johnson F., Branch V. et al. Autoantibody profiling to identify individuals at risk for systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.* 2006; 27(3): 153–60. DOI: 10.1016/j.jaut.2006.09.001
 34. Adamichou C., Nikolopoulos D., Genitsaridi I. et al. In an early SLE cohort the ACR-1997, SLICC-2012 and EULAR/ACR-2019 criteria classify non-overlapping groups of patients: use of all three criteria ensures optimal capture for clinical studies while their modification earlier classification and treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(2): 232–41. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216155
 35. Tselios K., Gladman D.D., Touma Z. et al. Disease course patterns in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019; 28(1): 114–22. DOI: 10.1177/0961203318817132
 36. Zen M., Iaccarino L., Gatto M. et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74(12): 2117–22. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207347
 37. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthr. Rheum.* 1992; 35(6): 630–40. DOI: 10.1002/art.1780350606
 38. Petri M., Kim M.Y., Kalunian K.C. et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(24): 2550–8. DOI: 10.1056/NEJMoa051135
 39. Hay E.M., Bacon P.A., Gordon C. et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q. J. Med.* 1993; 86(7): 447–58
 40. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic

- lupus erythematosus*. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(6): 736–45. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
41. Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Соловьев С.К. По материалам обновленных рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению системной красной волчанки — 2019: дискуссионные вопросы и комментарии. *Научно-практическая ревматология*. 2019; 57(5): 496–510. [Popkova T.V. Panafidina T.A., Solovyev S.K. According to the 2019 updated European league against rheumatism (EULAR) recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus: debatable issues and comments. *Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57(5): 496–510. (in Russian)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-496-510
 42. Moroni G., Vercelloni P.G., Quaglini S. et al. Changing patterns in clinical-histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 77(9): 1318–25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212732
 43. Bertsias G.K., Ioannidis J.P.A., Aringer M. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(12): 2074–82. DOI: 10.1136/ard.2010.130476
 44. Gavand P.-E., Serio I., Arnaud L. et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun. Rev.* 2017; 16(7): 743–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.05.010
 45. Chen J., Tang Y., Zhu M. et al. Heart involvement in systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 2016; 35(10): 2437–48. DOI: 10.1007/s10067-016-3373-z
 46. Baccouche H., Mahrholdt H., Meinhardt G. et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2009; 30(23): 2869–79. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp328
 47. Sun F., Lei Y., Wu W. et al. Two distinct clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension secondary to systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(1): 148–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214197
 48. Tselios K., Deeb M., Gladman D.D. et al. Antimalarial-induced cardiomyopathy: a systematic review of the literature. *Lupus*. 2018; 27(4): 591–9. DOI: 10.1177/0961203317734922
 49. Ospina F.E., Echeverri A., Zambrano D. et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(1): i46–54. DOI: 10.1093/rheumatology/kew340
 50. Kostopoulou M., Nikolopoulos D., Parodis I. et al. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Data on Epidemiology, Risk Factors and Prevention. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2020; 18(6): 549–65. DOI: 10.2174/1570161118666191227101636
 51. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* 2016; 37(29): 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
 52. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
 53. Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Joseph L. et al. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(1): 138–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202099
 54. Rovin B.H., Solomons N., Pendergraft 3rd W.F. et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int.* 2019; 95(1): 219–31. DOI: 10.1016/j.kint.2018.08.025
 55. Urowitz M.B., Ohsfeldt R.L., Wielage R.C. et al. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: A propensity score-matched comparative analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2019; 78(3): 372–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214043
 56. Furie R., Rovin B.H., Houssiau F. et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(12): 1117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa2001180
 57. Salmon J.E., Niewold T.B. A Successful Trial for Lupus — How Good Is Good Enough? *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(3): 287–8. DOI: 10.1056/NEJMe1915490
 58. He J., Zhang R., Shao M. et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(1): 141–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215396 

Поступила / Received: 15.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 06.06.2021



Комбинированная терапия гиалуронатом натрия и хондроитина сульфатом при остеоартрите коленного сустава

Л.И. Алексеева^{1,2}, Н.Г. Кашеварова¹, Е.А. Таскина¹, Е.А. Стребкова¹, Е.П. Шарапова¹, С.Г. Аникин¹, А.М. Лиля^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; Россия, г. Москва

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность внутрисуставной комбинированной терапии гиалуронатом натрия и хондроитина сульфатом натрия (Гиалуром CS) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов.

Материалы и методы. В шестимесячном исследовании приняли участие 79 пациентов с первичным ОА коленных суставов II–III стадии, по Келлгрену — Лоуренсу, с интенсивностью боли выше 40 мм по визуальной аналоговой шкале. Средний возраст пациентов составил 60,3 ± 8,7 года, средний индекс массы тела — 29,2 ± 4,7 кг/м², продолжительность болезни — 6 (3–10) лет. Оценку эффективности и безопасности терапии проводили по динамике боли, скованности, функциональной способности суставов, состоянию здоровья пациента, качеству жизни, суточной потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах.

Результаты. Исходный показатель боли составил 62 (55–72) мм. После внутрисуставного введения препарата боль в коленных суставах при ходьбе статистически значимо снижалась, и через неделю ее показатель был равен 41 (32–51) мм, через месяц — 28 (20–42) мм, через 3 месяца — 22 (14–37) мм и через 6 месяцев наблюдения — 20 (14–42) мм ($p < 0,0001$). Подобная закономерность была выявлена при определении суммарного функционального индекса оценки коленного сустава: 1125 (899–1540) мм — исходное значение, 821 (556–1119) мм — через неделю, 627 (401–874) мм — через месяц, 554 (310–750) мм — через 3 месяца и 552 (309–837) мм — через 6 месяцев наблюдения ($p < 0,0001$). Эта же закономерность была отмечена и при оценке всех составляющих индекса. Боль: 268 (189–312) мм, 161 (91–206) мм, 121 (63–165) мм, 102 (48–163) мм, 91 (48–171) мм соответственно ($p < 0,0001$); скованность: 101 (59–130) мм, 66 (30–92) мм, 51 (24–68) мм, 41 (18–60) мм и 40 (20–61) мм соответственно ($p < 0,0001$); функциональная недостаточность: 802 (647–1095) мм, 587 (405–798) мм, 457 (277–683) мм, 396 (220–586) мм, 402 (191–638) мм соответственно ($p < 0,0001$). Статистически значимое улучшение качества жизни и общего состояния здоровья тоже отмечали на протяжении всего периода наблюдения: 0,52 (-0,02–0,59) мм и 0,69 (0,59–0,80) мм, $p < 0,0001$; 48 (30–60) мм и 72 (60–80) мм, $p < 0,0001$. На фоне терапии снизилась потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов: через неделю от них отказались 39,2% пациентов, через месяц — 72,2%, через 3 месяца — 73,4%, через 6 месяцев — 54,4% пациентов. При оценке эффективности лечения, проводимого пациентом и врачом, «значительное улучшение» и «улучшение» отмечены в большинстве случаев. Неблагоприятные явления, связанные с усилением боли и/или с появлением припухлости коленного сустава, выявлены у 8 (10,1%) пациентов.

Заключение. Результаты демонстрируют хороший, длительный симптоматический эффект препарата Гиалуром CS. Отмечено статистически значимое снижение боли, скованности, потребности в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, улучшение качества жизни и функции суставов. Препарат обладает хорошим профилем безопасности и может быть рекомендован для использования в широкой клинической практике.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов, гиалуроновая кислота, хондроитина сульфат.

Вклад авторов: Алексеева Л.И. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Кашеварова Н.Г. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, написание текста рукописи; Таскина Е.А. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Стребкова Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала; Лиля А.М. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Исследование выполнено в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы». Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Для цитирования: Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Стребкова Е.А., Шарапова Е.П., Аникин С.Г., Лиля А.М. Комбинированная терапия гиалуронатом натрия и хондроитина сульфатом при остеоартрите коленного сустава. Доктор.Ру. 2021; 20(7): 51–57. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-51-57

Алексеева Людмила Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>. E-mail: dr.alexseeva@gmail.com

Кашеварова Наталья Гавриловна (автор для переписки) — к. м. н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>. E-mail: nat-kash@yandex.ru

Таскина Елена Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 8866-7146. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>. E-mail: braell@mail.ru

Стребкова Екатерина Александровна — к. м. н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 3917-1907. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>. E-mail: ekaterinazlepko@gmail.com

(Окончание на с. 52.)



Combination Therapy with Sodium Hyaluronate and Chondroitin Sulfate for Knee Osteoarthritis

L.I. Alekseeva^{1,2}, N.G. Kashevarova¹, E.A. Taskina¹, E.A. Strebkova¹, E.P. Sharapova¹, S.G. Anikin¹, A.M. Lila^{1,2}

¹ V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation 115522

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation Moscow; 2/1 Barrikadnaya Str., build. 1, Moscow, Russian Federation 125993

ABSTRACT

Study Objective: To assess the efficiency and safety of intraarticular combination therapy with sodium hyaluronate and chondroitin sulfate (Hyalurom CS) in patients with knee osteoarthritis (OS).

Materials and Methods. The 6-month study enrolled 79 patients with primary knee OA stage II–III (Kellgren и Lawrence), with pain intensity of at least 40 mm, using a visual analogue scale. Mean age was 60.3 ± 8.7 years; mean body mass index was 29.2 ± 4.7 kg/m², and duration of disease of 6 (3–10) years. Therapy efficiency and safety were assessed on the basis of pain dynamics, constrained movements, joint functionality, patient health, quality of life, and daily need in non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Study Results. Initial pain was 62 (55–72) mm. After intraarticular injection of the drug, knee pain was statistically less severe, and in a week, it was 41 (32–51) mm, in a month — 28 (20–42) mm, in 3 months — 22 (14–37) mm, and in 6 months — 20 (14–42) mm ($p < 0.0001$). The same pattern was identified when the total knee functionality points were determined: 1,125 (899–1540) mm — initial value, 821 (556–1119) mm — in a week, 627 (401–874) mm — in a month, 554 (310–750) mm — in 3 months, and 552 (309–837) mm — in 6 months of follow-up ($p < 0.0001$). The same pattern was true for the assessment of all components of the index. Pain: 268 (189–312) mm, 161 (91–206) mm, 121 (63–165) mm, 102 (48–163) mm, 91 (48–171) mm, respectively ($p < 0.0001$); constrained movements: 101 (59–130) mm, 66 (30–92) mm, 51 (24–68) mm, 41 (18–60) mm, 40 (20–61) mm, respectively ($p < 0.0001$); impaired functionality: 802 (647–1095) mm, 587 (405–798) mm, 457 (277–683) mm, 396 (220–586) mm, 402 (191–638) mm, respectively ($p < 0.0001$). Statistically significant improvement in the quality of life and overall health condition was noted throughout the entire follow-up period: 0.52 (-0.02–0.59) mm and 0.69 (0.59–0.80) mm, $p < 0.0001$; 48 (30–60) mm and 72 (60–80) mm, $p < 0.0001$. The therapy led to reduction in the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs: in a week, they were discontinued by 39.2% of patients; in a month — by 72.2% of patients, in 3 months — 73.4%, and in 6 months — 54.4% of patients. When the therapy efficiency was assessed by the patient and physician, “significant improvement” and “improvement” were recorded in a majority of cases. Adverse events associated with increased pain and/or swollen knee were noted in 8 (10.1%) patients.

Conclusion. The results show good long-term effect from Hyalurom CS therapy. We recorded statistically significant reduction in pain, less constrained movements, rarer need in non-steroidal anti-inflammatory drugs, improved quality of life and joint functionality. The drug possesses a good safety profile and can be recommended for wide clinical application.

Keywords: knee osteoarthritis, hyaluronic acid, chondroitin sulfate.

Contributions: Alekseeva, L.I. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Kashevarova, N.G. — patient selection, examination and management, review of thematic publications, clinical material collection, text of the article; Taskina, E.A. — patient selection, examination and management, clinical material collection, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing; Strebkova, E.A., Sharapova, E.P., Anikin, S.G. — patient selection, examination and management, clinical material collection; Lila, A.M. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The study was conducted as a part of scientific project No. R&D AAAA-A19-119021190150-6 “Development of methods for a combination therapy of musculoskeletal disorders”. The study was not supported by any sponsor. The authors are responsible for final manuscript for printing.

For citation: Alekseeva L.I., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Strebkova E.A., Sharapova E.P., Anikin S.G., Lila A.M. Combination Therapy with Sodium Hyaluronate and Chondroitin Sulfate for Knee Osteoarthritis. *Doctor.Ru.* 2021; 20(7): 51–57. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-51-57

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является серьезным заболеванием, характеризующимся болевым синдромом в суставах, функциональной недостаточностью, ведущей к клинически значимым изменениям, включая затруднение движений, ухудшение качества жизни, а также более высоким риском летальных исходов [1]. Поражение коленного сустава является наиболее частой локализацией ОА и имеет выраженные клинические проявления. Лечение данной патологии связано с высокими финансовыми затратами [2, 3]. Целью лечения ОА

является уменьшение симптомов и, как следствие, замедление прогрессирования заболевания. К одному из основных медикаментозных методов терапии ОА коленного сустава (ОАКС) относятся внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты (ГиК), которые широко и успешно используются в реальной клинической практике [4, 5]. Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR), Европейское общество по изучению клинических и экономических аспектов ОА и остеопороза (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis,

Шарапова Евгения Павловна — к. м. н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 9994-0234. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>. E-mail: 2116i@mail.ru

Аникин Сергей Германович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. eLIBRARY.RU SPIN: 8436-5749. <https://orcid.org/0000-0001-5643-3196>. e-mail: artos2000@yandex.ru

Лила Александр Михайлович — д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7287-8555. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>. E-mail: amlila@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 51.)

Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO), а также Ассоциация ревматологов России рекомендуют использовать препараты, в состав которых входит ГиК, в качестве одного из основных методов лечения ОАКС.

При внутрисуставном введении экзогенная ГиК способна компенсировать уменьшение концентрации эндогенной ГиК, которое наблюдают во время развития ОА. ГиК восстанавливает упругие и вязкие свойства синовиальной жидкости [6]. Существует более 80 препаратов ГиК, которые различаются по многим характеристикам, в том числе по происхождению (животное или полученное путем биоферментации), средней молекулярной массе (500–6000 кДа) и молекулярной структуре (линейная, сшитая и сочетание обеих), методу сшивания, концентрации (0,8–30 мг/мл), объему инъекции (0,5–6,0 мл) и дозировке. Некоторые из препаратов включают различные концентрации добавок, такие как маннитол и сорбит. В состав других входит хондроитина сульфат (ХС) — один из природных гликозаминогликанов (ГАГ), важный компонент внеклеточного матрикса и наиболее часто встречающийся ГАГ в агрегановой молекуле хряща. ХС уменьшает боль и воспаление при ОА, а также способен замедлять прогрессирование заболевания [7–9]. Он выступает агентом сшивания молекул ГиК, что увеличивает массу молекулы до 3 млн Да, а повышение ее вязкости, в свою очередь, способствует более длительному лечебному эффекту и улучшению свойств синовиальной жидкости [10].

Комбинированное использование гиалуроната натрия и ХС в виде единой инъекционной формы при лечении остеохондральных дефектов может привести к синергическому эффекту, который способствует восстановлению хрящевой ткани и создает условия для образования новой [11, 12].

Помимо экспериментальных данных, в ряде работ продемонстрированы хорошая эффективность и безопасность терапии у пациентов с ОАКС [13–16].

Учитывая немногочисленность публикаций, а также подтвержденное успешное использование данной комбинированной терапии при ОАКС, мы провели собственное проспективное исследование, целью которого являлась оценка эффективности и безопасности однократного внутрисуставного введения препарата Гиалуром CS производства Rompharm Company — комбинации гиалуроната натрия в дозе 60 мг/3 мл и ХС натрия в дозе 90 мг/3 мл у пациентов с ОАКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 79 пациентов с ОАКС, находившихся на амбулаторном лечении. Среди них было 64 (81,0%) женщины и 15 (19,0%) мужчин, средний возраст которых составил $60,3 \pm 8,7$ года (от 42 до 75 лет), ИМТ — $29,2 \pm 4,7$ кг/м², продолжительность болезни — 6 (3–10) лет (от 0,5 года до 26 лет).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины, подписавшие информированное согласие, с первичным тибioфemorальным ОАКС, согласно критериям Американской коллегии ревматологов 1986 года, в возрасте 40–75 лет, с болью при ходьбе выше 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), II или III рентгенологической стадии, по Келлгрону — Лоуренсу, имевшие необходимость принимать НПВП не менее 30 дней в предшествовавшие исследованию 3 месяца.

Критерии исключения были общеприняты: боль при ходьбе в анализируемом суставе менее 40 мм по ВАШ; рентгенологическое поражение коленного сустава I или IV стадии, по Келлгрону — Лоуренсу; клинические призна-

ки синовита коленного сустава (наличие выпота в суставе и местной гипертермии); остеонекроз мыщелков бедренной/большеберцовой кости; оперативное вмешательство на анализируемом суставе; травма коленного сустава, произошедшая не менее чем за 3 месяца до начала исследования; аксиальная деформация (варусная или вальгусная) > 15° на R-снимках; клинические признаки боковой или переднезадней нестабильности коленного сустава; прием симптоматических препаратов замедленного действия в последние 3 месяца перед началом исследования; внутрисуставные инъекции (глюкокортикоиды, препараты ГиК, PRP-терапия и пр.) в последние 6 месяцев перед началом исследования; вторичный ОАКС; острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 6 месяцев, а также другие тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли бы повлиять на результаты испытания или безопасность пациента; наличие иных ревматических заболеваний (в том числе ревматоидного артрита, системной красной волчанки и т.д.); кожные заболевания в проекции предполагаемой точки внутрисуставной инъекции; участие в другом клиническом исследовании; ИМТ более 40 кг/м²; беременность и период лактации; известная гиперчувствительность к компонентам изучаемого препарата; отсутствие письменного согласия на участие пациента в исследовании.

Длительность исследования составила 6 месяцев, включая 5 визитов: В0 и В1 — визиты скрининга и начало терапии (могли совпадать по дате), В2 — через неделю, В3 — через месяц, В4 — через 3 месяца, В5 — через 6 месяцев. Всем пациентам вводили препарат Гиалуром CS 3,0 внутрисуставно однократно в тот коленный сустав, в котором боль была сильнее. Перед введением препарата пациентам проводили УЗИ коленного сустава для исключения синовита.

Чтобы определить эффективность терапии, оценивали: интенсивность боли в коленном суставе при ходьбе и общее состояние здоровья с помощью ВАШ; время наступления эффекта; боль, скованность и функциональную недостаточность с помощью индекса оценки остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера — WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index); качество жизни с помощью стандартизированного теста EQ-5D, разработанного The EuroQol Group; потребность в приеме НПВП; безопасность. Эффект терапии также оценивали врач и пациент, используя такие характеристики, как «значительное улучшение», «улучшение», «отсутствие эффекта» и «ухудшение».

Статистическую обработку осуществляли с использованием общепринятых статистических методик. Статистический анализ проводили в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat, ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol, РР-популяция). В ИТТ-популяцию вошли 79 пациентов, в РР — 79. Выбывших из исследования пациентов не было. Поскольку результаты для ИТТ- и РР-популяций не различались, ниже приведены данные анализа ИТТ-популяции. Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка, а также частотный анализ. Использованы методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы, интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили], параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (Т-критерий Вилкоксона, χ^2) критерии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 54 (68,4%) больных выявили II стадию ОАКС, у 25 (31,6%) — III стадию, по Келлгрэну — Лоуренсу. У 76% пациентов с ОА были зарегистрированы от 1 до 4 сопутствующих заболеваний. Наиболее часто встречались следующие: гипертоническая болезнь — в 55,0% случаев, заболевания ЖКТ — в 18,3% случаев, ИБС — у 13,3% пациентов, заболевания щитовидной железы — у 10,0%, СД 2 типа — у 6,7% пациентов. Все пациенты до включения в исследование принимали НПВП, длительность приема составила от 1 до 3 месяцев.

После внутрисуставного введения комбинированного препарата гиалуроната натрия и ХС отмечалось статистически значимое снижение боли в коленных суставах при ходьбе: 62 (55–72) мм — исходный показатель, 41 (32–51) мм — через неделю, 28 (20–42) мм — через месяц, 22 (14–37) мм — через 3 месяца и 20 (14–42) мм — через 6 месяцев наблюдения ($p < 0,0001$), что говорит о хорошем и длительном симптоматическом эффекте препарата (рис. 1).

Подобные результаты были выявлены и при оценке показателей индекса WOMAC. Боль: 268 (189–312) мм, 161 (91–

Рис. 1. Динамика интенсивности боли в коленных суставах, по визуальной аналоговой шкале.

Примечание: $p < 0,05$

Fig. 1. Dynamics of knee pain intensity (visual analogue scale).

Note: $p < 0.05$

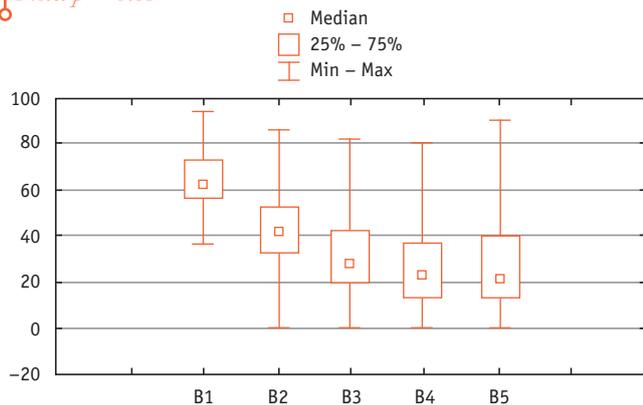
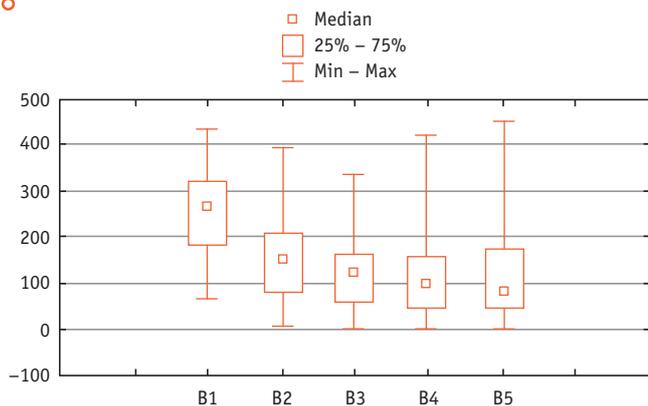


Рис. 2. Динамика боли по индексу оценки остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера, WOMAC (мм).

Примечание: $p < 0,05$

Fig. 2. Dynamics of pain intensity according to the Western Ontario and McMaster Universities Scale (WOMAC) (mm).

Note: $p < 0.05$



206) мм, 121 (63–165) мм, 102 (48–163) мм, 91 (48–171) мм, $p < 0,0001$; скованность: 101 (59–130) мм, 66 (30–92) мм, 51 (24–68) мм, 41 (18–60) мм и 40 (20–61) мм, $p < 0,0001$; функциональная недостаточность: 802 (647–1095) мм, 587 (405–798) мм, 457 (277–683) мм, 396 (220–586) мм, 402 (191–638) мм, $p < 0,0001$; сумма: 1125 (899–1540) мм, 821 (556–1119) мм, 627 (401–874) мм, 554 (310–750) мм и 552 (309–837) мм, $p < 0,0001$. Высокая эффективность терапии отмечена на рисунках 2–6.

Рис. 3. Динамика скованности по индексу оценки остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера, WOMAC (мм).

Примечание: $p < 0,05$

Fig. 3. Dynamics of constrained movements according to the Western Ontario and McMaster Universities Scale (WOMAC) (mm).

Note: $p < 0.05$

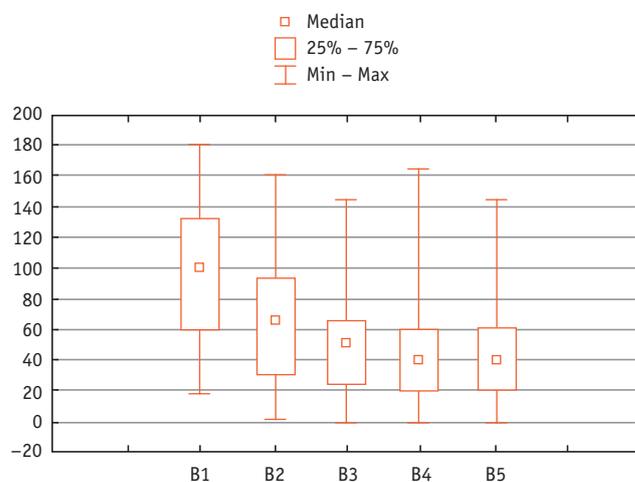
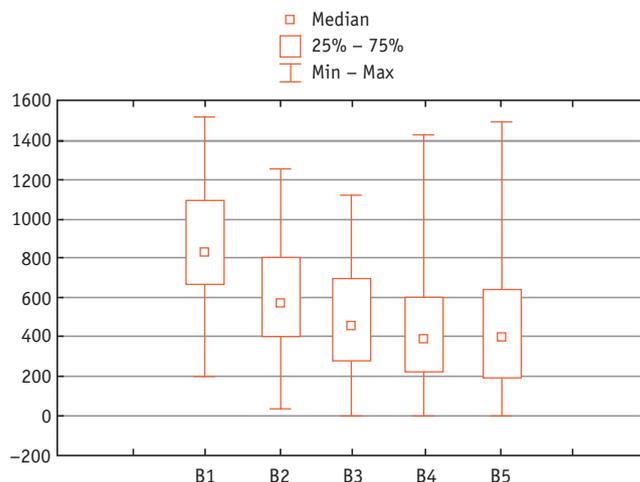


Рис. 4. Динамика функциональной недостаточности по индексу оценки остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера, WOMAC (мм).

Примечание: $p < 0,05$

Fig. 4. Dynamics of impaired functionality according to the Western Ontario and McMaster Universities Scale (WOMAC) (mm).

Note: $p < 0.05$



Оценка качества жизни, по EQ-5D, выявила статистически значимое улучшение в течение первых 3 месяцев наблюдения, в дальнейшем была отмечена стабилизация показателей, сохранившаяся до конца исследования: B1 — 0,52 (-0,02–0,59), B2 — 0,59 (0,52–0,69), B3 — 0,66 (0,59–0,73), B4 — 0,73 (0,59–0,78), B5 — 0,69 (0,59–0,80) (рис. 6).

Подобные результаты были выявлены и при оценке общего состояния здоровья, по ВАШ: B1 — 48 (30–60), B2 — 60

Рис. 5 Динамика суммарного индекса оценки остеоартрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера, WOMAC (мм).

Примечание: $p < 0,05$

Fig. 5. Dynamics of the total osteoarthritis index according to the Western Ontario and McMaster Universities Scale (WOMAC) (mm).

Note: $p < 0.05$

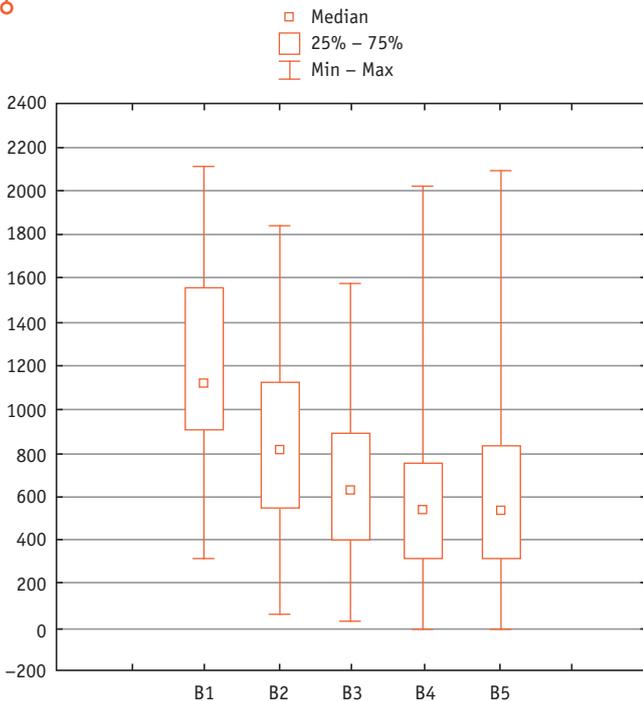
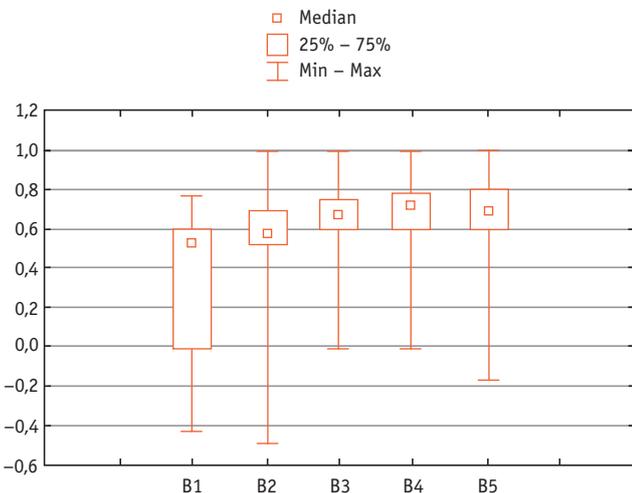


Рис. 6. Динамика качества жизни, по EQ-5D.

Примечание: $p < 0,005$

Fig. 6. Dynamics of the quality of life (EQ-5D).

Note: $p < 0.005$



(52–70), B3 — 70 (62–78), B4 — 73 (66–82), B5 — 72 (60–80) мм ($p < 0,00001$) (рис. 7).

Самый быстрый эффект от лечения зафиксирован через день после инъекции, а максимальный период составил 38 дней. На фоне лечения у пациентов уменьшилась потребность в НПВП: в начале терапии почти все пациенты принимали данные препараты (96,2%), через неделю — 60,8%, через месяц — 27,8%, через 3 месяца — 26,6% больных. Через 6 месяцев некоторые пациенты, отменившие в ходе терапии прием НПВП, снова вернулись к их использованию, однако более чем у 50% наблюдали выраженную положительную динамику от терапии, и в обезболивании не было необходимости. На фоне терапии у пациентов сохранялись длительный симптоматический и противовоспалительный эффекты, а также длительный эффект после приема препарата (рис. 8).

Оценка эффективности терапии, по мнению врача и пациента, продемонстрировала следующие результаты: «значительное улучшение» и «улучшение» через неделю было у 65,8% пациентов, через месяц — у 92,3%, через 3 месяца — у 89,8%, через 6 месяцев — у 75,8%. Отсутствие эффекта и ухудшение отмечали в единичных случаях, преимущественно в конце периода наблюдения (рис. 9).

Неблагоприятные явления выявлены у 8 (10,1%) пациентов: у 5 были боль и припухлость в месте инъекции через

Рис. 7. Оценка состояния здоровья, по визуальной аналоговой шкале.

Примечание: $p < 0,0001$ между визитами

Fig. 7. Health (visual analogue scale).

Note: $p < 0.0001$ between visits

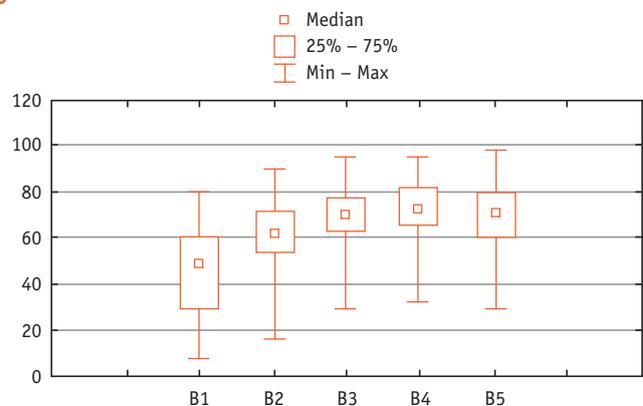


Рис. 8. Потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах

Fig. 8. Need in non-steroidal anti-inflammatory drugs

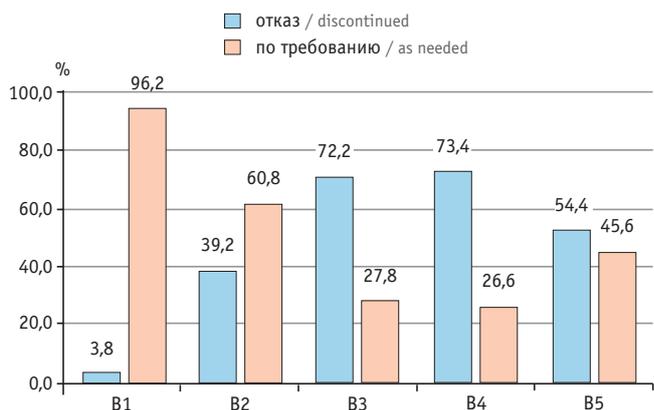
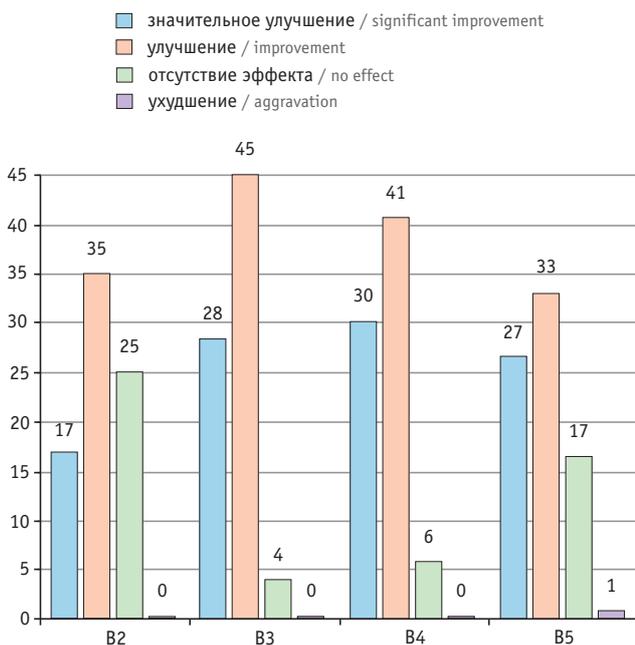


Рис. 9. Эффективность лечения, по мнению врача и пациента

Fig. 9. Therapy efficiency, according to patient and physician



6 часов после введения препарата, у 2 — боль и «распирание» в коленном суставе через 4 и 6 часов после введения препарата, у 1 наблюдали припухлость и сильную боль в суставе при движении через 9 часов после инъекции. Все неблагоприятные явления были несерьезными, прошли самостоятельно или после приема НПВП.

Таким образом, на фоне однократной инъекции комбинированного препарата гиалуроната натрия и ХС натрия у пациентов с ОАКС статистически значимо снижались боль, скованность, потребность в НПВП, улучшались качество жизни и функция суставов. Результаты свидетельствуют о хорошем профиле безопасности и стойком эффекте после приема препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании продемонстрированы высокая эффективность и безопасность комбинированного препарата Гиалуром CS при лечении пациентов с ОАКС. Наши данные согласуются с результатами других исследований, изучавших подобную терапию. В работе E. Maheu и соавт. у больных с ОАКС после трех инъекций (раз в неделю) препарата, содержащего ГиК и ХС, выявлено выраженное уменьшение боли через 12 недель наблюдения, 60% больных отметили улучшение состояния более чем на 50% [13]. Y. Henrotin и соавт. при лечении 30 пациентов с ОАКС тремя внутрисуставными инъекциями препарата ГиК и ХС в той же дозе продемонстрировали значимое снижение интенсивности боли на протяжении всего периода наблюдения. При проведении линейной регрессии наиболее выражен-

ные изменения по сравнению с исходными ($71,3 \pm 14,71$ мм) были выявлены через 6 ($31,3 \pm 23,76$ мм, $p = 0,0008$) и 12 ($35,2 \pm 24,59$, $p = 0,0042$) недель наблюдения. Похожие результаты были получены и при оценке индекса Лекена. Наиболее значимые изменения по сравнению с исходными были отмечены также на 6-й и 12-й неделях наблюдения: $11,88 \pm 2,96$ против $8,21 \pm 3,05$ ($p = 0,0031$) и $11,88 \pm 2,96$ против $8,48 \pm 3,48$ ($p = 0,0012$) соответственно. Клинический ответ, который оценивали по критериям OARSI/OMERACT (Osteoarthritis Research Society International/Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials), наблюдали у 23 пациентов (79,3%) через 6 недель и у 22 (73,3%) через 12 недель наблюдения. Подавляющее число пациентов (69%) были удовлетворены лечением [15]. В исследовании F. Rivera и соавт. при участии 112 пациентов с ОАКС после 3-х внутрисуставных инъекций ГиК и ХС отмечали значимое снижение боли по индексу WOMAC: с $52,1$ (26–86) до $20,5$ (0–80) через 6 месяцев наблюдения ($p < 0,0001$). Около 80% исследователей заявили об удовлетворительном и хорошем результатах внутрисуставного введения комбинации гиалуроната натрия и ХС: боль снижалась на 77%, подвижность суставов улучшалась на 78%, потребление анальгетиков снижалось на 74% [16].

В нашем исследовании после внутрисуставного введения препарата тоже наблюдали выраженное статистически значимое улучшение показателей в течение 3 месяцев наблюдения, в дальнейшем отмечали стабилизацию эффекта в течение 6 месяцев. Результаты согласуются с выводами метаанализа, проведенного R. Vannugi и соавт., в котором продемонстрировано постепенное нарастание эффекта ГиК к 4-й неделе, достижение пика через 8 недель и сохранение действия на протяжении 6 месяцев [17].

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность комбинированного препарата ГиК и ХС в лечении пациентов с ОАКС. В работе отмечены значимые изменения всех оцениваемых показателей, кроме того, эффект от однократной инъекции препарата сохранялся в течение 6 месяцев наблюдения, что говорит о хорошем длительном эффекте, а низкий процент пациентов с нежелательными явлениями и отсутствие системных нежелательных явлений, наблюдаемых после применения как глюкокортикоидов, так и пероральных анальгетиков и НПВП, лишний раз подтверждает безопасность препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о хорошем и длительном симптоматическом эффекте комбинированного препарата Гиалуром CS, содержащего гиалуронат натрия в дозе 60 мг/3 мл и ХС в дозе 90 мг/3 мл. На фоне терапии у пациентов статистически значимо снижались боль, скованность, потребность в НПВП, улучшались качество жизни и функция суставов. Исследование показало, что препарат обладает хорошим профилем безопасности и может быть рекомендован для использования в широкой клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2019; 30: 3–44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5
2. Beaudart C., Biver E., Bruyère O. et al. Quality of life assessment in musculo-skeletal health. *Aging Clin. Exp. Res.* 2018; 30(5): 413–8. DOI: 10.1007/s40520-017-0794-8

3. Vos T., Allen C., Arora M. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388(10053): 1545–602. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
4. Legré-Boyer V. Viscosupplementation: techniques, indications, results. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2015; 101(1 Suppl): S101–8. DOI: 10.1016/j.otsr.2014.07.027

5. Алексеева Л.И., Наумов А.В. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации) // Доктор.Ру. 2017. № 5 (134). С. 51–69. [Alekseyeva L.I., Naumov A.V. Management of Comorbid Osteoarthritis: Clinical Recommendations for General Practitioners. Doctor.Ru. 2017; 5(134): 51–69. (in Russian)]
6. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A. et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015; 16: 321. DOI: 10.1186/s12891-015-0775-z
7. Berenbaum F., Grifka J., Cazzaniga S. et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012; 71(9): 1454–60. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200972
8. Michel B. A., Stucki G., Frey D. et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(3): 779–86. DOI: 10.1002/art.20867
9. Uebelhart D., Malaise M., Marcolongo R. et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004; 12(4): 269–76. DOI: 10.1016/j.joca.2004.01.004
10. Kosinska M.K., Ludwig T.E., Liebisch G. et al. Articular Joint Lubricants during Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis Display Altered Levels and Molecular Species. *PLoS ONE.* 2015; 10(5): e0125192. DOI: 10.1371/journal.pone.0125192
11. Gonçalves G., Melo E.G., Gomes M.G. et al. Effects of chondroitin sulfate and sodium hyaluronate on chondrocytes and extracellular matrix of articular cartilage in dogs with degenerative joint disease. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2008; 60(1): 93–102. DOI: 10.1590/S0102-09352008000100014
12. Tosun H.B., Gürger M., Gümüştas S.A. et al. The effect of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate combined solution on cartilage formation in osteochondral defects of the rabbit knee: an experimental study. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2017; 13: 523–32. DOI: 10.2147/TCRM.S133635
13. Maheu E., Zaim M., Appelboom T. et al. Evaluation of intra articular injections of hyaluronic acid and chondroitine sulfate for knee arthritis treatment: a multicentric pilot study with 3 monts follow-up. *National rheumatology meeting 2010 (Société Française de Rhumatologie).*
14. Tosun H.B., Gumustas S., Agir I. et al. Comparison of the effects of sodium hyaluronate-chondroitin sulphate and corticosteroid in the treatment of lateral epicondylitis: a prospective randomized trial. *J. Orthop. Sci.* 2015; 20 (5): 837–43. DOI: 10.1007/s00776-015-0747-z
15. Henrotin Y., Hauzeur J.-P., Bruel P. et al. Intra-articular use of a medical device composed of hyaluronic acid and chondroitin sulfate (Structovial CS): effects on clinical, ultrasonographic and biological parameters. *BMC Res. Notes.* 2012; 5: 407. DOI: 10.1186/1756-0500-5-407
16. Rivera F., Bertignone L., Grandi G. et al. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *J. Orthop. Traumatol.* 2016; 17(1): 27–33. DOI: 10.1007/s10195-015-0388-1
17. Bannuru R.R., Natov N.S., Obadan I.E. et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(12): 1704–11. DOI: 10.1002/art.24925 ■

Поступила / Received: 12.04.2021

Принята к публикации / Accepted: 23.06.2021



Характеристика одышки у больных прогрессирующим фибротическим фенотипом интерстициальных заболеваний легких, ассоциированных с ишемической болезнью сердца

А.В. Медведев¹, А.Ф. Абукиров¹, А.С. Зайцева¹, Л.А. Мазаева^{1, 2}, Н.Н. Макарьянц¹, Е.И. Шмелёв¹

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; Россия, г. Москва

² ГБУ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести сравнительный анализ количественных характеристик одышки у больных фибротическим фенотипом интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), ассоциированных с ИБС; сопоставить результаты анализа с данными функциональных и инструментальных методов обследования.

Дизайн: открытое сравнительное исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. В исследование было включено 47 больных фибротическим фенотипом ИЗЛ: у 8 пациентов выявлен идиопатический легочный фиброз, у 25 — хронический вариант гиперсенситивного пневмонита, у 14 был фибротический фенотип неспецифической интерстициальной пневмонии. Больных разделили на две группы: в основную вошли 24 пациента с фибротическим фенотипом ИЗЛ, ассоциированных с ИБС; группу сравнения составили 23 больных фибротическим фенотипом ИЗЛ без ИБС. Проанализированы клинические симптомы, данные инструментального исследования, изменение функционального статуса при наличии и отсутствии кардиальной патологии.

Результаты. У пациентов с фибротическим фенотипом ИЗЛ в сочетании с ИБС интенсивность респираторных симптомов была выше, чем у лиц без ИБС. Больные фибротическим фенотипом ИЗЛ с ИБС ощущали усиление одышки статистически значимо раньше (через 3,15 дня), чем пациенты с «изолированным» фибротическим фенотипом ИЗЛ, у которых одышка проявлялась через 7,29 дня ($p < 0,05$). В группе больных фибротическим фенотипом ИЗЛ с ИБС регистрировали смешанный характер функциональных изменений: рестриктивные (снижение ЖЕЛ и ФЖЕЛ), обструктивные нарушения (уменьшение ОФВ₁ и мгновенной скорости выдоха, МСВ25); статистически значимое снижение диффузионной способности легких, $p < 0,05$.

Меньшее расстояние, пройденное за 6 минут, более выраженная десатурация (снижение SpO₂ на 8,31% в основной группе и на 2,12% в группе сравнения, $p < 0,05$), большие значения, выявленные с помощью функциональной шкалы одышки Борга и шкалы CRP (Clinical, Radiographic, and Physiologic scoring system) свидетельствовали о статистически значимом снижении толерантности к физической нагрузке у больных с сопутствующей ИБС. КТ не выявила различий в выраженности интерстициальных изменений между пациентами обеих групп, интенсивность «матового стекла» была статистически значимо выше у больных с ИБС, $p < 0,05$. Легочная гипертензия и структурные изменения правых отделов сердца наблюдали у пациентов обеих групп, гипертрофия ЛЖ и его функциональная дисфункция были только у больных ИБС.

Заключение. У больных фибротическим фенотипом ИЗЛ, ассоциированных с ИБС, интенсификация одышки может отражать прогрессирование легочного заболевания или свидетельствовать о развитии нового события: коронарного синдрома, пароксизма фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, хронического легочного сердца. Изучение функционального статуса с помощью шкал Борга, CRP, шкалы Британского медицинского исследовательского совета (MRC, Medical Research Council Scale) — один из инструментов определения причин появления диспноэ на этапе оказания первичной медицинской помощи, разработки алгоритма инструментальных методов дифференциальной диагностики одышки.

Ключевые слова: прогрессирующий фибротический фенотип интерстициальных болезней легких, количественная оценка одышки, ишемическая болезнь сердца.

Вклад авторов: Медведев А.В. — сбор клинического материала, анализ и интерпретация результатов обследования, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Абукиров А.Ф. — сбор клинического материала, анализ и интерпретация результатов обследования, написание текста рукописи; Зайцева А.С. — отбор, обследование и лечение пациентов, статистический анализ полученных данных; Мазаева Л.А. — функциональное обследование больных, обзор публикаций по теме статьи; Макарьянц Н.Н. — отбор, обследование и лечение пациентов, утверждение рукописи для публикации; Шмелёв Е.И. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Работа выполнена в рамках темы НИР № 0515-2019-0014.

Для цитирования: Медведев А.В., Абукиров А.Ф., Зайцева А.С., Мазаева Л.А., Макарьянц Н.Н., Шмелёв Е.И. Характеристика одышки у больных прогрессирующим фибротическим фенотипом интерстициальных заболеваний легких, ассоциированных с ишемической болезнью сердца. Доктор.Ру. 2021; 20(7): 58–65. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-58-65

Медведев Александр Владимирович (автор для переписки) — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2206-9556. E-mail: alexmedved_1@mail.ru

Абукиров Анвер Фатикович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: abubik_1@mail.ru

Зайцева Анна Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8986-4397. E-mail: anyasyls@yandex.ru (Окончание на с. 59.)

Shortness of Breath in Patients with Progressive Fibrous Interstitial Lung Disease Associated with Cardio Ischemia

A.V. Medvedev¹, A.F. Abubikirov¹, A.S. Zaitseva¹, L.A. Mazaeva^{1, 2}, N.N. Makaryants¹, E.I. Shmelev¹

¹ Central Scientific and Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, Russian Federation 107564

² City Clinical Hospital No. 24, Moscow City Department of Health; 10 Pistsovaya St., Moscow, Russian Federation 127015

ABSTRACT

Study Objective: To compare the quantitative aspects of shortness of breath in patients with fibrous interstitial lung disease (ILD) associated with cardio ischemia; to compare analysis results of the data obtained during functional and instrumental examinations.

Study Design: Open comparative study in parallel groups.

Materials and Methods. The study included 47 patients with fibrous ILD: 8 patients had idiopathic pulmonary fibrosis; 25 patients had chronic hypersensitive pneumonitis, and 14 patients had fibrous non-specific interstitial pneumonia. The patients were divided into two groups: study group of 24 patients with fibrous ILD associated with cardio ischemia, and 23 controls with fibrous ILD without cardio ischemia. We analysed clinical symptoms, instrumental examination results, changes in patients' functional status with and without cardiac pathology.

Study Results. In patients with fibrous ILD and cardio ischemia, respiratory symptoms were more intensive than in patients without cardio ischemia. Patients with fibrous ILD and cardio ischemia experienced worsening of their shortness of breath statistically earlier (in 3.15 days) vs patients with isolated fibrous ILD, who had shortness of breath in 7.29 days ($p < 0.05$). Patients with fibrous ILD and cardio ischemia demonstrated mixed functional changes: restrictive (reduced lung capacity and FVC) and obstructive disorders (reduced FEV1 and instantaneous exhalation rate, MCB25); statistically significant reduction in diffusing lung capacity, $p < 0.05$.

A shorter 6-minute walking distance, more marked desaturation (SpO_2 , reduction by 8.31% in the study group and by 2.12% in controls, $p < 0.05$), higher scores of Borg Dyspnoea Scale and CRP scale (Clinical, Radiographic, and Physiologic scoring system) demonstrated statistically reduced tolerance to physical exercises in patients with cardio ischemia. CT scans did not reveal any differences in the intensity of interstitial changes in patients of both groups; "ground glass" areas were significantly more intense in patients with cardio ischemia, $p < 0.05$. Pulmonary hypertension and structural changes in right compartments of heart were recorded in patients in both groups; however, left ventricular hypertrophy and dysfunction were noted only in patients with cardio ischemia.

Conclusion. In patients with fibrous ILD associated with cardio ischemia, intensification of shortness of breath can be a sign of a progressive respiratory disease or a new event: coronary event, atrial fibrillation attack, cardiac failure, chronic cor pulmonale. Assessment of the functional status using Borg Dyspnoea Scale, CRP, Medical Research Council Scale is a tool to identify the reasons of dyspnoea in primary care settings, to develop an algorithm for instrumental differential diagnosis of shortness of breath.

Keywords: progressive fibrous interstitial lung diseases, quantification of shortness of breath, cardio ischemia.

Contributions: Medvedev, A.V. — clinical material collection, analysis and interpretation results of examination, statistical data processing, text of the article, review of thematic publications; Abubikirov, A.F. — clinical material collection, analysis and interpretation results of examination, text of the article; Zaitseva, A.S. — patient selection, examination and management, statistical data analysis; Mazaeva, L.A. — functional examination of patients, review of thematic publications; Makaryants, N.N. — patient selection, examination and management, approval of the manuscript for publication; Shmelev, E.I. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The article is prepared as a part of a research topic No. 0515-2019-0014.

For citation: Medvedev A.V., Abubikirov A.F., Zaitseva A.S., Mazaeva L.A., Makaryants N.N., Shmelev E.I. Shortness of Breath in Patients with Progressive Fibrous Interstitial Lung Disease Associated with Cardio Ischemia. Doctor.Ru. 2021; 20(7): 58–65. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-58-65

ВВЕДЕНИЕ

По данным Американского Торакального Общества, в США более 17 миллионов пациентов ежегодно обращаются к врачу по поводу одышки различной интенсивности [1]. Степень дискомфорта, ощущаемая больным, во многом зависит от индивидуальных особенностей и может быть различной даже при одинаковой степени объективных функциональных изменений [2].

Одышка является ведущим клиническим симптомом прогрессирующего фибротического фенотипа интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). К этому фенотипу относятся идиопатический легочный фиброз, фибротический фенотип неспецифической интерстициальной пневмонии, хроничес-

кий гиперчувствительный пневмонит, ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани, и некоторые другие ИЗЛ, для которых общими являются рентгенологический образ обычной интерстициальной пневмонии и прогрессирующее течение [3]. Кардиальная патология отмечена у 69% больных фибротическим фенотипом ИЗЛ. Наиболее часто встречаются ИБС (44%), АГ (51%), наджелудочковые нарушения ритма (15%), сердечная недостаточность (13%) [4]. Сочетание ИЗЛ с ИБС сопровождается усилением одышки, ограничением физической активности, снижением качества жизни [5]. Причины усиления одышки у больных фибротическим фенотипом ИЗЛ, ассоциированных с кардиальными заболеваниями, различны [6]. Фиброзную

Мазеева Лариса Алексеевна — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; врач функциональной диагностики ГБУ «ГКБ № 24». 127015, Россия, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 2003-7711. E-mail: lara.mazaeva@yandex.ru

Макарянц Наталья Николаевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6455-6060. <https://orcid.org/0000-0002-6390-8759>. E-mail: roman4000@yandex.ru

Шмелёв Евгений Иванович — д. м. н., заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: eishmelev@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 58.)

трансформацию легочной ткани, снижение дыхательных объемов, развитие хронического легочного сердца расценивают как «преимущественно легочные» причины одышки. Прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ при ИБС, развитие гипертрофии при нарушении ритма и недостаточности кровообращения составляют группу «кардиальных» причин одышки [7]. Различные причины возникновения и вариабельность одышки усложняют ее интерпретацию. Сложности возникают как у больного, так и у клинициста, особенно при первичном обращении пациента. Если у кардиологов есть инструмент оценки выраженности одышки в виде функциональных классов, по NYHA, The New York Heart Association (в случае, если одышка обусловлена сердечной недостаточностью), то терапевты ограничиваются показателями дыхательной недостаточности, основанной на адаптации к физической нагрузке: одышка в покое, одышка при умеренной и выраженной физической нагрузке [8]. Врачи общей практики часто расценивают одышку как «смешанную», не выявляя конкретных причин ее развития. В настоящее время в арсенале клинициста существуют доступные инструменты, такие как шкалы MRC (Medical Research Council Scale), BDI (Baseline Dyspnea Index), TDI (Transition Dyspnea Index), Шкала Борга, визуально-аналоговая шкала, которые позволяют объективно оценить дыхательный дискомфорт. Для них не требуется дорогостоящее оборудование, они просты в использовании, воспроизводимы при динамическом контроле. Количественная оценка одышки позволяет предположить первопричину ее появления, разработать алгоритм рационального обследования больных фибротическим фенотипом ИЗЛ, ассоциированных с ИБС.

Цель исследования: провести сравнительный анализ количественных характеристик одышки у больных фибротическим фенотипом ИЗЛ, ассоциированных с ИБС; сопоставить результаты анализа с данными функциональных и инструментальных методов обследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 47 больных фибротическим фенотипом ИЗЛ. Диагноз устанавливали по критериям диагностики ИЗЛ [9]. У 8 пациентов диагностировали идиопатический легочный фиброз, у 25 — хронический вариант гиперсенситивного пневмонита, у 14 — фибротический фенотип неспецифической интерстициальной пневмонии. У 23 больных была диагностирована ИБС. Сердечная недостаточность и ИБС были подтверждены в соответствии с рекомендациями ESC (European Society of Cardiology), ACC (American College of Cardiology), AHA (American Heart Association), HFSA (The Heart Failure Society of America) [10, 11]. Критериями исключения из исследования были III–IV функциональный классы ХСН, болезни соединительной ткани, онкологические заболевания, ВИЧ. Были проанализированы длительность легочного и кардиального заболеваний, продолжительность усиления одышки за последнее время. У всех пациентов оценивали интенсивность курения, нутритивный статус с подсчетом ИМТ. Инструментальное исследование включало в себя ЭхоКГ, КТ органов грудной клетки, спирометрию и бодиплетизмографию, анализ диффузионной способности легких. Пульсоксиметрия была проведена дважды: до и после шагового теста. Интерпретацию клинических симптомов (кашель, одышка, выделения мокроты) осуществляли по трехбалльной шкале, в соответствии с которой 1 балл — умеренная выраженность симптома, 2 балла — средняя, 3 балла — выраженный клинический симптом. Для трактовки рентгенологичес-

ких находок КТ органов грудной клетки использовали метод Kazerooni с оценкой интерстициальных изменений и интенсивности «матового стекла» [12]. Для количественной оценки одышки применяли шкалу MRC, функциональную Шкалу одышки Борга и шкалу CRP (Clinical, Radiographic, and Physiologic scoring system). Шкалу MRC использовали для интерпретации повседневной физической нагрузки: 0 баллов — нет одышки, 4 балла — одышка развивается при малейшей нагрузке. Двадцатибалльная шкала CRP отражала показатели переносимости физической нагрузки при выполнении функциональных тестов (0 баллов — диспноэ отсутствует после интенсивной тридцатиминутной физической нагрузки, 20 баллов — одышка в покое). Подсчет баллов по шкале одышки Борга (0 баллов — нет одышки, 10 баллов — очень тяжелая одышка) осуществляли перед началом и по завершении шестиминутного шагового теста. Для оценки клинического состояния больных ХСН была использована комбинированная балльная шкала ШОКС (Шкала оценки клинического состояния) в модификации Ю.В. Мареева [13]. Количественный анализ полученных данных проводили с помощью статистической программы Statistica V 6.0. При нормальном распределении выборки использовали t-критерий Стьюдента. При сравнительном анализе непараметрических данных применяли критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 47 больных фибротическим фенотипом ИЗЛ (25 мужчин, 22 женщины) в возрасте от 47,9 до 68,3 года. Проведен сравнительный анализ клинических симптомов, демографических данных, сопутствующих заболеваний, продолжительности ИБС и фибротического фенотипа ИЗЛ у пациентов двух исследуемых групп (табл. 1).

В основную группу вошли 24 больных фибротическим фенотипом ИЗЛ, ассоциированных с ИБС (13 мужчин, 11 женщин, средний возраст: $59,62 \pm 8,64$ года). Длительность фибротического фенотипа ИЗЛ — 3,54 года, длительность ИБС — 4,43 года. Активными курильщиками были 4 пациента (16,7%), бывшими курильщиками — 2 пациента (8,3%), индекс курения в основной группе составил $6,31 \pm 2,53$ года. Больные имели следующие клинические формы ИБС: у 10 пациентов диагностирована ИБС II функционального класса, у 9 — ИБС III функционального класса, у 5 пациентов регистрировалась ИБС в форме постинфарктного кардиосклероза. Группу сравнения составили 23 пациента с фибротическим фенотипом ИЗЛ без ИБС (14 мужчин, 9 женщин, средний возраст: $54,52 \pm 9,22$ года). Продолжительность фибротического фенотипа ИЗЛ — 3,78 года, индекс курения — $5,99 \pm 2,09$ года. Длительность интерстициального заболевания у лиц из основной группы была меньше, чем у больных без ИБС. Интенсивность кашля у них составила 2,06 балла, одышки — 2,84 балла, выделения мокроты — 1,47 балла, что было выше, чем в группе больных ИЗЛ без ИБС.

Допустимо предположение, что ИБС увеличивает тяжесть и скорость проявления клинических признаков интерстициального заболевания. Анализ сопутствующих заболеваний у пациентов с фибротическим фенотипом ИЗЛ позволил исключить их в качестве причин усиления одышки. АГ встречалась практически с равной частотой: у 12,5% в группе больных с ИБС и у 13,04% в группе больных «изолированным» фибротическим фенотипом ИЗЛ. Висцеральное ожирение и продолжительность табакокурения рассматривали в качестве факторов риска развития ИБС и одышки,

**Клиническая характеристика больных фибротическим фенотипом
интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ)**
Clinical profile of patients with fibrous interstitial lung disease (ILD)

Показатель / Parameter	Основная группа / Study group (n = 24)	Группа сравнения / Comparison group (n = 23)
Возраст, годы / Age, years	59,62 ± 8,64 [55,32; 68,30]	54,52 ± 9,22 [47,90; 57,78]
Пол, м/ж / Sex, M/F	13/11	14/9
Продолжительность фибротического фенотипа ИЗЛ, годы / Fibrous ILD duration, years	3,54 [3,16; 3,73]	3,78 [2,97; 4,05]
Продолжительность ИБС, годы / Cardio ischemia duration, years	4,43 [2,84; 4,76]	–
Индекс курения, пачка/годы / Smoking index, packs/years	6,31 ± 2,53 [5,84; 6,92]	5,99 ± 2,09 [5,07; 6,71]
Индекс массы тела, кг/м ² / BMI, kg/m ²	27,06 ± 4,98 [25,72; 27,19]	24,94 ± 3,86 [22,18; 25,35]
Одышка, баллы / Shortness of breath, score	2,84 [2,66; 2,89]	2,18 [2,09; 2,32]
Кашель, баллы / Cough, score	2,06 [1,91; 2,13]	1,84 [1,68; 1,96]
Выделение мокроты, баллы / Expectoration, score	1,47 [1,39; 1,62]	1,33 [1,28; 1,35]
Шкала одышки MRC, баллы / MRC scale, score	3,06 [2,88; 3,16]	2,89 [2,74; 2,98]
Артериальная гипертензия, абсолютное количество / Arterial hypertension, absolute, %	3 (12,5%) [8,69; 17,39]	3 (13,04%) [8,33; 16,67]
Хроническая сердечная недостаточность, абсолютное количество, %, функциональный класс, по NYHA / Chronic cardiac failure, absolute, %, functional class, NYHA class	6 (25%) [16,6; 29,2%], II функциональный класс* / functional class II*	3 (13,04%) [11,3; 17,4%], I функциональный класс / functional class I
Шкала оценки хронической сердечной недостаточности, баллы / Chronic cardiac failure scale, score	4,22 [4,17; 4,36]	2,96 [2,85; 3,07]
Длительность усиления одышки, дни / Duration of aggravated dyspnoea, days	3,15 [2,94; 4,52]*	7,29 [6,07; 10,38]
Сроки визита к врачу, дни / Visit dates, days	5,74 [5,03; 10,16]	8,93 [7,03; 9,16]

* Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

* Statistically significant differences vs comparison group (p < 0.05).

связанной с этим заболеванием. Индекс курения у пациентов с ИБС был больше, чем у больных без ИБС, но статистически значимого различия показателей между сравниваемыми группами не отмечено. Избыточная масса тела коррелировала со снижением пиковой скорости выдоха, остаточной емкости легких, резервного объема выдоха. У больных фибротическим фенотипом ИЗЛ с ИБС и ожирением развивался дефицит мышечной массы, возрастала потребность миокарда в кислороде, что, наряду с уменьшением легочных объемов, провоцировало усиление одышки [14, 15]. При изучении питательного статуса исследуемых больных не было отмечено повышения ИМТ тела, что исключало ожирение как причину появления одышки. После перенесенного инфаркта миокарда одышка может быть единственным клиническим проявлением сердечной недостаточности [16].

У больных фибротическим фенотипом ИЗЛ с ИБС статистически значимо чаще встречалась ХСН (в 25% случаев), в отличие от больных без ИБС (в 13,04% случаев), p < 0,05. При развитии ХСН пациенты уменьшали свою активность, приспосабливаясь к одышке. Об адаптации к физической нагрузке свидетельствовало отсутствие статистически значимых различий между показателями MRC у пациентов обеих групп. Клинические признаки ХСН имеют низкую специфичность, поскольку субъективные ощущения больного не всегда соответствуют стадиям сердечной недостаточности [11, 13]. Для количественного определения тяжести симптомов ХСН использовали шкалу ШОКС [13]. У больных с ИБС наблюдали большую выраженность клинических симптомов (кашля,

одышки) и высокую степень сердечной недостаточности, выявленные с помощью шкалы ШОКС (4,22 балла); II функциональный класс был присвоен в соответствии с классификацией NYHA. В группе пациентов без ИБС интенсивность клинических симптомов была ниже, признаки сердечной недостаточности были выражены в меньшей степени: ШОКС — 2,96 балла, что соответствовало I функциональному классу NYHA. При сопоставлении времени появления одышки со сроками визита к врачу было установлено, что больные фибротическим фенотипом ИЗЛ с ИБС ощущают усиление одышки раньше (в среднем через 3,15 дня), чем пациенты с «изолированным» фибротическим фенотипом ИЗЛ (через 7,29 дня), p < 0,05. Большая интенсивность одышки у больных основной группы, ее усиление в более ранние сроки предполагали своевременное обращение к врачу. Однако более половины пациентов с ИБС (13 больных, 54,2%) и большинство больных без ИБС (16 пациентов, 69,6%) не связывали усиление одышки с прогрессированием кардиального или легочного заболеваний, а объясняли это длительным стажем табакокурения. Вероятно, поэтому пациенты обеих групп не сразу обращались к врачу после появления одышки: больные с ИБС — через 5,74 дня после усиления «привычной» одышки; больные без ИБС — через 8,93 дня. Только выраженное ограничение повседневной двигательной активности, развитие приступов стенокардии и перебоев в работе сердца, появление видимых признаков сердечной недостаточности (цианоза губ, отекающего синдрома) заставляли больных обратиться к врачу для уточнения причин

усиления одышки. Пациентам с ИБС проводили специализированное инструментальное обследование, результаты которого сопоставляли с клинической симптоматикой. Эти данные представлены в *таблице 2*.

При анализе спирометрии и бодиплетизмографии у больных фибротическим фенотипом ИЗЛ выявлено уменьшение общей и остаточной емкости легких за счет снижения ЖЕЛ. Уменьшение этих показателей более существенно у больных фибротическим фенотипом ИЗЛ с ИБС и отражает снижение растяжимости легочной ткани. Уменьшение эластической тяги легких развивалось вследствие фиброзной трансфор-

мации паренхимы легочной ткани, ретикулярных изменений, формирования тракционных бронхоэктазов, субплевральных кистозных образований. В группе пациентов с ИБС уменьшение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, МСВ75 и МСВ50 было связано с отеком периваскулярного интерстиция, повышением васкуляризации интерстициальной ткани при гипертрофии, приводящими к большему снижению дыхательных объемов.

У пациентов с сердечной недостаточностью наблюдали как рестриктивные, так и обструктивные нарушения. Рестриктивные изменения обусловлены повышением жесткости легочной ткани на фоне интерстициального отека;

Таблица 2 / Table 2

Результаты обследования больных фибротическим фенотипом интерстициальных заболеваний легких (ИЗА)

Examination results of patients with fibrous interstitial lung disease (ILD)

Показатель / Parameter	Основная группа / Study group (n = 24)	Группа сравнения / Comparison group (n = 23)
Жизненная емкость легких / Lung capacity, %	54,9 ± 3,7 [52,6; 55,3]	60,3 ± 4,7 [58,1; 62,2]
Форсированная жизненная емкость легких / Forced vital lung capacity, %	59,4 ± 5,2 [56,3; 60,8]	65,5 ± 4,4 [61,7; 66,3]
Мгновенный объем форсированного выдоха / Instant forced expiratory volume, %	42,7 ± 2,3 [40,2; 46,3]*	54,3 ± 3,1 [52,9; 56,2]
Пиковая скорость выдоха / Peak expiratory flow rate, %	38,6 ± 4,6 [34,0; 39,8]*	57,9 ± 7,2 [49,4; 58,8]
Скорость воздушного потока на выдохе, жизненная емкость легких — 75% / Expiratory airflow rate, lung capacity — 75%	49,6 ± 7,5 [46,2; 49,5]	55,31 ± 8,4 [51,7; 57,3]
Скорость воздушного потока на выдохе, жизненная емкость легких — 50% / Expiratory airflow rate, lung capacity — 50%	25,1 ± 4,9 [23,9; 26,8]	32,6 ± 3,3 [30,3; 33,6]
Скорость воздушного потока на выдохе, жизненная емкость легких — 25% / Expiratory airflow rate, lung capacity — 25%	15,7 ± 5,1 [13,2; 16,7]	32,6 ± 3,3 [30,3; 33,6]
Остаточная емкость легких / Residual lung capacity, %	69,13 [68,49; 70,26]	65,97 [64,06; 67,11]
Общая емкость легких / Total lung capacity, %	65,24 [64,86; 66,05]	60,08 [59,43; 62,28]
Диффузионная способность легких, моль/мин/кПа / Diffusing lung capacity, mole/min/kPa	44,6 ± 1,2 [38,8; 46,2]*	52,3 ± 0,5 [49,4; 54,5]
Коэффициент диффузии, моль/мин/кПа/L / Diffusion coefficient, mole/min/kPa/L	47,7 ± 6,4 [45,3; 49,1]*	54,3 ± 4,1 [52,6; 55,9]
Парциальное давление кислорода в артериальной крови, мм рт. ст. / Oxygen partial pressure in arterial blood, mm Hg	69,76 ± 4,2 [65,8; 74,9]	71,56 ± 2,9 [69,9; 73,7]
Парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, мм рт. ст. / Carbon dioxide partial pressure in arterial blood, mm Hg	38,15 ± 4,7 [37,8; 40,2]	37,93 ± 3,6 [36,1; 39,4]
Толщина комплекса интима-медиа, мм / Intima-media complex thickness, mm	1,163 [0,99; 1,182]*	0,941 [0,883; 0,969]
Шестиминутный шаговый тест, метры / 6-minute walking test, meters	293,3 ± 5,5 [261,8; 329,6]*	382,7 ± 3,6 [365,8; 410,6]
Изменение сатурации артериальной крови после шестиминутного шагового теста / Changes in arterial blood saturation after 6-minute walking test, %	8,31 [7,05; 9,21]*	2,12 [1,05; 9,21]
Показатели Шкалы Борга в покое, баллы / Resting Borg score, score	1,28 [0,96; 1,48]*	0,52 [0,48; 0,73]
Показатели Шкалы Борга в конце шестиминутного шагового теста, баллы / Borg score after 6-minute walking test, score	4,12 [3,54; 4,65]	3,69 [3,11; 4,03]
Шкала CRP, баллы / CRP scale, score	6,74 [6,06; 7,13]	5,53 [5,24; 5,88]
Интенсивность «матового стекла» на компьютерной томограмме, баллы / CT scan "ground glass" intensity, score	2,15 [2,06; 2,43]*	1,64 [1,42; 1,96]
Выраженность интерстициальных изменений на компьютерной томограмме, баллы / Interstitial change intensity on CT scans, score	2,76 [2,43; 3,09]	2,32 [2,14; 2,57]

* Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

* Statistically significant differences vs comparison group (p < 0.05).

обструктивные нарушения были вызваны набуханием слизистой оболочки мелких бронхов со снижением их проходимости. Функциональными маркерами бронхиальной обструкции являлось снижение ОФВ₁ и уменьшение МСВ25.

При анализе диффузионной способности легких было отмечено статистически значимое снижение показателей у больных фибротическим фенотипом ИЗЛ с ИБС ($p < 0,05$). По-видимому, уменьшение этих показателей обусловлено морфологическими изменениями легочной ткани: инфильтрацией и фиброзированием вазального интерстиция, приводящими к сокращению площади газообмена; а также атеросклеротическим поражением сосудистой стенки со снижением диффузии газов [17]. О структурных изменениях микроциркуляторного русла, повышении жесткости артериол альвеолярно-капиллярной мембраны косвенно свидетельствует увеличение толщины комплекса интима-медиа.

Анализ показателей парциального давления кислорода и углекислого газа в крови отражает развитие гипоксемии и гиперкапнии у больных обеих групп. Большую выраженность показателей наблюдали у пациентов с фибротическим фенотипом ИЗЛ с ИБС, статистические различия между группами отсутствовали.

Для оценки функционального статуса всем больным был проведен тест шестиминутной ходьбы. Меньшее расстояние, пройденное за 6 минут, более выраженная десатурация (ΔSpO_2 в основной группе — 8,31% и 2,12% — в группе сравнения, $p < 0,05$), высокие значения на шкалах Борга и CRP свидетельствовали о статистически значимом снижении толерантности к физической нагрузке у больных с фибротическим фенотипом ИЗЛ при наличии ИБС.

Результаты тестирования отражали отягощающее влияние интерстициального и кардиального заболеваний друг

на друга: ИБС у больного фибротическим фенотипом ИЗЛ являлась фактором, препятствовавшим преодолению расстояния во время теста; функциональный статус больного снижался вследствие фибротического фенотипа ИЗЛ, ассоциированных с ИБС.

Выявленные рентгенологические изменения на КТ органов грудной клетки были условно разделены на две группы. Фиброзная трансформация кортикальных и базальных отделов легких, утолщение стенок бронхов, уплотнение межальвеолярных перегородок, двусторонние ретикулярные изменения, нарушение архитектоники легких с развитием «сотового легкого» расценивали как интерстициальные изменения.

Участки инфильтрации септального и внутридолькового интерстиция, заполнение альвеол трансудатом при повышении объема капиллярного кровотока расценивали как зоны «матового стекла».

Статистически значимого различия интенсивности интерстициальных изменений у больных фибротическим фенотипом ИЗЛ с ИБС и у пациентов группы сравнения не выявлено.

Выраженность симптома «матового стекла» была статистически значимо выше у больных основной группы, $p < 0,05$. У больных «изолированным» фибротическим фенотипом ИЗЛ этот симптом отражал изменения интерстиция и являлся проявлением только легочного заболевания. У больных с ИБС он был обусловлен ретикулярными изменениями, альвеолитом, отеком пропитыванием межклеточной ткани вследствие гиперволемии и являлся отражением интерстициального и кардиального заболеваний. Для анализа параметров центральной гемодинамики всем больным выполняли ЭхоКГ (табл. 3).

По результатам ЭхоКГ, в обеих группах выявлено повышение среднего давления в легочной артерии, увеличение диаметра ПЖ и утолщение его стенки. Отмечено, что степень

Таблица 3 / Table 3

Результаты эхокардиографии у больных фибротическим фенотипом интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ)

Ultrasonic cardiography results of patients with fibrous interstitial lung disease (ILD)

Показатель / Parameter	Основная группа / Study group (n = 24)	Группа сравнения / Comparison group (n = 23)
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. / Pulmonary artery systolic pressure, mm Hg	33,91 ± 5,2 [32,64; 34,76]	31,54 ± 4,39 [29,84; 32,42]
Фракция выброса / Ejection fraction, %	57,17 ± 3,6 [55,03; 62,28]	61,82 ± 6,4 [59,07; 64,16]
Толщина стенки правого желудочка, см / Right ventricle wall thickness, cm	0,62 [0,51; 0,64]*	0,56 [0,49; 0,61]
Диаметр правого желудочка, см / Right ventricle diameter, cm	2,63 ± 0,4 [2,56; 2,65]	2,61 ± 0,3 [2,57; 2,65]
Толщина межжелудочковой перегородки, см / Interventricular septum thickness, cm	1,134 ± 0,15 [1,10; 1,16]*	0,90 ± 0,1 [0,84; 1,08]
Толщина задней стенки левого желудочка, см / Left ventricle posterior wall thickness, cm	1,129 ± 0,16 [0,95; 1,17]	1,01 ± 0,11 [0,93; 1,16]
Конечный диастолический размер левого желудочка, см / Left ventricle end-diastolic diameter, cm	5,39 ± 0,4 [4,96; 5,47]	4,982 ± 0,2 [4,72; 5,19]
Конечный систолический размер левого желудочка, см / Left ventricle end-systolic diameter, cm	3,291 ± 1,7 [3,26; 3,38]	3,178 ± 2,9 [3,11; 3,28]
Индекс массы миокарда левого желудочка / Left ventricular mass index	117,5 ± 7,2 [110,4; 128,8]	97,7 ± 5,8 [91,5; 106,7]
Индекс относительной толщины левого желудочка / Left ventricular relative thickness index	0,419 [0,382; 0,425]	0,384 [0,378; 0,408]
Масса миокарда левого желудочка, г/м ² / Left ventricular myocardium weight, g/m ²	296,02 ± 11,9 [267,3; 342,4]*	169,3 ± 16,7 [132,1; 186,5]

* Отличия от группы сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences vs comparison group ($p < 0.05$).

легочной гипертензии и гипертрофии ПЖ коррелируют с уровнем гипоксемии и гиперкапнии и являются показателем выраженности паренхиматозного легочного фиброза [18]. Снижение ФЖЕЛ на 10% и более в течение года, ограничение расстояния, пройденного за время шагового теста более чем на 45 метров при повторном тестировании, показатели диффузионной способности легких ниже 40 моль/мин/кПа, систолическая легочная гипертензия свыше 30 мм рт. ст. являются маркерами прогрессирования ИЗЛ [19].

Сопоставление интенсивности одышки, по результатам шестиминутного нагрузочного теста, с данными функционального обследования и ЭхоКГ позволяет оценить тяжесть и прогноз интерстициального заболевания. Высокий уровень легочной гипертензии и большие структурные изменения правых отделов сердца у больных основной группы свидетельствуют о негативном влиянии ИБС на течение фибротического фенотипа ИЗЛ.

Сократительная способность миокарда у исследуемых пациентов не была нарушена: значения фракции выброса не отражали отклонений от нормы. Количественная оценка структур сердца регистрировала развитие гипертрофии ЛЖ у пяти больных фибротическим фенотипом ИЗЛ и постинфарктным кардиосклерозом (20,83%). У этих пациентов отмечали увеличение толщины межжелудочковой перегородки до $1,134 \pm 0,15$ см и толщины задней стенки ЛЖ до $1,129 \pm 0,16$ см. Значение индекса массы миокарда свыше 115 ($117,5 \pm 7,2$) и показатели индекса толщины стенки ЛЖ менее 0,42 (0,419) свидетельствовали о формировании эксцентрической гипертрофии ЛЖ. У остальных пациентов с ИБС и у больных группы сравнения структурных изменений ЛЖ не отмечено. Нарушение геометрии ЛЖ развилось вследствие локального снижения сократительного потенциала миокарда и являлось механизмом компенсации систолической функции. О диастолической дисфункции ЛЖ свидетельствовало увеличение его конечного диастолического размера (до $5,39 \pm 0,4$ см). Признаков диастолической дисфункции у больных сравниваемых групп не отмечено.

Таким образом, у больных с ИБС регистрируются структурные изменения ЛЖ и ПЖ, приводящие к функциональным нарушениям. По результатам шагового теста, нарушение работы миокарда, процессы ремоделирования объясняют большую интенсивность одышки и выраженное снижение функционального статуса. Чтобы выявить взаимосвязи между показателями одышки, по шкалам MRC, CRP, Борга, и результатами обследования, был проведен корреляционный и регрессионный анализы. Изучение одышки по шкале MRC позволяло объективизировать ощущения пациента, оценить уровень одышки в условиях повседневной двигательной активности. У больных фибротическим фенотипом ИЗЛ, ассоциированных с ИБС, регистрировалась тяжелая одышка (MRC — 3,06), у больных группы сравнения была одышка средней степени тяжести (MRC — 2,89). У пациентов основной группы выявлены статистически значимые корреляционные связи между интенсивностью одышки, по шкале MRC, и такими показателями, как парциальное давление кислорода в артериальной крови ($r = -0,695$, $p < 0,001$), ΔSpO_2 ($r = 0,523$; $p < 0,001$), ЖЕЛ ($r = -0,496$, $p < 0,05$), общая емкость легких ($r = -0,398$, $p < 0,05$), остаточная емкость легких ($r = -0,479$, $p < 0,05$), диффузионная способность легких ($r = -0,713$, $p < 0,001$), дистанция, пройденная за 6 минут ($r = -0,645$, $p < 0,001$). У пациентов без ИБС выявлена менее статистически значимая связь интенсивности одышки, по шкале MRC, с такими показателями, как парциальное давление кислорода в артериальной крови

($r = -0,43$, $p < 0,05$); ΔSpO_2 ($r = 0,367$; $p < 0,05$); ЖЕЛ ($r = -0,375$, $p < 0,05$), общая емкость легких ($r = -0,319$, $p < 0,05$), диффузионная способность легких ($r = -0,537$, $p < 0,05$), расстояние, пройденное за 6 минут ($r = -0,487$, $p < 0,05$).

Допустимо предположение, что у больных фибротическим фенотипом ИЗЛ высокая статистическая значимость выявленной связи и ее более высокий коэффициент корреляции отражают негативное влияние ИБС на развитие десатурации и выраженность функциональных нарушений. Шкалы одышки Борга и CRP позволяют оценить связь между субъективным ощущением переносимости физической нагрузки и дистанцией, пройденной за время теста, роль легочного и кардиального заболеваний в ухудшении функциональных возможностей пациента.

У больных фибротическим фенотипом ИЗЛ с ИБС показатели шкалы Борга коррелировали с парциальным давлением кислорода в артериальной крови ($r = -0,63$, $p < 0,001$), с ΔSpO_2 ($r = -0,732$, $p < 0,001$), с диффузионной способностью легких ($r = -0,44$, $p < 0,001$), с показателями систолического давления в легочной артерии ($r = 0,35$, $p < 0,05$), с толщиной стенки ЛЖ ($r = -0,39$, $p < 0,05$), с выраженностью интерстициальных изменений на КТ ($r = -0,41$, $p < 0,05$), с расстоянием, пройденным за время шестиминутного шагового теста ($r = -0,57$, $p < 0,001$). У больных основной группы установлены взаимосвязи между интенсивностью одышки, оцениваемой по шкале CRP, и общей емкостью легких ($r = -0,39$, $p < 0,001$), толщиной стенки ПЖ ($r = -0,48$, $p < 0,05$), ФЖЕЛ ($r = -0,39$, $p < 0,05$), диффузионной способностью легких ($r = -0,63$, $p < 0,001$), показателями, выявленными с помощью шкалы ШОКС ($r = -0,33$, $p < 0,05$), показателями систолического давления в легочной артерии ($r = 0,48$, $p < 0,001$). Одышку, оцениваемую по шкалам Борга и CRP, у больных «изолированным» фибротическим фенотипом ИЗЛ трактовали как «тяжелую», у больных с ИБС как «очень тяжелую». По-видимому, у больных с ИБС одышка являлась фактором, ограничивающим физические возможности пациента. Изменение газового состава крови, десатурация, легочная гипертензия были обусловлены снижением легочной функции, структурными изменениями ЛЖ и ПЖ, влияющими на интенсивность одышки и переносимость физической нагрузки. Трактовка одышки субъективна, нередко больному трудно описать свое диспноэ и дать полную характеристику дыхательных ощущений. У больных с ИБС, ХСН, легочной гипертензией, структурными изменениями миокарда ЛЖ и ПЖ одышка более интенсивная, чем у больных «изолированным» фибротическим фенотипом ИЗЛ. Объективная характеристика одышки с использованием шкал MRC, Борга и CRP позволяет предположить, какие заболевания в большей мере провоцируют развитие диспноэ.

Интенсификация одышки, по результатам повторного нагрузочного теста, может свидетельствовать о нарастании рестриктивных нарушений вентиляции и о прогрессирующем заболевании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных фибротическим фенотипом ИЗЛ наблюдают различные сердечно-сосудистые заболевания, сопровождающиеся развитием диспноэ.

Изучение количественных характеристик одышки может быть инструментом диагностики этих заболеваний. Оно позволяет предположить возможный механизм возникновения диспноэ. Это простой, удобный, доступный способ априорного анализа одышки на этапе, предшествующем специализированным инструментальным методам диагностики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Oliveira D.S., Filho J.A.A., Paiva A.F.L. et al. Idiopathic interstitial pneumonias: review of the latest American Thoracic Society/ European Respiratory Society classification. *Radiol. Bras.* 2018; 51(5): 321–7. DOI: 10.1590/0100-3984.2016.0134
2. Jakubczyk A., Neurohr C. *Diagnosis and Treatment of Interstitial Lung Diseases.* *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2018; 143(24): 1774–7. DOI: 10.1055/a-0622-9299
3. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194(3): 265–75. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI
4. Olson A., Hartmann N., Patnaik P. et al. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. *Adv. Ther.* 2021; 38(2): 854–67. DOI: 10.1007/s12325-020-01578-6
5. Захарова Ю.В. Возможности улучшения качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Consilium medicum.* 2012; 14(5): 67–71. [Zakharova Yu. V. Opportunities to improve the quality of life in patients with coronary heart disease. *Consilium medicum* 2012; 14(5): 67–71 (in Russian)]
6. Cobo-Ibáñez T., López-Longo F.-J., Joven B. et al. Long-term pulmonary outcomes and mortality in idiopathic inflammatory myopathies associated with interstitial lung disease. *Clin. Rheumatol.* 2019; 38(3): 803–15. DOI: 10.1007/s10067-018-4353-2
7. Визель А.А. Дыхательная и сердечная недостаточность: диагностические возможности клинической физиологии дыхания (клиническая лекция). *Consilium medicum.* 2011; 13(1): 85–8. [Wiesel A.A. Respiratory and heart failure: diagnostic capabilities of clinical respiratory physiology (clinical lecture). *Consilium medicum.* 2011; 13(1): 85–8 (in Russian)]
8. Кароли Н.А., Цыбулина А.В., Ребров А.П. Сравнительная оценка субъективных ощущений одышки у больных с различными заболеваниями. *Клиническая медицина.* 2013; 91(12): 40–5. [Karoli N.A., Tsybulina A.V., Rebrov A.P. Comparative assessment of subjective sensations of dyspnea in patients with various diseases. *Clinical Medicine.* 2013; 91(12): 40–5. (in Russian)]
9. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27(150): 180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018
10. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2020; 41(3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
11. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017; 136(6): e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509
12. Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Синдром уплотнения легочной ткани при оценке компьютерно-томографических изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз. *Пульмонология.* 2018; 28(6): 715–21. [Karnaushkina M.A., Averiyanov A.V., Lesnyak V.N. Lung tissue attenuation pattern in the chest computer tomography: pathogenesis, clinical role, and differential diagnosis. *Pulmonologiya.* 2018; 28(6): 715–21. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-715-721
13. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев В.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018; 58(56): 8–154. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian heart failure society, Russian society of cardiology. Russian scientific medical society of internal medicine guidelines for heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). *Diagnosis, prevention and treatment.* *Cardiology.* 2018; 58(56): 8–158. (in Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2475
14. Melo S.M.A., Melo V.A., Melo E.V. et al. Accelerated lung aging in patients with morbid obesity. *J. Bras. Pneumol.* 2010; 36(6): 746–52
15. Шамшева Д.С., Голубева А.А. Дыхательные расстройства у пациентов с ожирением. *Доктор.Ру.* 2013; 8(86): 57–61. [Shamsheva D.S., Golubeva A.A. Respiratory disorders in patients with obesity. *Doctor.Ru.* 2013; 8(86): 57–61. (in Russian)]
16. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart. Fail.* 2016; 18(8): 891–975. DOI: 10.1002/ehfj.592
17. Fukuda C.Y., Soares M.R., Pereira C.A.C. A score without diffusion capacity of the lung for carbon monoxide for estimating survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99 (25): e20739. DOI: 10.1097/MD.00000000000020739
18. Singh I., Ma K.C., Berlin D.A. Pathophysiology of Pulmonary Hypertension in Chronic Parenchymal Lung Disease. *Am. J. Med.* 2016; 129(4): 366–71. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.026
19. Lee J., Song J.Uk. The Clinical Efficacy of Pulmonary Hypertension-Specific Agents in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35(8): e48. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e48 

Поступила / Received: 24.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 28.06.2021



Клинико-рентгенологические проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких

А.П. Саргсян, Н.Н. Макарьянц, Л.Н. Лепеха, Л.Н. Черноусова

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить клинико-рентгенологические особенности микобактериоза, вызванного медленно растущими формами нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и туберкулезом.

Дизайн: проспективное и ретроспективное.

Материалы и методы. Всего было исследовано 166 пациентов с хроническими заболеваниями легких: бронхитом, обструктивной болезнью легких, бронхоэктатической болезнью и туберкулезом. У 79 человек основное заболевание сочеталось с нетуберкулезным микобактериозом (НТМ), в группу сравнения вошли 87 пациентов без НТМ. В исследовании приняли участие только пациенты с медленно растущими формами НТМБ.

Результаты. Анализируя клиническую картину, мы выяснили, что микобактериальная инфекция при сочетании с хроническими заболеваниями легких не приводила к существенному утяжелению клинических симптомов болезни, кроме ТБ. Во всех исследуемых группах регистрировали идентичные рентгенологические симптомы: фиброзные, очагово-инфильтративные, полостные изменения и бронхоэктазы. Однако наиболее часто их выявляли у пациентов с НТМ.

Заключение. НТМ, вызванный медленно растущими формами НТМБ, выявляется при длительном течении хронических неспецифических заболеваний легких без утяжеления клинических симптомов болезни. Присоединение микобактериальной инфекции к туберкулезному процессу, напротив, увеличивает выраженность клинических симптомов без удлинения сроков заболевания. Отмечается избыточное развитие фиброза, что иллюстрирует КТ, и снижение основных функциональных параметров.

Ключевые слова: нетуберкулезный микобактериоз, хронические неспецифические заболевания легких, туберкулез.

Вклад авторов: Саргсян А.П. — разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных, участие в клиническом обследовании больных, организация и обеспечение основных этапов параклинических обследований, обработка и статистический анализ полученных результатов, написание текста рукописи; Макарьянц Н.Н. — разработка концепции, дизайна, участие в анализе и интерпретации данных; проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации; Лепеха Л.Н., Черноусова Л.Н. — участие в разработке концепции, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Саргсян А.П., Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Черноусова Л.Н. Клинико-рентгенологические проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких. Доктор.Ру. 20(7): 66–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-66-72



Clinical and X-ray Manifestations of Mycobacteriosis in Patients with Chronic Lung Disease

A.P. Sargsyan, N.N. Makaryants, L.N. Lepekhina, L.N. Chernousova

¹ Central Scientific and Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, Russian Federation 107564

ABSTRACT

Study Objective: To identify clinical and X-ray features of mycobacteriosis caused by slow-growing forms of nontuberculous mycobacteria (NTMB), in patients with chronic non-specific lung diseases and TB.

Study Design: prospective and retrospective study.

Materials and Methods. We examined 166 patients with chronic lung diseases: bronchitis, obstructive respiratory diseases, bronchiectatic disease, and TB. 79 patients had a primary disease and nontuberculous mycobacteriosis (NTM); controls were 87 patients without NTM. The study included only patients with slow-growing forms of NTMB.

Study Results. Analysis of the clinical presentations demonstrated that, when associated with chronic lung diseases, a mycobacterial infection did not cause severe aggravation of clinical symptoms of the disease, except for TB. All study groups showed identical X-ray symptoms: fibrous, focal infiltrative, cavity changes, and bronchiectasia. Still, most often they were recorded in patients with NTM.

Саргсян Анна Петровна (**автор для переписки**) — аспирант отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4673-1481. <https://orcid.org/0000-0001-5700-1045>. E-mail: a.sargsyan1993@mail.ru

Макарьянц Наталья Николаевна — д. м. н., руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6455-6060. <https://orcid.org/0000-0002-6390-8759>. E-mail: roman4000@yandex.ru

Лепеха Лариса Николаевна — д. б. н., профессор ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6228-8382. <https://orcid.org/0000-0002-6894-2411>. E-mail: lep3@yandex.ru

Черноусова Лариса Николаевна — д. б. н., профессор ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2267-8867. E-mail: lchernousova@mail.ru

Conclusion. NTM caused by slow-growing forms of NTMB is diagnosed in long-lasting chronic non-specific lung diseases without aggravated clinical symptoms of the disease. When associated with the tuberculous process, a mycobacterial infection makes clinical symptoms more pronounced, but the duration of the disease remains the same. Excessive fibrosis is noted on CT scans, and main functional parameters get worse.
Keywords: nontuberculous mycobacteriosis, chronic non-specific lung disease, TB.

Contributions: Sargsyan, A.P. — study concept and design, data analysis and interpretation, participation in clinical examination of patients, organisation and assistance in main stages of paraclinical examinations, results processing and statistical analysis, text of the article; Makaryants, N.N. — study concept and design, participation in concept development, review of critically important intellectual material, final approval of the manuscript for publication; Lepekha, L.N. and Chernousova, L.N. — participation in study concept, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Sargsyan A.P., Makaryants N.N., Lepekha L.N., Chernousova L.N. Clinical and X-ray Manifestations of Mycobacteriosis in Patients with Chronic Lung Disease. Doctor.Ru. 2021; 20(7): 66–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-66-72

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом увеличивается число выявленных случаев нетуберкулезного микобактериоза (НТМ) легких. В настоящее время известно более 50 видов нетуберкулезных микобактерий (НТМБ), способных вызывать заболевания у человека [1]. По данным многих исследователей, НТМБ с высокой частотой проявляется у пациентов с ХОБЛ, бронхоэктазами, муковисцидозом и другими хроническими заболеваниями [2]. Так, например, в Южном Китае НТМ чаще болеют женщины и пациенты с бронхоэктазами [3]. В Германии НТМБ встречались чаще у лиц пожилого возраста и больных ХОБЛ [4]. Большинство специалистов связывают это со снижением местного иммунитета [2, 5]. Длительный прием ГКС также считается фактором риска для пациентов с ХОБЛ, и некоторые ученые выявили связь между использованием ингаляционных кортикостероидов и возникновением легочной НТМ [6, 7, 8]. Вместе с тем, в последнее время появились сообщения о сочетании туберкулеза (ТБ) с НТМ легких [9]. Есть также единичные данные о морфологических особенностях НТМ легких [10, 11]. Основной трудностью в диагностике НТМ является отсутствие характерного симптомокомплекса болезни. Клинические симптомы НТМ крайне разнообразны и неспецифичны и имеют сходство с другими хроническими заболеваниями легких, а порой маскируются под сосуществующие заболевания [12].

Цель исследования: определить клинко-рентгенологические особенности НТМ, вызванного медленно растущими формами НТМБ, у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (хроническим бронхитом (ХБ), бронхоэктатической болезнью (БЭБ), ХОБЛ) и ТБ.

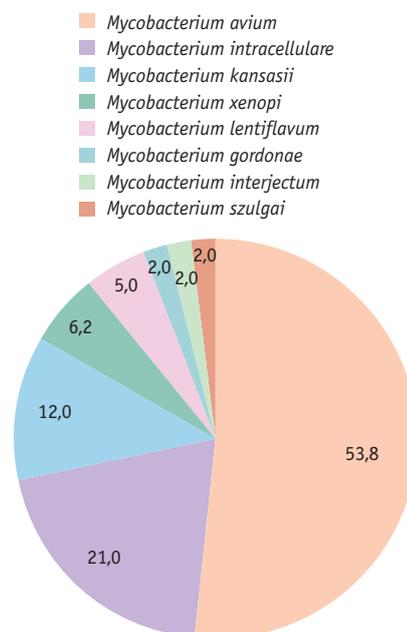
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное и ретроспективное исследование проводили в период с 2014 по 2020 годы. Всего было исследовано 166 пациентов с хроническими заболеваниями легких: ХБ, ХОБЛ, БЭБ и ТБ. У каждого пациента тщательно собирали анамнез, всем пациентам проводили осмотр, физикальное обследование, исследование клинического анализа крови; определяли показатели ФВД; выполняли КТ органов грудной клетки. Клиническую картину оценивали с помощью интегральной цифровой индексации (кумулятивного индекса) выраженности одышки, кашля, аускультативной картины в легких, оцененной в баллах. При оценке интоксикационного синдрома, также с помощью кумулятивного индекса, анализировали 3 показателя: слабость, утомляемость и повышение температуры тела (значения в баллах). В исследование вошли только пациенты с медленно растущими формами НТМБ. Диагноз НТМ верифицирован микробиологически и молекулярно-генетически, вид возбудителя определен.

Анализ считали положительным при обнаружении НТМБ в мокроте не менее двух раз и однократно при обнаружении их в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), биоптате/операционном материале легочной ткани. Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Statistica 10.

У 79 человек, среди которых было 57 (72,2%) женщин и 22 (27,8%) мужчины, основное заболевание сочеталось с НТМ; средний возраст пациентов — 56,3 ± 2,6 года. Большую часть медленно растущих НТМБ составляли *Mycobacterium avium* (53,8%); второе место занимали *Mycobacterium intracellulare* (21%), *Mycobacterium kansasii* были обнаружены у 12% больных, *Mycobacterium xenopi* — у 6,2%, *Mycobacterium lentiflavum* — у 5%, *Mycobacterium gordonae* — у 2%, *Mycobacterium interjectum* — у 2%, *Mycobacterium szulgai* — у 2% (рис. 1). Группу сравнения составили 87 пациентов с аналогичными хроническими заболеваниями легких без НТМ: 38 (43,7%) женщин и 49 (56,3%) мужчин; средний возраст пациентов — 52,4 ± 3 года.

Рис. 1. Структура встречаемости нетуберкулезных микобактерий у пациентов ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» с хроническими заболеваниями легких
 Fig. 1. Incidence structure of nontuberculous mycobacteria in patients of the Central Scientific and Research Institute of Tuberculosis with chronic lung diseases



РЕЗУЛЬТАТЫ

I. Хронический необструктивный бронхит

С ХБ были обследованы 60 человек, 29 из которых имели сочетание ХБ с НТМ (первая группа) и 31 пациент был без НТМ (вторая группа). Первую группу составили пациенты в возрасте $52,9 \pm 2,2$ года, женщин было существенно больше — 24 (82,8%), мужчин — 5 (17,2%). Во второй группе наблюдали сходную демографическую картину: средний возраст пациентов составил $58,1 \pm 2,8$ года, женщин было 21 (67,7%), мужчин — 10 (32,3%). Длительность ХБ у больных первой группы была больше (106 месяцев ± 21 месяц) по сравнению с группой контроля, в которой этот период составил $86,8$ месяцев ± 15 месяцев. Длительность НТМ была в среднем 19 ± 6 месяцев. В 55% случаев были идентифицированы *M. avium*, в 20% случаев — *M. intracellulare*, у 10% пациентов — *M. kansasii*, у 6,8% — *M. xenopi*, у 3,4% — *M. szulgai*. Клиническая картина была более выражена у пациентов без НТМ, у кото-

рых в 77,4% случаев в мокроте и/или материале БАЛ выявлялась неспецифическая микробная флора (*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus viridans/intermedius*, *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативный стафилококк), что и приводило к яркой клинической симптоматике. Интоксикационный синдром встречался одинаково часто у пациентов обеих групп. При этом мы не обнаружили статистически значимых отличий между показателями клинического анализа крови в обеих группах, за исключением уровня СОЭ, который был выше у больных с ХБ без НТМ (табл. 1). Выраженность нарушений со стороны функции дыхания, напротив, была больше у лиц с ХБ и НТМ (табл. 2).

Изучая КТ пациентов обеих групп, мы обнаружили очаговые тени, инфильтрацию и фиброз легочной ткани, бронхоэктазы. Данные рентгенологические симптомы чаще регистрировались у пациентов с ХБ и НТМ, а полостные изменения были только у основной группы (табл. 3).

Таблица 1 / Table 1

Клинико-лабораторные показатели пациентов с хроническим бронхитом и нетуберкулезным микобактериозом и в группе сравнения

Clinical and laboratory characteristics of patients with chronic bronchitis and nontuberculous mycobacteriosis, and of controls

Хронический бронхит / Chronic bronchitis	Кумулятивный индекс, баллы (клиническая картина) / Cumulative index, points (clinical presentation)	Кумулятивный индекс, баллы (интоксикационный синдром) / Cumulative index, points (toxic syndrome)	СОЭ (W), мм/ч / ESD (W), mm/h
Первая группа / Group 1 (n = 29)	$1 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$	$22,3 \pm 3,3$
Вторая группа / Group 2 (n = 31)	$1,7 \pm 0,1^*$	$0,7 \pm 0,1$	$38,3 \pm 7,6^*$

* Отличия от группы сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences vs controls ($p < 0.05$).

Таблица 2 / Table 2

Функциональные показатели у пациентов с хроническим бронхитом и нетуберкулезным микобактериозом и у пациентов группы сравнения

Functional characteristics of patients with chronic bronchitis and nontuberculous mycobacteriosis, and of controls

Хронический бронхит / Chronic bronchitis	ОФВ ₁ / FEV ₁	ЖЕЛ / Lung capacity	MEF 75	MEF 50	MEF 25
Первая группа / Group 1 (n = 29)	$85 \pm 3,2^*$	$100 \pm 3,2$	$59,2 \pm 4,6^*$	$54,9 \pm 3,1^*$	$67 \pm 4,7$
Вторая группа / Group 2 (n = 31)	$95,5 \pm 3$	$102 \pm 2,9$	$78,1 \pm 7,2$	$77,5 \pm 4,7$	$75,8 \pm 4,5$

Примечание. MEF 75, 50, 25 — максимальная объемная скорость на уровне мелких, средних и крупных бронхов.

* Отличия от группы сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. MEF 75, 50, 25 — maximum flow rate in large, medium-sized, and small bronchi.

* Statistically significant differences vs controls ($p < 0.05$).

Таблица 3 / Table 3

Частота встречаемости рентгенологических симптомов, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки

Prevalence of X-ray symptoms, according to chest CT scan

Рентгенологические симптомы / X-ray symptoms	Единичные очаги / Isolated foci	Бронхоэктазы / Bronchiectasia	Инфильтрация легочной ткани / Lung tissue infiltration	Фиброзные изменения / Fibrous changes	Полостные изменения / Cavity changes
Первая группа / Group 1 (n = 29)	82,7%	82,7%*	34,5%*	37,9%	13,8%*
Вторая группа / Group 2 (n = 31)	17,2%	55,1%	6,9%	27,6%	—

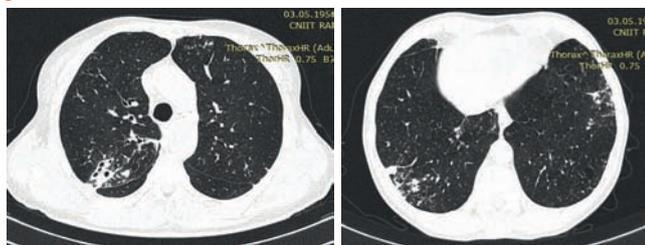
* Отличия от группы сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences vs controls ($p < 0.05$).

Ниже представлены сканы КТ пациентки с ХБ в сочетании с НТМ, где визуализируются полисегментарно с обеих сторон бронхо- и бронхиолоэктазы с утолщенными стенками и перибронхиальным фиброзом, просветы частично с содержимым, рассеянные пери- и внутрибронхиальные очаги разных размеров на фоне фиброзной деформации соединительной ткани интерстиция (рис. 2).

Таким образом, у больных с НТМ рентгенологические изменения и функциональные нарушения были более выражены, чем клиничко-лабораторные данные, которые были более показательны у лиц без НТМ. Данный факт мы связываем с более патогенной неспецифической микробной флорой у этих пациентов.

Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки с хроническим бронхитом и нетуберкулезным микобактериозом. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов
 Fig. 2. Chest CT scan of a patient with chronic bronchitis and nontuberculous mycobacteriosis. All photos in the paper courtesy of the authors



II. Хроническая обструктивная болезнь легких

Мы обследовали 43 пациента с ХОБЛ, у 20 из которых эта болезнь сочеталась с НТМ (третья группа), а у 23 выступала как самостоятельное заболевание (четвертая группа). Средний возраст пациентов обеих групп был примерно одинаковым: $61,7 \pm 2,2$ года в третьей группе и $59,3 \pm 2,7$ года в четвертой. Среди пациентов с ХОБЛ и НТМ было больше женщин — 12 (60%), а в группе без НТМ преобладали мужчины — 17 (74%). Длительность ХОБЛ у пациентов с НТМ была в 3 раза больше и составила в среднем 165 ± 29 месяцев (13 лет). При этом НТМ длился около 20 ± 5 месяцев. У больных ХОБЛ без НТМ заболевание в среднем продолжалось около 4 лет (49 ± 11 месяцев). В 55% случаев были идентифицированы *M. avium*, в единичных случаях — *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. lentiflavum*, *M. goodii*. Анализируя клиническую картину пациентов обеих групп, мы не отметили статистически значимых отличий, однако в третьей группе был более выражен интоксикационный синдром. В клиническом анализе крови уровень CO_2 был статистически значимо выше у больных ХОБЛ с НТМ (табл. 4). Показатели ФВД существенно не отличались между группами.

При изучении рентгенологической картины было установлено, что бронхоэктазы, очаговые и инфильтративные изменения чаще встречаются у пациентов с НТМ; полостные изменения визуализировались только у лиц с ХОБЛ и НТМ и не наблюдались ни у одного больного с изолированной ХОБЛ (табл. 5).

Ниже представлены сканы КТ пациентки с ХОБЛ в сочетании с НТМ, где визуализируется парасептальная и центрилобулярная эмфизема, стенки сегментарных и субсегментарных бронхов уплотнены; в сегментах S8, S9 и S10 доли

Таблица 4 / Table 4

Клиничко-лабораторные показатели пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ассоциированной с нетуберкулезным микобактериозом, и в группе сравнения

Prevalence of X-ray symptoms in patients with chronic obstructive respiratory disease and nontuberculous mycobacteriosis, and of controls, according to chest CT scan

Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive respiratory disease	Кумулятивный индекс, баллы (клиническая картина) / Cumulative index, points (clinical presentation)	Кумулятивный индекс, баллы (интоксикационный синдром) / Cumulative index, points (toxic syndrome)	CO_2 (W), мм/ч / ESD (W), мм/ч
Третья группа / Group 3 (n = 20)	$2,5 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2^*$	$47,6 \pm 8^*$
Четвертая группа / Group 4 (n = 23)	$2,8 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1$	$28,9 \pm 4,8$

* Отличия от группы сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences vs controls ($p < 0.05$).

Таблица 5 / Table 5

Частота встречаемости рентгенологических симптомов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и нетуберкулезным микобактериозом и у пациентов группы сравнения, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки

CT scan of a patient with chronic obstructive respiratory disease and nontuberculous mycobacteriosis

Рентгенологические симптомы / X-ray symptoms	Единичные очаги / Isolated foci	Бронхоэктазы / Bronchiectasia	Инфильтрация легочной ткани / Lung tissue infiltration	Фиброзные изменения / Fibrous changes	Полостные изменения / Cavity changes
Третья группа / Group 3 (n = 20)	60%	65%	60%*	55%	35%*
Четвертая группа / Group 4 (n = 23)	40%	45%	20%	50%	—

* Отличия от группы сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences vs controls ($p < 0.05$).

правого легкого просветы частично заполнены содержимым, вокруг определяются участки перибронхиальной инфильтрации и очаговой диссеминации (рис. 3).

Таким образом, НТМ у больных ХОБЛ не приводило к значимому ухудшению респираторной клинической симптоматики и вентиляционной функции легких, однако были отмечены более выраженная рентгенологическая симптоматика и частое развитие интоксикационного синдрома у этих пациентов, которое сопровождалось увеличенной СОЭ. Обращала на себя внимание и большая длительность заболевания.

III. Бронхоэктатическая болезнь

Мы обследовали 34 пациента с БЭБ, у 16 из которых выявлен сопутствующий НТМ, они вошли в пятую группу. В шестой группе было 18 человек без сопутствующего НТМ. Средний возраст больных БЭБ с НТМ составил $59,5 \pm 2,3$ года, в группе было 14 (87,5%) женщин и 2-е (12,5%) мужчин. Средний возраст пациентов без НТМ составил $51,8 \pm 3,8$ года; в группе было 14 (77,8%) мужчин и 4 (22,2%) женщины. Длительность БЭБ у больных с НТМ составила 204 месяца ± 29 месяцев (17 лет). На фоне этого НТМ как диагностированное заболевание длился 31 месяца ± 7 месяцев (2,5 года). У пациентов с БЭБ без НТМ длительность основной патологии была в 6 раз меньше и составила 40 ± 11 месяцев (3 года). В 56% случаев были идентифицированы *M. avium* и в 43% — *M. intracellulare*, в единичных случаях — *M. kansasii*, *M. lentiflavum*. При анализе клинической картины и интоксикационного синдрома у пациентов пятой и шестой групп мы не обнаружили ста-

статически значимых различий. Клинический анализ крови и функциональные показатели также не отличались. КТ у больных НТМ мало отличалась от КТ у больных с изолированной БЭБ. Однако очаговые и полостные изменения чаще визуализировались у пациентов в группе с НТМ (табл. 6).

На рисунке 4 представлены сканы КТ пациента с БЭБ в сочетании с НТМ, где визуализируются полисегментарно распространенные бронхо- и бронхиолоэктазы с утолщенными стенками и перибронхиальным фиброзом, а также рассеянные полиморфные очаги.

Таким образом, мы обнаружили, что микобактериальная инфекция у пациентов с БЭБ существенно увеличивала длительность заболевания, но не приводила к утяжелению течения болезни.

IV. Туберкулез органов дыхания

В исследование вошли пациенты с ограниченными формами ТБ (с очаговой формой и с туберкулемой). Было обследовано 29 человек, 14 из которых имели сочетание данной патологии с НТМ (седьмая группа), у 15 пациентов заболевание протекало без НТМ (восьмая группа). В группу с НТМ вошли лица в возрасте $51,2 \pm 3,9$ года; соотношение мужчин и женщин было одинаковым. В группе без НТМ средний возраст составил $40,5 \pm 2,8$ года; существенного отличия по половому признаку также не отмечено. Средняя длительность ТБ и НТМ составила $13,4 \pm 4,5$ месяца, в группе сравнения — $14,8 \pm 6,6$ месяца. В 28% случаев были идентифицированы *M. kansasii*, в 21% — *M. avium* и в 14% — *M. xenopi*. Клиническая картина была более выражена у пациентов

Рис. 3. Компьютерная томограмма пациентки с хронической обструктивной болезнью легких и нетуберкулезным микобактериозом
Fig. 3. Clinical and laboratory characteristics of patients with chronic obstructive respiratory disease associated with nontuberculous mycobacteriosis, and of controls

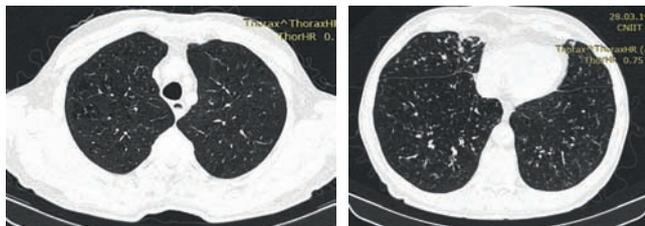


Рис. 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента с бронхоэктатической болезнью и нетуберкулезным микобактериозом
Fig. 4. Chest CT scan of a patient with bronchiectatic disease and nontuberculous mycobacteriosis

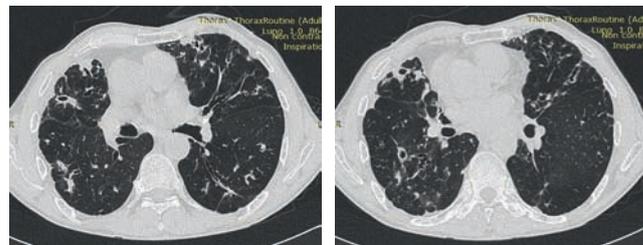


Таблица 6 / Table 6

Частота встречаемости рентгенологических симптомов у пациентов с бронхоэктатической болезнью и нетуберкулезным микобактериозом и в группе сравнения, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки

Prevalence of X-ray symptoms in patients with bronchiectatic disease and nontuberculous mycobacteriosis, and of controls, according to chest CT scan

Рентгенологические симптомы / X-ray symptoms	Единичные очаги / Isolated foci	Бронхоэктазы / Bronchiectasia	Инфильтрация легочной ткани / Lung tissue infiltration	Фиброзные изменения / Fibrous changes	Полостные изменения / Cavity changes
Пятая группа / Group 5 (n = 16)	81,2%*	100%	62,5%	37,5%	43,7%*
Шестая группа / Group 6 (n = 18)	31,2%	100%	56,2%	31,2%	6,2%

* Отличия от группы сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

* Statistically significant differences vs controls ($p < 0.05$).

с НТМ. Интоксикационный синдром встречался значительно чаще у лиц с НТМ. При этом мы не обнаружили статистически значимых различий между показателями клинического анализа крови в обеих группах (табл. 7). Нарушения со стороны функции дыхания были выявлены только у лиц с сочетанием ТБ и НТМ (табл. 8).

Изучая КТ пациентов обеих групп, мы обнаружили, что полостные, инфильтративные и фиброзные изменения легочной ткани были в основном у пациентов седьмой группы, а бронхоэктазы встречались только в этой группе (табл. 9).

Таким образом, сочетание ТБ и НТМ ухудшало клиническую картину заболевания за счет усиления респираторных симптомов, что проявлялось также более выраженными

изменения со стороны функциональных показателей (ОФВ₁, МСВ 25–75), это согласовывалось с данными КТ органов грудной клетки.

При анализе архива КТ органов грудной клетки у пациентов всех исследуемых групп с НТМ мы попытались выявить особенности рентгенологической картины в зависимости от вида НТМБ и обнаружили, что у всех больных регистрировались идентичные рентгенологические симптомы: фиброзные (35%), очагово-инфильтративные (75%), полостные изменения (25%) и бронхоэктазы (67%). Данные изменения локализовались в основном перибронхиально, перибронхиолярно, периваскулярно и имели различную степень выраженности. При НТМ, вызванном *M. avium*, изменения

Таблица 7 / Table 7

Клинико-лабораторные показатели пациентов с туберкулезом и нетуберкулезным микобактериозом и в группе сравнения

Clinical and laboratory characteristics of patients with TB and nontuberculous mycobacteriosis, and of controls

Туберкулез / TB	Кумулятивный индекс, баллы (клиническая картина) / Cumulative index, points (clinical presentation)	Кумулятивный индекс, баллы (интоксикационный синдром) / Cumulative index, points (toxic syndrome)	СО ₂ (W), мм/ч / ESD (W), mm/h
Седьмая группа / Group 7 (n = 14)	1,4 ± 0,3*	0,3 ± 0,2*	16,1 ± 3,6
Восьмая группа / Group 8 (n = 15)	0,3 ± 0,1	0,1	11,2 ± 2,8

* Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

* Statistically significant differences vs controls (p < 0.05).

Таблица 8 / Table 8

Функциональные показатели у пациентов с туберкулезом и нетуберкулезным микобактериозом и в группе сравнения

Functional characteristics of patients with TB and nontuberculous mycobacteriosis, and of controls

Туберкулез / TB	ОФВ ₁ / FEV ₁	ЖЕЛ / Lung capacity	MEF 75	MEF 50	MEF 25
7 группа / Group 7 (n = 14)	83 ± 6,8*	96,5 ± 6,2	57,6 ± 6,7*	54,6 ± 7*	66,4 ± 8,3*
8 группа / Group 8 (n = 15)	104 ± 3,9	104 ± 3,7	96,6 ± 7,9	92,6 ± 6,4	94,2 ± 6,4

Примечание: MEF (МОС) 75, 50, 25 — максимальная объемная скорость на уровне мелких, средних и крупных бронхов.

* Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

Note. MEF (MOC) 75, 50, 25 — maximum flow rate in large, medium-sized, and small bronchi.

* Statistically significant differences vs controls (p < 0.05).

Таблица 9 / Table 9

Частота встречаемости рентгенологических симптомов у пациентов с туберкулезом и нетуберкулезным микобактериозом и в группе сравнения, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки

Prevalence of X-ray symptoms in patients with TB and nontuberculous mycobacteriosis, and of controls, according to chest CT scan

Рентгенологические симптомы / X-ray symptoms	Туберкулема / Tuberculoma	Единичные очаги / Isolated foci	Бронхоэктазы / Bronchiectasia	Инфильтрация легочной ткани / Lung tissue infiltration	Фиброзные изменения / Fibrous changes	Полостные изменения / Cavity changes
Седьмая группа / Group 7 (n = 14)	85,7%	64%	21,4%*	28%	64%*	28%
Восьмая группа / Group 8 (n = 15)	86,6%	66,6%	–	6,6%	26,6%	6,6%

* Отличия от группы сравнения статистически значимы (p < 0,05).

* Statistically significant differences vs controls (p < 0.05).

в основном регистрировались в средних отделах легких и в задних сегментах верхних долей. При НТМ, вызванном *M. intracelulary* и *M. kansasii*, изменения возникали преимущественно в средних и нижних отделах правого легкого. Полостные образования визуализировались у 20% больных, характеризовались слабовыраженным или отсутствующим фиброзным компонентом, выявлялись в основном в верхних долях легких. Такие изменения чаще наблюдались при НТМ, вызванном *M. avium*, *M. kansasii* и *M. intracelulare*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя клиническую картину и характер течения хронических неспецифических заболеваний легких (ХБ, БЭБ, ХОБЛ) в сочетании с НТМ, мы выяснили, что НТМ, вызванный медленно растущими НТМБ, выявляется при длительном

течении основного заболевания, но не приводит к существенному утяжелению клинических симптомов болезни. Присоединение микобактериальной инфекции к специфическому процессу увеличивает выраженность клинической респираторной симптоматики (кашля, одышки), но не увеличивает длительность заболевания. Данный феномен мы склонны объяснять избыточным развитием фиброза при сочетании заболеваний, что иллюстрирует КТ органов грудной клетки, и снижением основных функциональных параметров (ОФВ₁, МСВ25–75). Обобщая полученные результаты, нам представляется целесообразным заключение, что НТМ, вызванный медленно растущими НТМБ, следует рассматривать как коморбидную патологию у пациентов с хроническими заболеваниями легких, требующую комплексного подхода к диагностике и лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Литвинов В.И. Нетуберкулезные микобактерии, микобактериозы. Вестник «ЦНИИТ». 2018; 2: 5–20. [Litvinov V.I. Nontuberculous mycobacteria, mycobacteriosis. Bulletin of the TSNIT. 2018; 2: 5–20. (in Russian)]. DOI: 10.7868/S2587667818020012
2. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. и др. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование). Пульмонология. 2016; 26(3): 303–8. [Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N. et al. Nontuberculous mycobacteria in patients with respiratory diseases (a clinical study). Pulmonologiya. 2016; 26(3): 303–8. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-303-308
3. Tan Y., Su B., Shu W. Epidemiology of pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria in Southern China, 2013–2016. BMC Pulm. Med. 2018; 18(1): 168. DOI: 10.1186/s12890-018-0728-z
4. Ringshausen F.C., Wagner D., de Roux A. et al. Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009–2014. Emerg. Infect. Dis. 2016; 22(6): 1102–5. DOI: 10.3201/eid2206.151642
5. Eikani M.S., Nugent M., Poursina A. et al. Clinical course and significance of nontuberculous mycobacteria and its subtypes in cystic fibrosis. BMC Infect. Dis. 2018; 18(1): 311. DOI: 10.1186/s12879-018-3200-z
6. Andréjak C., Nielsen R., Thomsen V. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. Thorax. 2013; 68(3): 256–62. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201772
7. Sun Y.X., Shao C., Li S. et al. The clinical analysis of chronic obstructive pulmonary disease patients complicated with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2019; 42(11): 826–31. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.11.008
8. Liu V.X., Winthrop K.L., Lu Y. et al. Association between Inhaled Corticosteroid Use and Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. Ann. Am. Thorac. Soc. 2018; 15(10): 1169–76. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201804-2450C
9. Амансахатов Р.Б. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза с нетуберкулезными микобактериозами, экзогенным аллергическим альвеолитом и саркоидозом органов дыхания: Дис. ... докт. мед. наук. М.; 2020. 237 с. [Amansakhatov R.B. Differential diagnosis of disseminated tuberculosis with non-tuberculosis mycobacteriosis, exogenous allergic alveolitis and sarcoidosis of the respiratory system: Dis. ... doctor of medical sciences. M.; 2020. 237 p. (in Russian)]
10. Михайловский А.М., Чуркин С.А., Пашкова Н.А. и др. Частота выявления и особенности морфологии нетуберкулезного микобактериоза у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции (по данным Оренбургской области). Туберкулез и болезни легких. 2016; 94(12): 57–61. [Mikhaylovskiy A.M., Churkin S.A., Pashkova N.A. et al. Frequency of detection and specific morphology of non-tuberculous mycobacteriosis in those at the advanced stage of HIV (as per data from Orenburg region). Tuberculosis and Lung Diseases. 2016; 94(12): 57–61. (in Russian)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-12-57-61
11. Лепеха Л.Н., Красникова Е.В., Макарьянц Н.Н. и др. Тканевые и клеточные реакции легких, вызванные различными штаммами медленно растущих нетуберкулезных микобактерий. Вестник «ЦНИИТ». 2020; 4: 27–34. [Lepexha L.N., Krasnikova E.V., Makaryants N.N. et al. Tissue and cellular reactions in the lungs caused by different strains of slowly growing nontuberculous mycobacteria. Bulletin of the TSNIT. 2020; 4: 27–34. (in Russian)]. DOI: 10.7868/S2587667820040032
12. Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Эргешов А.Э. и др. Микобактериозы в практике врача-пульмонолога: состояние проблемы. Практическая пульмонология 2016; 3: 37–43. [Shmelev E.I., Kovalevskaya M.N., Ergeshov A.E. et al. Pulmonary mycobacterioses: the state of problem. Practical Pulmonology 2016; 3: 37–43. (in Russian)] 

Поступила / Received: 16.02.2021

Принята к публикации / Accepted: 25.06.2021

Внебольничная пневмония с исходом в абсцесс средней доли легкого на фоне хронической обструктивной болезни легких. Клинический случай

О.П. Башмакова, Л.Н. Шилова, Е.Г. Черкесова, С.С. Хортиева

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Волгоград

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: продемонстрировать сложности диагностики состояния пациента и терапии при осложненной внебольничной пневмонии на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Основные положения. Внебольничная пневмония является одним из самых распространенных заболеваний. Особое внимание заслуживают пациенты, имеющие отягощенный коморбидный фон, так как у них больше факторов риска для неблагоприятного прогноза. В данной статье приведен случай осложненного течения внебольничной пневмонии на фоне ХОБЛ. Несмотря на выбор адекватной терапии, ввиду дополнительных отягощающих факторов у пациента развился острый абсцесс легкого, требующий хирургического вмешательства.

Заключение. Своевременная диагностика и адекватная терапия в ранние сроки позволяют объективно улучшить состояние больного и его качество жизни, предотвратить развитие тяжелых осложнений.

Ключевые слова: пневмония, абсцесс, антибактериальные препараты, хроническая обструктивная болезнь легких.

Вклад авторов: Башмакова О.П. — обследование и лечение пациента, сбор клинического материала, написание статьи; Шилова Л.Н. — окончательное оформление статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи в печать; Черкесова Е.Г. — интерпретация клинических и лабораторных данных, анализ литературных источников, оформление и написание статьи; Хортиева С.С. — проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Башмакова О.П., Шилова Л.Н., Черкесова Е.Г., Хортиева С.С. Внебольничная пневмония с исходом в абсцесс средней доли легкого на фоне хронической обструктивной болезни легких. Клинический случай. Доктор.Ру. 2021; 20(7): 73–76. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-73-76

Community-Acquired Pneumonia and Middle Lobe Abscess Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Case Study

O.P. Bashmakova, L.N. Shilova, E.G. Cherkesova, S.S. Khortieva

Volgograd State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, Russian Federation 400131

ABSTRACT

Objective of the Paper: To demonstrate the issues with diagnosis and therapy in complicated community-acquired pneumonia associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Key Points. Community-acquired pneumonia is one of the most common diseases. Of special interest are patients with comorbidities, since they have more risk factors of poor prognosis. This article describes a clinical case of complicated community-acquired pneumonia associated with COPD. Despite an adequate therapy, the patient developed an acute middle lobe abscess requiring surgery, as the patient had confounding factors.

Conclusion. Timely diagnosis and an early adequate therapy allow improving the condition and quality of life of the patient and preventing severe complications.

Keywords: pneumonia, abscess, antibacterials, chronic obstructive pulmonary disease.

Contributions: Bashmakova, O.P. — patient examination and management, clinical material collection, text of the article; Shilova, L.N. — approved final article version, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Cherkesova, E.G. — interpretation of clinical and laboratory data, literature review, approved and text of the article; Khortieva, S.S. — review of critically important material, review of thematic publications.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Bashmakova O.P., Shilova L.N., Cherkesova E.G., Khortieva S.S. Community-Acquired Pneumonia and Middle Lobe Abscess Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Case Study. Doctor.Ru. 2021; 20(7): 73–76. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-73-76

Башмакова Ольга Павловна (**автор для переписки**) — аспирант ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7232-0450. E-mail: this_is_olga@mail.ru

Шилова Людмила Николаевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии, военно-полевой терапии. ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4950-2391. E-mail: ludshilova@mail.ru (Окончание на с. 74.)



ВВЕДЕНИЕ

Пневмония — нозологическая единица, характеризующаяся острым инфекционным процессом, провоцирующим появление очаговых поражений в легких и развитие внутриальвеолярной экссудации¹. Если болезнь возникла вне стационара, то первые 48 часов она считается внебольничной пневмонией [1]. Особенно часто она наблюдается как осложнение при ХОБЛ, которое может спровоцировать целый ряд тяжелых исходов и поставить под угрозу жизни пациентов [2]. Острый абсцесс легкого возникает при деструктивном процессе в паренхиме легкого с проявлением в виде гнойно-некротического очага, представленного ограниченной полостью. При несвоевременной диагностике, недооценке тяжести состояния или неадекватном лечении он может привести к летальному исходу [3]. В статье представлен клинический случай внебольничной пневмонии, осложненной абсцессом легкого. Несмотря на лечение антибиотиками с широким спектром действия и чувствительностью к выявленному микроорганизму, в указанном случае не удалось предотвратить осложнений.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мужчина, 50 лет, поступил в клиническую больницу в августе 2018 года с высокой температурой тела — до 38°C, кашлем с мокротой слизисто-гнойного характера, незначительной одышкой при физической нагрузке, болью в грудной клетке справа.

Из анамнеза пациента известно, что его здоровье ухудшилось в конце июля 2018 года (приблизительно за 10 дней до поступления в больницу), когда появились малопродуктивный кашель, боль в грудной клетке справа, усиливавшаяся на высоте вдоха. Мужчина обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. Его осмотрел участковый терапевт: объективно было диагностировано жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы по всем легочным полям; другие показатели — без особенностей. Был поставлен диагноз ХОБЛ 2 стадии (по GOLD), группа А, с умеренно выраженными симптомами (CAT — 5 баллов, mMRC — 1 балл), средней степени тяжести, в стадии обострения. Дыхательная недостаточность II степени. Наряду с бронхолитической терапией была назначена антибиотикотерапия: таблетированная форма амоксициллина и клавулановой кислоты в дозах 500/125 мг 3 раза в день. На фоне терапии сохранялась вышеописанная симптоматика, значительных изменений в состоянии пациента отмечено не было. При повторном осмотре в поликлинике к терапии был добавлен препарат фторхинолонового ряда, левофлоксацин, в дозе 500 мг по 1 таблетке 1 раз в день.

Через несколько дней пациент вновь обратился в поликлинику по месту жительства ввиду ухудшения состояния: температура тела поднялась до 38,5°C, появились общая слабость, кашель с выделением мокроты вязкого характера, боль в грудной клетке справа, усиливающаяся при глубоком дыхании. Пациенту провели рентгенографию органов грудной клетки. По ее данным, в нижней доле правого легкого,

в сегментах S8, S9, была отмечена интенсивная инфильтрация, правый корень был расширен, структурен, междолевая плевра уплотнена, синусы свободны, диафрагма оставалась в норме. Сердце и аорта — в пределах нормы. Заключение: правосторонняя бисегментарная пневмония в нижней доле. Ввиду отрицательной динамики состояния пациента, отсутствия положительного эффекта антибиотикотерапии и на основании полученных данных рентгенографии органов грудной клетки больной был направлен на стационарное лечение.

Из анамнеза жизни известно, что больной курил по пачке сигарет в день в течение 25 лет, периодически у него появлялся кашель, иногда с мокротой, обычно в первой половине дня. В 2016 году больному поставили диагноз ХОБЛ 2-й стадии, по GOLD, группа А, с умеренно выраженными симптомами (CAT — 5 баллов, mMRC — 1 балл). Бронхолитические препараты (комбинация длительно действующего β2-агониста с М-холинолитиком) использовал нерегулярно.

При поступлении в стационар пациент был в состоянии средней тяжести, кожа и видимые слизистые сохраняли обычную окраску. ИМТ = 29 (повышенное питание). Температура тела — 37,8°C. Периферические лимфатические узлы увеличены не были. В костно-мышечной системе особенности не обнаружены. Грудная клетка была обычной формы. Отмечено глубокое дыхание, экскурсия правой половины грудной клетки из-за боли была ограничена, бронхофония и голосовое дрожание — без особенностей. При перкуссии легочных полей определялся коробочный звук, а в нижней доле справа было выявлено притупление. Аускультативно выявлялись жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы, справа дыхание было ослабленное; в правой нижней доле выслушивались крепитирующие хрипы. ЧДД — 21 в минуту, сатурация — 93% в отсутствие кислородной поддержки. Пульс ритмичный, 86 ударов в минуту. Границы относительной тупости сердца не расширены, тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС — 88 в минуту, АД — 145/85 мм рт. ст. Отклонения от нормы в других системах организма не обнаружены. В общем анализе крови при поступлении наблюдался лейкоцитоз до $18,2 \times 10^9/\text{л}$ и ускоренный показатель СОЭ (32 мм/ч).

На основании жалоб, анамнеза, данных физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований был выставлен диагноз: *ХОБЛ 2-й стадии, по GOLD, группа А, с умеренно выраженными симптомами (CAT — 5 баллов, mMRC — 1 балл), средней степени тяжести, в стадии обострения по типу внебольничной правосторонней нижнедолевой пневмонии средней степени тяжести. Интоксикационный синдром. Дыхательная недостаточность II степени.*

При поступлении пациенту назначили 1000 мг цефотаксима 2 раза в день в/в, 500 мг азитромицина 1 раз в день в/в капельно, инфузионную терапию с лекарственным раствором в дозе до 2000 мл в сутки с контролем диуреза, 30 мг амброгексала в таблетированной форме 3 раза в день первые два дня с последующим приемом 2 раза в сутки, бронхолитическую терапию через небулайзер (комбинацию

Черкесова Елена Григорьевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии, военно-полевой терапии. ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8528-8594. E-mail: elena.tcherkesowa@yandex.ru
Хортиева Светлана Степановна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии, военно-полевой терапии. ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 2009-0620. E-mail: sskhortieva@volgmed.ru
(Окончание. Начало см. на с. 73.)

¹ https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20РФ.pdf

ипратропия бромид в дозе 0,25 мг и фенотерола в дозе 0,5 мг 2 раза в день).

Через 72 часа у пациента сохранялись тяжелый интоксикационный синдром (утром температура — 38,7°C, вечером — 38,7°C), малопродуктивный кашель, одышка. В общем анализе крови уровень гематокрита был снижен на 30%, уровень гемоглобина — на 101 г/л, лейкоцитоз до $17,7 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ увеличилась до 60 мм/ч, тромбоцитоз до $982 \times 10^9/\text{л}$. В связи с отсутствием положительной динамики от терапии было принято решение о смене антибиотиков на меропенем в дозе 1000 мг 3 раза в день в/в капельно и раствор ванкомицина в дозе 1000 мг 2 раза в день в/в капельно.

В биохимическом анализе сыворотки крови гликемия составила 6,3 ммоль/л, СРБ повышенный — 105 мг/л, прокальцитонин тест — менее 0,5 по референтным значениям.

Через 5 суток клиническая и лабораторная картины имели отрицательную динамику, поэтому было решено заменить антибиотикотерапию на раствор линезолида в дозе 600 мг 2 раза в день в/в капельно и раствор моксифлоксацина в дозе 400 мг 1 раз в день в/в капельно, также больному проводили симптоматическую и инфузионную терапию с применением 20%-ного раствора альбумина в дозе 100 мл 1 раз в день в/в капельно — 12 доз.

Общий анализ мокроты: характер слизистый, вязкая, лейкоциты — до 30 в поле зрения. При бактериологическом исследовании мокроты выделена *Klebsiella pneumoniae*, которая имела чувствительность к меропенему, гентамицину, амикацину, сохраняла устойчивость к ципрофлоксацину, левофлоксацину, цефтазидиму, цефотаксиму, амоксициллину/клавуланату, ампициллину, цефепиму.

При повторной рентгенографии органов грудной клетки на 5-е сутки была отмечена отрицательная динамика: справа — осумкованная жидкость до IX ребра по лопаточной линии, в ниже-заднем отделе над диафрагмой, с инфильтрацией легочной ткани в сегментах S8, S9, S10, S4, S5. Передний синус запаян, корень расширен, малоструктурен, слева инфильтрации и очагов нет; тень сердца расширена в поперечнике влево, аорта расширена.

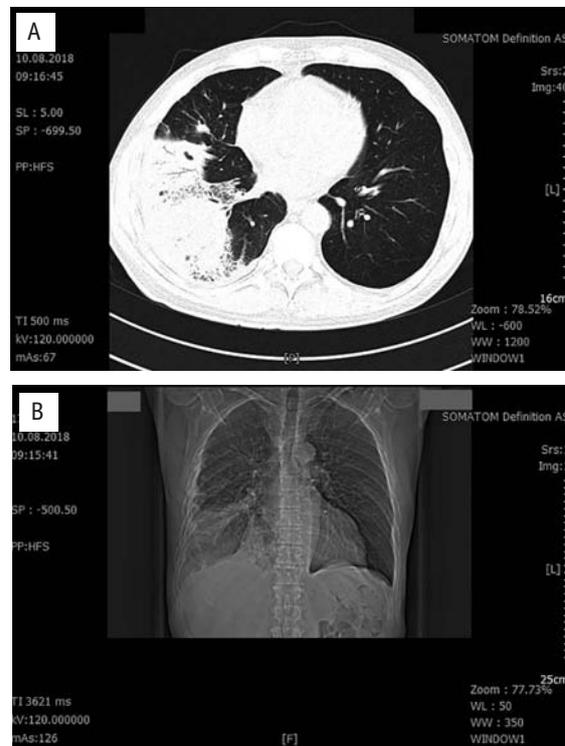
Пациенту было проведено КТ легких на 6-е сутки пребывания в стационаре для верификации абсцесса в паренхиме легочной ткани. В легочных сегментах S7, S8, S9, S10, S3, S6 выявлена плотная интерстициально-альвеолярная инфильтрация легочной паренхимы с симптомом воздушной бронхографии смешанного типа, с утолщенной до 1 см подлежащей париетальной плеврой. Легочные поля были эмфизематозны. Данных об абсцессе легких нет (рис.).

Пациент провел в терапевтическом отделении 10 суток. Результаты анализов были следующие: тромбоциты — $683 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты — $24,3 \times 10^9/\text{л}$; гематокрит — 27,6%; гемоглобин — 94 г/л; нейтрофилез: п-7%, с-76%, л-11%, м-5%, э-1%; СОЭ — 59 мм/ч; анизоцитоз с преобладанием макроцитов; анизохромия эритроцитов; пойкилоцитоз эритроцитов, 2–3 в поле зрения. Динамика биохимического анализа крови оставалась без существенных изменений, кроме значения альфа-амилаза — 71,6 ед/л, СРБ — 100 мг/л. Коагулограмма: протромбиновое время — 18,3 в секунду, фибриноген — 2,0 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время — 33,0 в секунду, в динамике без изменений. Рентгенография органов грудной клетки в боковой проекции показала затемнение, жидкость и газ в сегментах S4, S5; толщина стенок была до 1,5 см, были видны четкие контуры, корень на этом фоне малоструктурный, слева — без осо-

Рис. КТ легких: участки затемнения интерстициально-альвеолярная инфильтрация легочной паренхимы смешанного типа.

A — поперечные срезы. B — реконструкция в сагиттальной плоскости

Fig. Lung CT scan: opacity, mixed interstitial alveolar infiltration in lung parenchyma. A — cross sections. B — sagittal plane reconstruction



бенностей. Внебольничная пневмония у пациента осложнилась абсцессом в средней доле правого легкого.

Клинический диагноз: *Внебольничная правосторонняя полисегментарная нижнедолевая пневмония тяжелой степени, осложненная абсцессом средней доли правого легкого. Дыхательная недостаточность II степени. Интоксикационный синдром. ХОБЛ 2-й стадии (группа А, по GOLD) смешанного фенотипа, с умеренно выраженными симптомами (CAT — 5 баллов, mMRC — 1 балл), средней степени тяжести в стадии обострения.*

Пациент был переведен в торакальное отделение, где консилиум определил тактику и объем хирургического вмешательства. Пациенту провели нижнедолевую лобэктомию правого легкого. На 5-й послеоперационный день был удален дренаж из плевральной полости. В течение 5-ти дней пациент проходил курс антибактериальной профилактики. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. На контрольной рентгенографии видно смещение средостения в оперированную сторону, визуализируется линия скобочного шва, очаговых и инфильтративных теней не выявлено.

Пациент был выписан на амбулаторное лечение в стабильном состоянии с рекомендациями по дальнейшему использованию бронхолитической терапии (сочетания олодатерола в дозе 2,5 мкг и тиотропия бромид в дозе 2,5 мкг по 2 вдоха 1 раз в день) и контролю ФВД. На амбулаторном этапе (через месяц после операции) было проведено исследование ФВД, которое не показало выраженного снижения

динамических показателей: ЖЕЛ снизилась с 96% до 88%, ФЖЕЛ — с 88% до 83% и ОФВ₁ — с 76% до 73% до операции и после операции соответственно. Потери ОФВ₁ после операции не превысили более 5% (от предоперационного). Таким образом, резекция нижней доли правого легкого не привела к прогнозируемому снижению показателей ФВД и, соответственно, к снижению качества жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

В описанном выше клиническом случае у пациента на фоне внебольничной пневмонии наблюдалось развитие осложнения в виде абсцесса средней доли правого легкого. Развитие такого осложнения может быть обусловлено несколькими факторами, такими как возраст пациента, сопутствующая патология (СД, ИБС, ХОБЛ, метаболический синдром и т. д.), сочетание которых в совокупности создает фон для неблагоприятного отягощающего течения заболевания. Ряд проведенных ранее исследований говорит о неблагоприятном течении внебольничной пневмонии у пациентов с ХОБЛ, и в 27,5% случаев отмечают тяжелое течение с неблагоприятным исходом [2]. Развитие инфекций у больных с ХОБЛ является частой причиной обострений. Достаточно редким, но грозным осложнением является абсцесс легкого. Среди пациентов, имеющих неблагоприятный коморбидный фон, в структуре возбудителей, вызывающих развитие абсцесса легких, преобладают грамотрицательные микроорганизмы: *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также стафилококки и неклостридиальные анаэробные микроорганизмы. У пациентов с хронической легочной патологией, которым нередко требуется стационарное лечение обострений, наиболее часто встречается грамотрицательная флора. У больного в процессе обследования был выявлен грамотрицательный микроорганизм *K. pneumoniae*, который имеет большой спектр резистентности. Поэтому лечение абсцесса легких является трудной задачей ввиду высокой частоты резистентных штам-

мов и неудовлетворительных исходов заболевания. К сожалению, анализ был проведен только в стационаре, поэтому теперь понятно, что первоначальная антибиотикотерапия была не совсем специфичной. Согласно данным литературы, наличие коморбидного фона (ХОБЛ, метаболического синдрома) часто становится предиктором неблагоприятного исхода воспалительного процесса [1, 2]. С учетом тяжелой сопутствующей патологии и отсутствия положительной динамики необходимо было изначально лечить больного в условиях стационара. Кроме того, на развитие заболевания могло повлиять и позднее обращение пациента (приблизительно на 10-й день от начала заболевания), и запоздалое рентгеновское обследование, которое надо было провести сразу при повторном обращении пациента с жалобами на отсутствие улучшения на фоне проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для диагностики тяжелых пневмоний недостаточно уже известных лабораторных биомаркеров. Необходимы дополнительные маркеры для прогнозирования деструктивной пневмонии. В настоящий момент ведется их поиск. Так, например, в литературе присутствуют данные о возможном использовании фетуина-А как маркера деструктивного поражения. В исследовании R.P. Janapatla и соавт. 2016 года [4] указано, что низкий уровень фетуина-А является высокочувствительным предиктором к появлению деструктивной пневмонии у детского населения. У взрослых приведенные выше аспекты требуют дальнейшего изучения.

При выборе тактики ведения больных с внебольничной пневмонией в каждом случае надо учитывать индивидуальные особенности пациента, сопутствующую патологию, что позволит назначить адекватную терапию и предупредить развитие тяжелых респираторных осложнений, угрожающих жизни пациента, и объективно улучшить состояние больного и качество его жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пушников С.В. Особенности клинического течения и коагуляционно-тромбоцитарного гемостаза у больных с метаболическим синдромом и внебольничной пневмонией. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия». 2009. [Pushnikova S.V. Clinical progression and coagulative-thrombotic hemostasis in patients with metabolic syndrome and community-acquired pneumonia. Candidate of Medicine Thesis. Tyumen State Medical Academy. 2009. (in Russian)]
2. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких. Практическая пульмонология. 2015; (2): 17–24. [Dvoretzkiy L.I. Community-Acquired

Pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Practical Pulmonology. 2015; (2): 17–24. (in Russian)]

3. Семенова Р.И., Сейдуманов М.Т., Мухамбетова Р.У. и др. Диагностика и лечение острого абсцесса легкого (случай из практики). Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015; (4): 378–80. [Semenova R.I., Seydumanov M.T., Mukhambetova R.U. et al. Diagnosis and management of an acute pulmonary abscess (case study). Vestnik KazNMU. 2015; (4): 378–80. (in Russian)]
4. Janapatla R.P., Hsu M.-H., Liao W.-T. et al. Low Serum Fetuin-A as a Biomarker to Predict Pneumococcal Necrotizing Pneumonia and Hemolytic Uremic Syndrome in Children. 2016; 95(13): e3221. DOI: 10.1097/MD.0000000000003221 

Поступила / Received: 29.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 11.05.2021

АГ	— артериальная гипертензия	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АД	— артериальное давление	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
АЛТ	— аланинаминотрансфераза	ОФВ ₁	— объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент	ОШ	— отношение шансов
АСТ	— аспартатаминотрансфераза	ПЖ	— правый желудочек
БА	— бронхиальная астма	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
в/в	— внутривенно	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	СД	— сахарный диабет
ГКС	— глюкокортикостероиды	СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ДИ	— доверительный интервал	СРБ	— С-реактивный белок
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ЖЕЛ	— жизненная емкость легких	ФВД	— функция внешнего дыхания
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФЖЕЛ	— форсированная жизненная емкость легких
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
ИЛ	— интерлейкин	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
ИМТ	— индекс массы тела	ЧДД	— частота дыхательных движений
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
ЛЖ	— левый желудочек	Ig	— иммуноглобулин
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	IL	— интерлейкин
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	SpO ₂	— насыщение крови кислородом

ТРЕБОВАНИЯ к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»

1. К публикации могут быть представлены только рукописи, которые ранее не публиковались, а также не были направлены для размещения в других (в том числе электронных) изданиях. От одного автора не может быть принято к публикации более двух статей в выпуск. Все материалы проходят проверку программой AntiPlagiarism.NET.

2. К рукописи должно прилагаться направление от учреждения за подписью руководителя либо его заместителя (сканированная копия), в Приложении которого должно быть согласие на публикации, заверенное личными подписями всех авторов. Оно должно содержать:

- название рукописи;
- сведения о каждом авторе: ФИО (полностью), членство в РАН, РАО, ученая степень, ученое звание, должность, место работы (организационно-правовая форма учреждения, его полное и краткое наименование), индекс, адрес места работы, eLIBRARY.RU SPIN, ORCID (при наличии), электронный адрес;
- номер телефона автора, ответственного за переписку;
- сведения об источниках финансирования (при их наличии);
- информация о конфликте интересов;
- вклад каждого автора в подготовку рукописи.

Примечание. За точность сведений об авторах редакция ответственности не несет.

3. Формат текста рукописи — Word, шрифт — Times New Roman, кегль — 14, межстрочный интервал — 1,5 пт, поля — не менее 2 см. Все страницы должны быть пронумерованы (начиная с титульной).

На первой (титульной) странице приводятся название статьи (не более 100 знаков с пробелами), инициалы и фамилии всех авторов (авторский коллектив не должен превышать 6 человек, за исключением случаев многоцентровых исследований), учреждения, в которых работают авторы (полные названия и города местонахождения), с дублированием на английском языке.

Примечание. Лица, оказавшие помощь в написании статьи, перечисляются в разделе «Благодарности».

4. Максимальный объем рукописи:

- для описания клинического случая или обмена опытом — 20 000 знаков с пробелами (12 страниц А4 в формате Word);
- для исследования — 25 000 знаков с пробелами (14 страниц А4 в формате Word);
- для обзора — 35 000 знаков с пробелами (19 страниц А4 в формате Word).

Примечание. В случае если заданное количество знаков превышено, но обосновано авторами, то решение о возможности сохранения объема принимается на заседании редколлегии.

5. В резюме необходимо выделять следующие разделы:

- для исследования:
 - «Цель исследования»;
 - «Дизайн» (рандомизированное, сравнительное и т. д.);
 - «Материалы и методы»;
 - «Результаты» (с указанием конкретных данных и их статистической значимости);
 - «Заключение»;
- для обзора/описания клинического случая или обмена опытом:
 - «Цель обзора»/«Цель статьи»;
 - «Основные положения»;
 - «Заключение».

После резюме приводятся ключевые слова: от трех до пяти слов или словосочетаний, способствующих индексированию статьи в поисковых системах.

Общий объем резюме и ключевых слов не должен превышать 1500 знаков с пробелами для исследований и 1000 знаков с пробелами для других статей. Сокращения и аббревиатуры в резюме не допускаются.

После приводится информация о вкладе каждого автора.

Например: отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

6. Структура рукописи должно соответствовать типу научной работы.

- Для исследования:
 - введение, которое должно отражать:
 - 1) что известно о проблеме;
 - 2) что неизвестно;
 - 3) в чем состоит вопрос для изучения в данной работе;
 - цель исследования;
 - дизайн;
 - материалы и методы: сведения об организации, на базе которой проводили исследование (название, ФИО и ученое звание руководителя), о времени и месте исследования, о способах отбора участников (критериях включения и исключения), о методиках проведения измерений, о способах представления и статистической обработки данных; информация о подписании участниками исследования (их родителями или доверенными лицами) информированного согласия и одобрение протокола исследования

локальным этическим комитетом; при изложении методов исследования с участием животных — подтверждение соблюдения правил проведения работ, этических норм и правил обращения с животными, принятых в РФ;

- результаты (только собственные данные);
- обсуждение;
- заключение.
- Для обзора:
 - введение;
 - цель обзора;
 - основная часть;
 - заключение.
- Для описания клинического случая или обмена опытом:
 - введение;
 - описательная часть: краткий анамнез, объективные исследования, лабораторные и инструментальные обследования, проведенное лечение, результаты и прогноз;
 - обсуждение;
 - заключение.

7. Текст рукописи необходимо привести в соответствие с правилами журнала:

- для лекарственных средств обязательно указываются МНН;
- названия генов, в отличие от белков, выделяются курсивом;
- сокращения расшифровываются при первом упоминании.

8. Требования к оформлению иллюстраций:

- таблицы и рисунки не должны содержать одинаковую информацию или дублировать данные, приведенные в тексте;
- все таблицы и рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы, в тексте рукописи должны присутствовать ссылки на них;
- для авторских фотоматериалов необходимо указать ФИО автора;
- таблицы, рисунки, фотоматериалы, не являющиеся авторскими, должны иметь ссылки на источники, приведенные в списке литературы;
- в таблицах все строки и столбцы должны быть четко разграничены и озаглавлены; цифровые показатели приводятся с указанием единицы измерения; все ячейки должны быть заполнены (в случае отсутствия данных ставится прочерк);
- в графиках необходимо указать показатели и единицы измерения по осям X и Y;
- отсканированные или представляемые в цифровом варианте рисунки, фотоматериалы должны быть хорошего качества и иметь следующие параметры: формат — JPEG или TIFF; разрешение — 300 dpi; размер не менее 8 × 8 см.

9. Требования к оформлению списка литературы:

- список к исследовательским статьям должен включать не более 30 литературных источников (далее — источники), к обзорным — не более 50 источников с превалярованием работ последних пяти лет; с образцами оформления можно ознакомиться на сайте журнала (<https://journaldoctor.ru>);
- желательно, чтобы не менее 50% источников составляли актуальные зарубежные работы по проблеме;
- допускается не более 2–3 самоцитирований;
- везде, где у статьи есть DOI, он должен быть указан;
- не допускается использование авторефератов диссертаций и инструкций по применению в качестве литературных источников;
- список формируется по порядку цитирования источников в рукописи;
- ссылки на источник, не имеющий автора, оформляются в виде соответствующей сноски в тексте;
- необходимо минимизировать цитирование учебников, учебных пособий, справочников, словарей, сборников статей, диссертаций, других малотиражных изданий;
- все русскоязычные источники должны быть дублированы на английском языке и без сокращений названия журнала.

Примечание. Не менее 70% источников должны быть изданы в течение последних пяти лет. Включение в список литературы работ, изданных более пяти лет назад, допускается, если это редкие или высокоинформативные материалы.

Общая информация

1. Рукописи и сопроводительные документы следует направлять на электронный адрес redactor@journaldoctor.ru. Телефоны редакции: +7 (968) 873-70-27; +7 (495) 580-09-96.

Плата с авторов за публикацию материалов не взимается. В случае публикации в журнале редакция предоставляет автору, ответственному за переписку, по одному бесплатному экземпляру журнала для каждого автора опубликованной статьи.

2. Рукописи, поступившие в редакцию, подлежат обязательному рецензированию (с порядком рецензирования можно ознакомиться на сайте <https://journaldoctor.ru>). После получения положительной рецензии рукописи проходят научное и литературное редактирование.

3. Представляя рукопись, автор соглашается с тем, что в случае, если она будет принята к публикации, исключительные права на ее использование перейдут к НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП» (учредителю журнала).

Исключительное право на статью считается переданным с момента подписания в печать номера журнала, в котором она публикуется.

Автор гарантирует, что исключительное право на статью принадлежит ему на законных основаниях и что он не связан какими-либо обязательствами с третьими лицами в отношении исключительного права на использование статьи. При нарушении данной гарантии и предъявлении в связи с этим претензий автор обязуется самостоятельно и за свой счет урегулировать все претензии. НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП» не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий. За автором сохраняется право использовать свой опубликованный материал в личных, в том числе научных, преподавательских, целях.