



PMJ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
РЕВМАТОЛОГИЯ
MAIN TOPIC
RHEUMATOLOGY



СМОТРИ НА МЕНЯ

СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА*

СДЕЛАЙТЕ КОЗЭНТИКС ПРЕПАРАТОМ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ГИБП ПРИ АС и ПсА^{1,2}

- Торможение структурного прогрессирования^{3,4} при АС³ и ПсА⁴
- Стабильный и клинически значимый[#] ответ при АС⁵ и ПсА⁶
- Благоприятный профиль безопасности^{7,8}

ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПОЛНОСТЬЮ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К ИНТЕРЛЕЙКИНУ 17А^{9,10}

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ КОЗЭНТИКС. Секукинумаб. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, РУ № 003715. Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл РУ ЛП-003780. **Примечание для врача.** Перед началом применения ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Показания к применению.** – Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия. – Лечение активного псориазического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами. – Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию. **Способ применения и дозы.** Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, которым показана системная терапия или фототерапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели в виде подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. Каждая доза 300 мг вводится в виде двух отдельных подкожных инъекций по 150 мг. Лечение активного псориазического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 недели путем подкожной инъекции, которая в последующем вводится ежемесячно в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4-й недели. В зависимости от клинического ответа дозу препарата можно увеличить до 300 мг. **Противопоказания.** Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата. Клинические значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез). Возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. Беременность и период грудного вскармливания. Особые указания и меры предосторожности. ♦ Инфекции: следует соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хроническими инфекциями или с наличием в анамнезе рецидивирующей инфекции. В случае развития тяжелой инфекции

пациент должен находиться под наблюдением, препарат Козэнтикс не следует вводить до разрешения инфекции. До начала лечения препаратом Козэнтикс должно быть принято решение о проведении противотуберкулезной терапии у пациентов с латентными формами туберкулеза. Применение препарата у пациентов с туберкулезом в активной фазе противопоказано. ♦ Воспалительные заболевания кишечника: следует тщательно наблюдать пациентов с воспалительным заболеванием кишечника в активной фазе фоне лечения препаратом Козэнтикс. ♦ Реакции гиперчувствительности: в клинических исследованиях отмечены редкие случаи реакций гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций, применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить, необходимо немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. ♦ Поскольку съемный колпачок предварительно заполненного шприца с устройством для пассивной защиты иглы/предварительно заполненного шприца в автоинжекторе содержит производное натурального каучукового латекса, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с индивидуальной переносимостью латекса. ♦ Вакцинация: не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами на фоне лечения препаратом Козэнтикс. ♦ Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочное действие.** Очень часто (≥ 10%): инфекции верхних дыхательных путей; часто (от 1 до 10 %): герпетическая инфекция полости рта, риноррея, диарея, крапивница; частота неизвестна: кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек; нечасто (от 0,1 до 1%): кандидозная инфекция полости рта, грибовое поражение кожи стоп, наружный отит, нейтропения, конъюнктивит. Полный список нежелательных лекарственных реакций указан в инструкции по медицинскому применению. **Взаимодействие.** Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами. В клинических исследованиях у пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и мидазоламом (субстратом изофермента CYP 3A4). Не выявлено лекарственного взаимодействия секукинумаба с метотрексатом и/или глюкокортикостероидами при их одновременном применении у пациентов с псориазическим артритом и анкилозирующим спондилитом. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение.** Новартис Фарма АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland. **Производитель. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, раствор для подкожного введения.** Все стадии производства: Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Switzerland. **Раствор для подкожного введения.** Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества. Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СКОПИНФАРМ»), Россия.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Козэнтикс РУ ЛП-003780 2. Научно-практическая ревматология. 2017;55(5):474–484 3. Braun J et al. Ann Rheum Dis. Published Online First: /annrheumdis-2016-209730 <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/13/annrheumdis-2016-209730.full.pdf> Last accessed on 17.01.2018 4. Braun J, Baralaks X, Deodhar AA, Poddubny D, Emery P, DeLicha EM, Tallozy Z, Porter B. Secukinumab Demonstrates Low Radiographic Progression and Sustained Efficacy through 4 Years in Patients with Active Ankylosing Spondylitis [abstract]. Arthritis Rheumatol 2017; 69 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-demonstrates-low-radiographic-progression-and-sustained-efficacy-through-4-years-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/> Last accessed on 17.01.2018 5. Baralaks X et al. RMD Open. 2019;5(2):e001005 6. Baralaks X et al. Clin Exp Rheumatol 2016; 36(1):50-57 7. Sieper J et al. Secukinumab, a Monoclonal Antibody to Interleukin-17A, Significantly Improves Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: Results of a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial With Subcutaneous Loading and Maintenance Dosing. ACR 2014, Abstract 336 8. Рудина 9. Novartis data on file. Cosentyx Periodic Safety Update Report (PSUR); 26 December 2017 – 25 December 2018. 19 February 2019 10. Reich K et al. J. Eur Acad Dermatol Venereol 2019;33(9):1733-1741 11. Marco-Ortega N et al. Ann Rheum Dis. 2019;78(suppl 2):873. Abstract FR0379. 12. ClinicalTrials.gov. A study comparing AN457 to placebo in subjects with a diagnosis of moderate to severe stable plaque psoriasis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00669916>. Accessed 6 September 2019. 13. Novartis Cosentyx® positive 16-week PREVENT results advance potential new indication for patients with axial spondyloarthritis [press release]. Basel, Switzerland. 17 September 2019. <https://www.novartis.com/news-media-releases/novartis-cosentyx-positive-16-week-prevent-results-advance-potential-new-indication-patients-axial-spondyloarthritis>. Accessed 23 April 2020. 14. Novartis Cosentyx® builds on its axSpA leadership with US label update for dosing flexibility in ankylosing spondylitis. Basel, Switzerland. 31 January 2020. <https://www.novartis.com/news-media-releases/novartis-cosentyx-builds-on-its-axspa-leadership-us-label-update-dosing-flexibility-ankylosing-spondylitis>. Accessed 23 April 2020.

ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ НЕ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗОБРАЖЕНИЯМИ РЕАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ. ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

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

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

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

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

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

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

Федоскова Татьяна Германовна, д.м.н., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

Tat'yana G. Fedoskova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

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

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

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

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

Arkadii L. Vertkin, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

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

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

Igor' V. Maev, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РМЖ.

Медицинское обозрение

Т.4, № 8, 2020

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

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

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электростоводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 285184

Распространяется по подписке (индекс 57973)

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

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,378

Дата выхода в свет

16.11.2020

Главный редактор номера — профессор А.М. Лиля

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Ассоциативная роль полиморфизма гена eNOS (4a/4b) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом**
А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, Ю.А. Толстокурова 471
- Коморбидная патология у пациентов с подагрическим артритом по данным городского регистра Санкт-Петербурга за 2000–2019 гг.**
А.Ю. Фонтуренко, Р.А. Башкинов, В.И. Мазуров,
И.З. Гайдужова, М.С. Петрова, О.В. Инамова,
А.А. Шаповалов, И.М. Нагирняк 475
- К вопросу о клинической значимости прямого обезболивающего эффекта таргетных препаратов у больных ревматоидным артритом**
Е.В. Жилиев, Г.В. Лукина, Е.Н. Кольцова,
Е.И. Шмидт, К.А. Лыткина 483
- Современный подход к лечению боли в плечевом суставе**
И.Р. Гафаров, У.Ф. Мухаметов, С.Ю. Глазунов,
Р.А. Саубанов, Ф.С. Мусина 487
- Опыт применения биоаналога генно-инженерного биологического препарата у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике**
Е.В. Жилиев, Е.Н. Кольцова, Е.И. Шмидт,
К.А. Лыткина, Г.В. Лукина 492
- ОБЗОРЫ**
- Подходы к диагностике и ведению пациентов с гипермобильным типом синдрома Элерса — Данло**
И.А. Викторова, Д.С. Иванова, Р.Ш. Кочимов, А.М. Адырбаев 498
- О перспективах использования микронутриентов в терапии коронавирусной инфекции у пациентов с коморбидной патологией**
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.М. Лиля,
А.В. Наумов, С.И. Маляевская 504
- Профилактика дефицита кальция у детей**
Т.Е. Таранушенко, Н.Г. Киселева 511
- Насколько оправдано применение инъекционных форм нестероидных противовоспалительных препаратов?**
А.Е. Каратеев 518
- КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА**
- Дебют системной красной волчанки у мужчины пожилого возраста**
Д.С. Аганов, М.М. Топорков, И.С. Свинцицкая,
Е.Н. Цыган, Д.И. Сопова 525
- Опыт применения генно-инженерного биологического препарата в лечении пациентки с болезнью Шегрена**
И.С. Свинцицкая, К.Ю. Волков, В.В. Тыренко, Д.И. Сопова 529

**Russian
Medical Inquiry**

T.4, № 8, 2020

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

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

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

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

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

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Yuliya E. Efremova

Scientific Editors

Janna G. Oganezova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Tat'yana V. Deka

Director of Development

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Vladimir V. Rochev

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena A. Shintyapina

Elena V. Fedorova

**Technical support
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 285184

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law
No. 436-FZ «On Protection of Children from Information
Harmful to Their Health and Development»
do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible
for the content of advertising materials.
Published articles are not returned and are
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does
not always coincide with the views of the authors.
Full or partial reprinting of materials without the written
permission of the editorial office is not allowed.

Open price

Date of issue:

November 16, 2020

Chief Editor of the Issue — professor Aleksandr M. Lila

Contents

ORIGINAL RESEARCH

Association of eNOS (4a/4b) gene polymorphism with the development of arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis
A.A. Chernova, S.Yu. Nikulina, Yu.A. Tolstokorova 471

Features of gouty arthritis and comorbid conditions in it — data from the city register of Saint Petersburg for 2000–2019
A.Yu. Fonturenko, R.A. Bashkinov, V.I. Mazurov, I.Z. Gaidukova, M.S. Petrova, O.V. Inamova, A.A. Shapovalov, I.M. Nagirnyak 475

Clinical significance of the direct analgesic effect of targeted medications in patients with rheumatoid arthritis
E.V. Zhilyaev, G.V. Lukina, E.N. Koltsova, E.I. Shmidt, K.A. Lytkina 483

Modern methods for the treatment of shoulder joint pain
I.R. Gapharov, U.F. Mukhametov, S.Yu. Glazunov, R.A. Saburov, F.S. Musina 487

Experience of using a genetically engineered biological drug biosimilar in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice
E.V. Zhilyaev, E.N. Koltsova, E.I. Shmidt, K.A. Lytkina, G.V. Lukina 492

REVIEW ARTICLES

Methods for the diagnosis and management of patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome
I.A. Viktorova, D.S. Ivanova, R.Sh. Kochimov, A.M. Adyrbayev 498

Prospects for the use of micronutrients in the treatment of coronavirus infection in patients with comorbid pathology
O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, A.M. Lila, A.V. Naumov, S.I. Malyavskaya 504

Prevention of calcium deficiency in children
T.E. Taranushenko, N.G. Kiseleva 511

Justification of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs injectable forms
A.E. Karateev 518

CLINICAL PRACTICE

Onset of systemic lupus erythematosus in an elderly man
D.S. Aganov, M.M. Toporkov, I.S. Svintsitskaya, E.N. Tsygan, D.I. Sopova 525

Experience with an engineered biological therapy for Sjogren's syndrome
I.S. Svintsitskaya, K.Yu. Volkov, V.V. Tyrenko, D.I. Sopova 529

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-471-474

Ассоциативная роль полиморфизма гена eNOS (4a/4b) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом

А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, Ю.А. Толстокорова

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить вклад полиморфизма гена eNOS (4a/4b) в развитие артериальной гипертензии (АГ) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы: обследовано 143 больных РА, среди которых были выделены группа пациентов без АГ (n=50) и группа пациентов с РА в ассоциации с АГ (n=93). Здоровых добровольцев (n=151) также разделили на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу с основными группами. В работе использован спектр клинических, лабораторных, инструментальных методов. Также проводили молекулярно-генетическое исследование. У всех участников исследования отбирали образцы крови. Выделение ДНК проводили стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование по гену eNOS выполнялось методом ПЦР-ПДРФ анализа (полимеразная цепная реакция — полиморфизм длин рестриционных фрагментов). ПЦР проводилась с набором праймеров к соответствующим районам генома. Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

Результаты исследования: в ходе молекулярно-генетического исследования наблюдали статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа 4a/4a и аллели 4a полиморфизма гена eNOS в группе пациентов с РА в ассоциации с АГ в сравнении с данными показателями у пациентов с РА без АГ. Оцененный по отношению шансов риск развития РА в ассоциации с АГ у носителей генотипа 4a/4a гена eNOS выше в 3,635 раза по сравнению с носителями генотипов 4a/4b и 4b/4b. Аллель 4a значительно чаще встречалась в группе пациентов с РА в ассоциации с АГ, чем в контрольной группе (ОШ=3,458 [95% ДИ 1,571–4,575]; p<0,05). В группе пациентов с РА без АГ в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев статистически достоверных значений не было выявлено.

Заключение: гомозиготный генотип 4a/4a и аллель 4a полиморфизма 4a/4b гена eNOS являются предикторами развития РА в ассоциации с АГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистая патология, артериальная гипертензия, молекулярно-генетическое исследование, однонуклеотидный полиморфизм, ассоциация генов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чернова А.А., Никулина С.Ю., Толстокорова Ю.А. Ассоциативная роль полиморфизма гена eNOS (4a/4b) в развитии артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):471–474. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-471-474.

Association of eNOS (4a/4b) gene polymorphism with the development of arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis

A.A. Chernova, S.Yu. Nikulina, Yu.A. Tolstokorova

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study a contribution of eNOS (4a/4b) gene polymorphism in the development of arterial hypertension (AH) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Patients and Methods: 143 patients with RA were examined, among which a group of patients without AH (n=50) and a group of patients with RA in association with AH (n=93) were selected. Healthy volunteers (n=151) were also divided into 2 groups, comparable in age and gender to the main groups. A range of clinical, laboratory, and instrumental methods were used in this study. We also conducted molecular genetics. Blood samples were taken from all patients in the study. DNA was isolated using the phenol-chloroform DNA extraction method. Genotyping for the eNOS gene was performed by PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction — Restriction Fragment Length Polymorphism) analysis. PCR was performed with a set of primers to the corresponding genome regions. PCR products were analyzed by electrophoresis in a 4% polyacrylamide gel followed by staining with ethidium bromide.

Results: during the molecular genetics, there was a statistically significant prevalence of 4a/4a homozygous genotype and 4a alleles of eNOS gene polymorphism in patients with RA in association with AH versus these parameters in patients with RA without AH. The estimated risk concerning odds ratio of RA occurrence in association with AH in carriers of 4a/4a genotype in the eNOS gene was 3.635 times higher versus

carriers of 4a/4b and 4b/4b genotypes. 4a allele was significantly more common in the group of patients with RA in association with AH versus the control group (OR=3.458 [95% CI 1.571–4.575]; $p<0.05$). There were no statistically significant values in the group of patients with RA without AH versus the control group with healthy volunteers.

Conclusion: 4a/4a homozygous genotype and 4a allele of the eNOS 4a/4b gene polymorphism are predictors of RA development in association with AH.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, cardiovascular pathology, arterial hypertension, molecular genetics, single-nucleotide polymorphism, genetic association.

FOR CITATION: Chernova A.A., Nikulina S.Yu., Tolstokorova Yu.A. Association of eNOS (4a/4b) gene polymorphism with the development of arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(8):471–474. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-471-474.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением других тканей и органов [1]. Наиболее важное место занимают патологические изменения сердечно-сосудистой системы [2]. Кардиоваскулярный риск у пациентов с РА значительно увеличен по сравнению с общей популяцией [3, 4]. Установлено, что артериальная гипертензия (АГ) при РА имеет мультифакториальный генез, обусловленный результатом взаимодействия полигенной составляющей и факторов внешней среды [5]. Выявление различных факторов, которые могут ассоциироваться с развитием АГ у больных РА, представляет интерес для исследования.

Выбор полиморфизма гена в данном исследовании строился на генно-кандидатном подходе, основанном на функции гена в патогенезе заболевания [6]. Так, при обзоре литературных данных было выявлено, что в 2007 г. уже проводилось исследование с целью изучения влияния гена *eNOS* (4a/b) на восприимчивость к РА. В исследование включили 145 здоровых лиц и 190 пациентов с РА. Результаты показали, что наличие полиморфизма 4a/b гена *eNOS* может выступать в качестве фактора риска развития РА [7]. Позднее была выявлена взаимосвязь гена *eNOS* и развития ишемической болезни сердца и АГ [8, 9].

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) 4a/b гена *eNOS* локализован на длинном плече 7 хромосомы, локус 7q36.1. Предполагаемым механизмом реализации действия полиморфизма является запуск пула воспалительных цитокинов, которые реализуют патогенетические особенности системного воспаления при РА, способствующие развитию ангиогенеза. Субклиническое воспаление, локализованное в сосудистой стенке, рассматривается как важное звено патогенеза АГ [10, 11].

Литературные данные о влиянии гена *eNOS* (4a/b) на развитие АГ у больных РА немногочисленны. Целью нашего исследования явилось изучение вклада полиморфизма гена *eNOS* (4a/4b) в развитие АГ у больных РА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Набор пациентов проводился в ревматологическом отделении КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона» (г. Красноярск). Было обследовано 143 больных РА. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Среди обследованных была выделена группа пациентов с РА без АГ

($n=50$; 35%) и группа пациентов с РА в ассоциации с АГ ($n=93$; 65%). Для каждой основной группы была сформирована контрольная группа. Здоровых добровольцев ($n=151$) без ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний разделили на 2 контрольные группы, сопоставимые по возрасту и полу с основными группами: контрольная группа 1, служившая контролем для группы пациентов с РА и АГ, и контрольная группа 2, служившая контролем для группы пациентов с РА без АГ. Всем пациентам были проведены клинические, лабораторные, инструментальные исследования.

Молекулярно-генетическое исследование проводили на базе Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики «MAGI» КрасГМУ и лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). У всех обследуемых были взяты образцы венозной крови в количестве 5–10 мл. Выделение ДНК проводили стандартным фенол-хлороформным методом. Генотипирование по гену *eNOS* выполнялось методом ПЦР-ПДРФ анализа (полимеразная цепная реакция — полиморфизм длин рестриционных фрагментов). ПЦР проводилась с набором праймеров к соответствующим районам генома. Продукты ПЦР анализировали электрофорезом в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistica for Windows 10.0, IBM SPSS 20.

Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена *eNOS* между группами оценивали посредством критерия χ^2 . В случае четырехпольных таблиц сопряженности сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск заболевания по конкретной аллели или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). ОШ указано с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При распределении генотипов и аллелей полиморфизма гена *eNOS* наблюдается статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа 4a/4a и аллели 4a в группе пациентов с РА в ассоциации с АГ в сравнении с лицами контрольной группы 1 (табл. 1).

Оцененный по отношению шансов риск развития РА в ассоциации с АГ у носителей генотипа 4a/4a гена *eNOS* выше в 3,635 раза ($p<0,05$) по сравнению с носителями ге-

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма гена *eNOS* в группе больных РА и АГ и в контрольной группе

Table 1. Frequency of genotypes and alleles of *eNOS* gene polymorphism in the group of patients with RA and AH and in the control group

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Здоровые добровольцы, п (%) Healthy volunteers, n (%)	Больные РА в ассоциации с АГ, п (%) RA patients in association with AH, n (%)	Больные РА без АГ, п (%) Patients with RA without AH, n (%)
Генотипы: Genotypes:	n=151	n=93	n=50
4a/4a	34 (23)	28 (30)	11 (22)
4a/4b	79 (52)	47 (51)	27 (54)
4b/4b	38 (25)	18 (19)	12 (24)
Аллели: Alleles:	2n=302	2n=186	2n=100
4a	149 (49,4)	105 (56,8)	47 (47,4)
4b	153 (50,6)	81 (43,2)	53 (52,6)

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; РА – ревматоидный артрит; п – количество исследованных лиц; 2n – количество хромосом у исследованных лиц.

Note. AH – arterial hypertension; RA – rheumatoid arthritis; n is the number of patients, 2n is the number of chromosomes in the patients.

нотипов *4a/4b* и *4b/4b*. Аллель *4a* статистически значимо ($p < 0,05$) чаще встречалась в группе пациентов с РА в ассоциации с АГ, чем в контрольной группе (табл. 2).

Результаты исследования подтвердили вклад полиморфизма *4a/b* гена *eNOS* в развитие АГ у пациентов с РА восточносибирской популяции. Тем самым полученные результаты подтверждают основной предполагаемый механизм действия полиморфизма, связанного с дисфункцией эндотелия, недостаточным образованием NO, системным воспалением в сосудистой стенке, приводящим к развитию АГ у больных РА. В любом случае пациенты с длительным РА (более 2 лет) должны рассматриваться как пациенты высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), даже при отсутствии клинических признаков. Это требует обсуждения и уточнения как диагностических подходов, так и мероприятий по первичной профилактике ССЗ при РА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что гомозиготный генотип *4a/4a* и аллель *4a* полиморфизма *4a/4b* гена *eNOS* являются предикторами развития РА в ассоциации с АГ. Полученные данные могут быть применимы для определения индивидуальной тактики ведения группы пациентов с РА в ассоциации с АГ. Важнейшими аспектами тактики ведения пациентов с РА и АГ являются решения о целесообразности и выборе медикаментозной терапии, для чего понадобится проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить особенности лечения АГ и преимущества различных классов антигипертензивных препаратов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у больных РА. Также не вызывает сомнений, что мультифакториальная природа АГ

Таблица 2. Риск развития РА в ассоциации с АГ
Table 2. Risk of RA in association with AH

Генотипы и аллели Genotypes and alleles	Пациенты с РА в ассоциации с АГ против контрольной группы 1, ОШ (95% ДИ) Patients with RA in association with AH versus the control group 1, OR (95% CI)	Пациенты с РА без АГ против контрольной группы 2, ОШ (95% ДИ) Patients with RA without AH versus the control group 2, OR (95% CI)
Генотип 4a/4a 4a/4a genotype	3,635 (95% ДИ 1,323–9,891); $p < 0,05$ 3,635 (95% CI 1.323–9.891); $p < 0,05$	$p > 0,05$
Аллель 4a 4a allele	3,458 (95% ДИ 1,571–4,575); $p < 0,05$ 3,458 (95% CI 1.571–4.575); $p < 0,05$	$p > 0,05$

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; РА – ревматоидный артрит; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

Note. AH – arterial hypertension; RA – rheumatoid arthritis; n is the number of patients, CI – confidence interval; OR – odds ratio.

обусловлена полиморфизмами различных генов, участвующих в реализации различных молекулярных механизмов, что требует дальнейшего изучения для выявления генов, обладающих гипертензивным эффектом.

Литература

1. Громова М.А., Мясоедова С.Е. Артериальная гипертензия, состояние сердечно-сосудистой системы и характеристика боли у больных ревматоидным артритом. *Фундаментальные исследования.* 2014;10(4):651–653.
2. Громова М.А., Мясоедова С.Е. Особенности хронического болевого синдрома при ревматоидном артрите и лечебно-диагностическая тактика. *Клиницист.* 2016;10(1):12–16. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-12-16.
3. Мясоедова Е.Е. Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(2):31–34.
4. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению. *РМЖ.* 2016;24(22):1476–1480.
5. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(3):52–68.
6. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(2):122–128.
7. Toms T.E., Panoulas V.F., Douglas K.M. et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial under treatment of lipid associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis.* 2010;4:683–688.
8. Пахомья Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии. *Земский врач.* 2014;3–4(24):21–24.
9. Насонов Е.Л., Гусева И.А., Александрова Е.Н. Проблемы персонализированной терапии ревматоидного артрита генно-инженерными биологическими препаратами. *Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита.* М.: ИМА-ПРЕСС; 2013:489–509.
10. Ronninger M., Guo Y., Shchetynsky K. et al. The alance of expression of PTPN22 splice forms is significantly different in rheumatoid arthritis patients compared with controls. *Genome Med.* 2012;4(1):2.
11. Гусева И.А., Демидова Н.В., Сорока Н.Е. и др. Исследование полиморфизмов генов-кандидатов иммунного ответа как маркеров риска развития ревматоидного артрита и продукции аутоантител. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):21–30.

References

- Gromova M.A., Myasoedova S.E. Arterial hypertension, condition of a cardiovascular system and characteristic of pain at patients with a rheumatoid arthritis. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2014;10(4):651–653 (in Russ.).
- Gromova M.A., Myasoedova S.E. Features of the chronic pain syndrome in patients with rheumatoid arthritis and medical diagnostic tactics. *Klinitsist*. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-12-16 (in Russ.).
- Myasoedova E.E. The prevalence and risk factors of arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(2):31–34 (in Russ.).
- Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Osteoarthritis: pain determinants, treatment approaches. *RMJ*. 2016;24(22):1476–1480 (in Russ.).
- Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. Arterial hypertension in the rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;49(3):52–68 (in Russ.).
- Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: new data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(2):122–128 (in Russ.).
- Toms T.E., Panoulas V.F., Douglas K.M. et al. Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial under treatment of lipid associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis*. 2010;4:683–688.
- Pakhomya N.S., Uryasev O.M., Shakhnov A.V. The role of polymorphisms of some genes in the implementation of arterial hypertension. *Zemskiy vrach*. 2014;3–4 (24):21–24 (in Russ.).
- Nasonov E.L., Guseva I.A., Aleksandrova E.N. Problems of personalized therapy of rheumatoid arthritis with genetically engineered biological agents. *Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis*. M.: IMA-PRESS; 2013:489–509 (in Russ.).
- Ronninger M., Guo Y., Shchetynsky K. et al. The balance of expression of PTPN22 splice forms is significantly different in rheumatoid arthritis patients compared with controls. *Genome Med*. 2012;4(1):2.
- Guseva I.A., Demidova N.V., Soroka N.E. et al. Study of polymorphisms of candidate genes for the immune response as risk markers for the development of rheumatoid arthritis and production of autoantibodies. *Scientific and practical rheumatology*. 2016;54(1):21–30 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чернова Анна Александровна — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2977-1792.

Никулина Светлана Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6968-7627.

Толстокурова Юлия Александровна — клинический ординатор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2261-0868.

Контактная информация: Толстокурова Юлия Александровна, e-mail: yuliyatolstokorova@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** исследование проведено при финансировании ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (внутриуниверситетский грант). **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 10.07.2020, поступила после рецензирования 23.07.2020, принята в печать 07.08.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Anna A. Chernova — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine No. 1 Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky; 1 ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; ORCID iD 0000-0003-2977-1792.

Svetlana Yu. Nikulina — Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine No. 1 Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky; 1 ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; ORCID iD 0000-0002-6968-7627.

Yulia A. Tosltokorova — resident physician of the Department of Internal Medicine No. 1 Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky; 1 ul. Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022; ORCID iD 0000-0002-6968-7627.

Contact information: Yulia A. Tosltokorova, e-mail: yuliyatolstokorova@mail.ru. **Financial Disclosure:** The study was funded by Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (intra-university grant). **There is no conflict of interests.** Received 10.07.2020, revised 23.07.2020, accepted 07.08.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-475-482

Коморбидная патология у пациентов с подагрическим артритом по данным городского регистра Санкт-Петербурга за 2000–2019 гг.

А.Ю. Фонтуренко¹, Р.А. Башкинов^{1,2}, В.И. Мазуров^{1,2}, И.З. Гайдукова^{1,2}, М.С. Петрова^{1,2},
О.В. Инамова^{1,2}, А.А. Шаповалов³, И.М. Нагирняк³

¹ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург, Россия

³ООО «ТехЛаб», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение особенностей подагрического артрита (ПА) и коморбидных состояний у пациентов с ПА за период с 2000 по 2019 г.

Материал и методы: на основании данных Санкт-Петербургского городского регистра подагры и бессимптомной гиперурикемии за период с 2000 по 2019 г., сформированного на базе облачной электронной системы хранения данных GALENOS (ООО «ТехЛаб»), был проведен анализ клинического течения ПА и встречаемости коморбидных состояний при нем.

Результаты исследования: в исследование включены результаты обследования 1725 пациентов с ПА. Среднее время наблюдения составило 4,85±3,36 года. Преобладали хронические формы ПА, обострение зарегистрировали у 1198 (69,45%) пациентов, наличие тофусов — у 522 (30,26%). Достоверно превышала популяционную ($p \leq 0,05$ во всех случаях) частота таких коморбидных состояний, как артериальная гипертензия (АГ), острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе, стенокардия напряжения, тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность, транзиторная ишемическая атака в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, язвенная болезнь различных локализаций, хронический панкреатит, избыточная масса тела или ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь (МКБ) и хроническая болезнь почек. Повышенный уровень мочевой кислоты на момент обострения наблюдался у 91,42% пациентов с СД 2 типа, у 93,86% — с АГ, у 94,33% — с нефропатией, у 92,93% — с МКБ, у 97,75% — с ОИМ, у 93,96% — с избыточной массой тела / ожирением. Пациенты получали широкий спектр препаратов как для купирования обострения ПА и нормализации уровня мочевой кислоты, так и для лечения коморбидных состояний.

Выводы: пациенты с ПА имеют превышающую популяционный уровень встречаемость коморбидных состояний, выраженность которой ассоциируется с повышением уровня мочевой кислоты. Отмечается низкая приверженность лечению и отсроченное обращение в ревматологическую службу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подагрический артрит, подагра, тофус, коморбидность, мочевая кислота, гиперурикемия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Фонтуренко А.Ю., Башкинов Р.А., Мазуров В.И. и др. Коморбидная патология у пациентов с подагрическим артритом по данным городского регистра Санкт-Петербурга за 2000–2019 гг. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):475–482. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-475-482.

Features of gouty arthritis and comorbid conditions in it — data from the city register of Saint Petersburg for 2000–2019

A.Yu. Fonturenko¹, R.A. Bashkinov^{1,2}, V.I. Mazurov^{1,2}, I.Z. Gaidukova^{1,2}, M.S. Petrova^{1,2},
O.V. Inamova^{1,2}, A.A. Shapovalov³, I.M. Nagirnyak³

¹"North-Western state medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of health of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation

²Clinical rheumatology hospital No. 25, Saint Petersburg, Russian Federation

³TechLab LLC, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: To study of the features of the course of gout and the occurrence of comorbid conditions in patients with gouty arthritis for the period from 2000 to 2019.

Patients and Methods: Based on data from the Saint Petersburg city register of gout and asymptomatic hyperuricemia for the period from 2000 to 2019, formed on the basis of the GALENOS cloud electronic data storage system (© ООО Techlab), an analysis of the clinical course of gouty arthritis and the prevalence of comorbid conditions was performed.

Results: This study includes the results of a survey of 1,725 patients. The average follow-up time for patients was 4.85±3.36 (1–17) years. In the studied patients, chronic forms of gouty arthritis prevailed (exacerbation of chronic arthritis — 1198 (69.45%) patients, the presence of tofuses — in 522 (30.26%) patients. The frequency of comorbid conditions such as: arterial hypertension, acute myocardial infarction, tension angina, pulmonary embolism, cardiomyopathy, chronic heart failure, transient ischemic attack, acute cerebrovascular accident in history, chronic obstructive pulmonary disease, peptic ulcer disease of various localization, chronic pancreatitis, overweight or obesity, type

2 diabetes mellitus, chronic pyelonephritis, urolithiasis and chronic kidney disease significantly exceeded the population ($p \leq 0.05$). Elevated uric acid levels were observed in 91.42% of patients with type 2 diabetes, 93.86% with hypertension, 94.33% with nephropathy, 92.93% with urolithiasis, 97.75% with acute myocardial infarction and 93.96% with overweight /obesity. Patients received a wide range of medications for both relieving acute GA and normalizing UA levels, and for the treatment of comorbid conditions.

Conclusions: Patients with gouty arthritis have a high incidence of comorbid conditions, greater than in the population, the severity of which directly depends on the increase in the level of uric acid.

KEYWORDS: gouty arthritis, gout, tophus, comorbidity, uric acid, hyperuricemia.

FOR CITATION: Fonturenko A.Yu., Bashkinov R.A., Mazurov V.I. et al. Features of gouty arthritis and comorbid conditions in it — data from the city register of Saint Petersburg for 2000–2019. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):475–482. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-475-482.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается тенденция к росту числа пациентов с подагрой. В России доля больных подагрой увеличилась с 0,1% в 1970-х гг. до 0,3% в 2018 г. [1]. Подагра является заболеванием, ассоциированным с множеством коморбидных состояний. Многие хронические заболевания, такие как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), гиперлипидемия, хроническая болезнь почек (ХБП), чаще встречаются у пациентов с подагрой по сравнению с лицами, не страдающими данным заболеванием [2]. Интересным направлением представляется изучение взаимосвязей подагры с другими ревматическими заболеваниями. В литературе есть данные о частоте гиперурикемии и подагры у больных ревматоидным артритом (РА) [3], подтверждающие их связь со смертностью от ССЗ. Проводилось изучение сочетания подагры и псориатического артрита с формированием особого перекрестного синдрома. Предполагается участие кристаллов уратов в патогенезе псориатического артрита [4].

Проводились многочисленные исследования, посвященные изучению взаимосвязи уровня мочевой кислоты и наличия различной коморбидной патологии как при подагрическом артрите (ПА), так и при бессимптомной гиперурикемии. Некоторые авторы считают, что неоднородность изучаемых популяций и их смешение затрудняют вывод о причинно-следственных связях. Исследования менделевской рандомизации до сих пор не выявили широко распространенных причинно-следственных связей между уровнем сывороточной мочевой кислоты и коморбидными заболеваниями [2].

Цель исследования — изучение особенностей ПА и коморбидных состояний у пациентов с ПА за период с 2000 по 2019 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ проведен на основании данных Санкт-Петербургского городского регистра подагры и бессимптомной гиперурикемии, сформированного на основании данных медицинских карт 1725 пациентов, госпитализированных в Городской центр подагры с обострением ПА. Регистр сформирован на базе облачной электронной системы хранения данных GALENOS (ООО «ТехЛаб»). Критерий включения в исследование — наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

В регистр включали сведения о половой принадлежности и возрасте пациента, этиологии подагры (первичная или вторичная), характере течения заболевания

(острый ПА, хронический ПА, хроническая тофусная подагра), функциональном классе (ФК) недостаточности функции суставов. Учитывали наличие коморбидных состояний. Регистрировали препараты, которые получали пациенты в рамках основного заболевания, и наличие коморбидных состояний. Критериями наличия нефропатии у пациента были: наличие суточной потери белка $\geq 0,3$ г/сут и/или стойкое изменение мочевого осадка (в ≥ 2 последовательно взятых анализах мочи), и/или изолированное снижение скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин (по клиренсу креатинина) [5]. Подагрическую нефропатию диагностировали при отсутствии других заболеваний, способных вызвать нарушение функции почек.

Внесение данных пациентов в регистр проводилось в обезличенном виде, не позволяющем идентифицировать отдельного пациента как личность. Каждому пациенту присваивался индивидуальный номер. Исследование проводилось с одобрения локального комитета по этике ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова и ГБУЗ КРБ № 25 с соблюдением Федерального закона о персональных данных РФ с поправкой от 30.12.2017 г.

Статистический анализ проводили для всех включенных в исследование пациентов с использованием пакета программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoftInc, США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения признака его описывали в виде среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). При характере распределения данных, отличном от нормального, применялся критерий χ^2 . Корреляционные взаимосвязи между количественными признаками рассчитывались с применением коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. Различия и взаимосвязи считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-демографическая характеристика 1725 пациентов, включенных в регистр, представлена в таблице 1.

Для купирования обострения ПА применяли нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики, глюкокортикоиды и колхицин. Уратснижающая терапия была представлена различными дозами аллопуринола, фебуксостата, бензбромарона, цитратной смеси (табл. 2). Применялись экстракорпоральные методы лечения — плазмаферез и внутривенное лазерное облучение крови.

Распространенность коморбидных состояний у пациентов с ПА и в общей популяции представлена в таблице 3.

Таблица 1. Клинико-демографические особенности пациентов с подагрическим артритом (n=1725)
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with gouty arthritis (n=1725)

Мужчины, n (%) / Men, n (%)	1440 (83)
Женщины, n (%) / Women, n (%)	285 (17)
Среднее время наблюдения за пациентами, лет / Average follow-up period, years	4,85±3,36 (1-17)
Возраст ≤55 лет у мужчин и ≤65 лет у женщин (средний возраст 65,5±7 (56-91) лет), n (%) Age ≤ 55 years in men and ≤ 65 years in women (mean age 65.5±7 (56-91) years), n (%)	793 (46)
Возраст >55 лет у мужчин и >65 лет у женщин (средний возраст 48,5±8,7 (29-65) года), n (%) Age > 55 years in men and > 65 years in women (mean age 48.5±8.7 (29-65) years), n (%)	932 (54)
Острый ПА, n (%) / Acute GA, n (%)	5 (0,29)
Хронический ПА, n (%) / Chronic GA, n (%)	1198 (69,45)
Тофусная подагра, n (%) / Tophaceous gout, n (%)	522 (30,26)
Формирование тофусов, n (%) / Tophus formation and resorption, n (%)	102 (19,54)
Формирование и рассасывание тофусов, n (%) / Tophus formation and resorption, n (%)	4 (0,77)
Среднее время формирования тофусов, лет (диапазон) / Average time of tophus formation, years (range)	5,36±3,39 (1-15)
Среднее время рассасывания тофусов, лет (диапазон) / Average time of tophus resorption, years (range)	3,48±1,97 (1-8)
I ФК недостаточности суставов, n (%) / Joint insufficiency of FC I, n (%)	16 (0,93)
II ФК недостаточности суставов, n (%) / Joint insufficiency of FC II, n (%)	1612 (93,44)
III ФК недостаточности суставов, n (%) / Joint insufficiency of FC III, n (%)	59 (3,43)
Прогрессирование от I до II ФК недостаточности суставов, n (%) / Progression of joint insufficiency from FC I to II, n (%)	7 (0,41)
Прогрессирование от II до III ФК недостаточности суставов, n (%) / Progression of joint insufficiency from FC II to III, n (%)	25 (1,44)
Прогрессирование от II до IV ФК недостаточности суставов, n (%) / Progression of joint insufficiency from FC II to IV, n (%)	1 (0,06)
Уменьшение степени тяжести недостаточности суставов от III до II ФК, n (%) / Decrease of joint insufficiency FC III to II, n (%)	5 (0,29)
Среднее время прогрессирования с I до II ФК, лет / Average time of progression from FC I to II, years	5,57±4,04 (1-11)
Среднее время прогрессирования со II до III ФК, лет / Average time of progression from FC II to III, years	6±4,06 (1-15)
Среднее время уменьшения ФК, лет / Average time of FC decrease, years	3,2±2,8 (1-8)
Наличие другого ревматологического заболевания до дебюта ПА, n (%) / Presence of another rheumatological disease before the GA onset, n (%)	45 (2,61)
Смена диагноза в ходе наблюдения, n (%) / Change of diagnosis during follow-up, n (%)	7 (0,41)
Сопутствующая ревматологическая патология у пациентов с ПА, n (%) / Concomitant rheumatological pathology in patients with GA, n (%)	1236 (71,65)

Примечание. ПА — подагрический артрит, ФК — функциональный класс.

Note. GA — gouty arthritis; FC — functional class.

Таблица 2. Лечение обострений и уратснижающая терапия у пациентов с подагрическим артритом (n=1725)
Table 2. Treatment of exacerbations and urate-lowering therapy in patients with gouty arthritis (n=1725)

Препарат (группа) / Preparation (group)	Количество человек (%) / Number of patients (%)
Нестероидные противовоспалительные препараты / Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	1520 (88,12)
Анальгетики / Analgesics	113 (6,55)
Глюкокортикоиды / Glucocorticoids	1032 (59,83)
Колхицин / Colchicine	253 (14,67)
Аллопуринол / Allopurinol	1470 (85,22)
Фебуксостат / Febuxostat	151 (8,75)
Бензбромарон / Benzbromarone	1 (0,06)
Цитратная смесь (калия гидрокарбонат + лимонная кислота + натрия цитрат) Potassium citrate mixture (potassium bicarbonate + citric acid + sodium citrate)	657 (38,09)
Внутривенное лазерное облучение крови / Intravenous laser blood irradiation	302 (17,51)
Плазмаферез / Plasmapheresis	187 (10,84)

Таблица 3. Коморбидные состояния у пациентов с подагрическим артритом и в общей популяции**Table 3.** Comorbid conditions in patients with gouty arthritis and in the total population

Патология Pathology	ПА / GA, n=1725 (%)	Общая популяция Total population	Патология Pathology	ПА / GA, n=1725 (%)	Общая популяция Total population
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	1461 (84,7)*	60% [6]	ХБП I-V стадий CKD of stage I-IV	1223 (70,9)*	36% [5]
Стенокардия напряжения I-IV ФК Angina of effort of FC I-IV	202 (11,17)*	≈ 6% [7]	Язвенная болезнь различной локализации Peptic ulcer disease	200 (11,59)*	5-10% [15]
Нарушения ритма и проводимости Rhythm and conduction disorders	215 (12,46)	—	Хронический холецистит различной этиологии Chronic cholecystitis of various etiology	41 (2,38)	—
ХСН I-IV ФК / CHF of FC I-IV	278 (16,12)*	7% [7]	Нефропатия различного генеза Nephropathy of diverse origins	725 (42,03)	—
ОИМ в анамнезе History of AMI	123 (7,13)*	129 случаев на 100 тыс. населения [8] 129 cases per 100 thousand population [8]	Бронхиальная астма Asthma	52 (3,04)	—
ТЭЛА в анамнезе History of PE	11 (0,64)*	23-220 на 100 тыс. населения [7] 23-220 per 100 thousand population [7]	Хронический гастрит Chronic gastritis	320 (18,55)	—
ТИА в анамнезе History of TIA	17 (0,99)*	200-500 тыс. ежегодно [9] 200-500 thousand annually [9]	Хронический пиелонефрит Chronic pyelonephritis	237 (13,74)*	До 20% [12] Up to 20% [12]
ОНМК в анамнезе History of CA	102 (5,91)*	3,2 на 1000 населения [10] 3.2 per 1000 population [10]	ЖКБ GD	199 (11,54)	—
Ожирение Obesity	490 (28,41)*	30% и 25% соответственно [11] 30 and 25%, respectively [11]	Нарушения толерантности к глюкозе Impaired glucose tolerance	145 (8,41)	—
Нарушения гликемии натощак Impaired fasting glycemia	2 (0,12)	—	Хронический вирусный гепатит В Chronic viral hepatitis B	19 (1,1)	—
Хронический панкреатит Chronic pancreatitis	104 (6,02)*	4-8 на 100 тыс. населения [15] 4-8 per 100 thousand population [15]	НАЖБП / NAFLD	189 (10,96)	—
СД 2 типа / Type 2 DM	382 (22,14)*	До 20% / Up to 20% [11]	Хронический вирусный гепатит С Chronic viral hepatitis C	17 (0,99)	—
Хронический гломерулонефрит Chronic glomerulonephritis	15 (0,87)	—	Цирроз печени различной этиологии Cirrhosis of various etiology	4 (0,23)	—
ГЭРБ / GERD	94 (5,45)	—	Хронический гастродуоденит Chronic gastroduodenitis	67 (3,94)	—
ХОБЛ / COPD	113 (6,55)*	15% [14]			
Мочекаменная болезнь Urolithiasis	655 (37,970)*	737,5 на 100 тыс. населения [13] 737,5 per 100 thousand population [13]			

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ОИМ — острый инфаркт миокарда в анамнезе, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТИА — транзиторная ишемическая атака (в анамнезе), ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения (в анамнезе), СД — сахарный диабет 2 типа, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; * — $p \leq 0,05$.

Note. CHF — chronic heart failure, AMI — acute myocardial infarction, PE — pulmonary embolism, TIA — transient ischemic attack, CA — cerebrovascular accident, DM2 — type 2 diabetes mellitus, CKD — chronic kidney disease, COPD — Chronic Obstructive Pulmonary Disease; GERD — gastroesophageal reflux disease; GD — Gallstone disease; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; * — $p \leq 0,05$.

Повышенный уровень мочевой кислоты на момент обострения наблюдался у 91,42% пациентов с СД 2 типа, у 93,86% — с АГ, у 94,33% — с нефропатией, у 92,93% — с МКБ, у 97,75% — с острыми инфарктом миокарда (ОИМ) в анамнезе, у 93,96% — с избыточной массой тела / ожирением.

Возрастных различий не получено ($p > 0,05$) для следующих коморбидных состояний: МКБ (мочекаменная болезнь) и избыточная масса тела / ожирение у женщин и гиперхолестеринемия у мужчин.

Лечение сопутствующих заболеваний проводилось различными классами препаратов, в т. ч. влияющими на обмен углеводов и мочевой кислоты (табл. 4).

Несмотря на рекомендуемое повторное обращение, по нашим наблюдениям, только 456 (26,43%) человек повторно обращались в Городской центр подагры для оценки динамики заболевания и коррекции терапии, что говорит о низкой степени приверженности данной группы пациентов лечению и недостаточном контроле за уровнем мочевой кислоты в динамике.

Таблица 4. Терапия сопутствующих заболеваний у пациентов с подагрическим артритом в исследуемой выборке (n=1725)**Table 4.** Treatment of comorbidities in patients with gouty arthritis in the study sample (n=1725)

Группа препаратов Group of preparations, n (%)	Лекарственное средство Medication	n (%)	Группа препаратов Group of preparations, n (%)	Лекарственное средство Medication	n (%)
Антиагреганты Antiaggregants 894 (51,83)	Дипиридамо́л / Dipyridamole	424 (24,58)	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента Angiotensin-converting enzyme inhibitors 825 (47,83)	Спирарил / Spirapril	1 (0,06)
	Ацетилсалициловая кислота Acetylsalicylic acid	326 (18,9)		Трандолаприл Trandolapril	1 (0,06)
	Пентоксифиллин / Pentoxifylline	97 (5,62)		Лозартан / Losartan	554 (32,12)
	Клопидогрел / Clopidogrel	43 (2,49)		Валсартан / Valsartan	72 (4,17)
	Тикагрелор / Ticagrelor	4 (0,23)		Азилсартан / Azilsartan	9 (0,52)
Антикоагулянты Anticoagulants 108 (6,26)	Аценокумарол / Acenocumarol	52 (3,01)	Блокаторы рецепторов ангиотензина II Angiotensin II receptor blockers 649 (37,62)	Кандесартан / Candesartan	7 (0,41)
	Ривароксабан / Rivaroxaban	17 (0,99)		Телмисартан / Telmisartan	4 (0,23)
	Апиксабан / Apixaban	14 (0,81)		Ирбесартан / Irbesartan	2 (0,12)
	Сулодексид / Sulodexide	13 (0,75)		Олмесартан / Olmesartan	1 (0,06)
	Дабигатран / Dabigatran	4 (0,23)		Моксонидин / Moxonidine	164 (9,51)
	Далтепарин Dalteparin	5 (0,29)		Рилменидин Rilmenidine	5 (0,29)
	Гепарин / Heparin	3 (0,17)		Антагонисты имидазолиновых рецепторов Imidazoline receptors antagonists 169 (9,8)	Спиринолактон / Spironolactone
β-адреноблокаторы Beta blockers 745 (43,19)	Бисопролол / Bisoprolol	491 (28,46)	Индапамид / Indapamide		113 (6,55)
	Метопролол / Metoprolol	178 (10,32)	Торасемид / Torasemide		62 (3,59)
	Небиволол Nebivolol	24 (1,39)	Гидрохлоротиазид Hydrochlorothiazide		55 (3,19)
	Атенолол / Atenolol	18 (1,04)	Фуросемид / Furosemide		16 (0,93)
	Соталол / Sotalol	17 (0,99)	Хлорталидон / Chlorthalidone		11 (0,64)
	Карведилол / Carvedilol	7 (0,41)	Ацетазоламид / Acetazolamide		1 (0,06)
	Бетаксолол / Betaxolol	7 (0,41)	Эплеренон / Eplerenone		1 (0,06)
	Пропранолол / Propranolol	3 (0,17)	Липидснижающие препараты Lipid-lowering drugs 102 (5,91)		Аторвастатин / Atorvastatin
Блокаторы кальциевых каналов Calcium channel blockers 642 (37,22)	Амлодипин / Amlodipine	543 (31,48)			Розувастатин / Rosuvastatin
	Нифедипин / Nifedipine	67 (3,88)		Симвастатин / Simvastatin	6 (0,35)
	Верапамил / Verapamil	12 (0,7)		Фенофибрат / Fenofibrate	1 (0,06)
	Дилтиазем / Diltiazem	3 (0,17)	Метформин / Metformin	149 (8,64)	
	Фелодипин / Felodipine	2 (0,12)	Гликлазид / Gliclazide	35 (2,03)	
	Циннаризин / Cinnarizine	2 (0,12)	Глибенкламид / Glibenclamide	24 (1,39)	
	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента Angiotensin-converting enzyme inhibitors 825 (47,83)	Периндоприл / Perindopril	400 (23,19)	Глимепирид / Glimepiride	9 (0,52)
Эналаприл / Enalapril		252 (14,61)	Вилдаглиптин / Vildagliptin	7 (0,41)	
Лизиноприл / Lisinopril		130 (7,54)	Ситаглиптин / Sitagliptin	4 (0,23)	
Фозиноприл / Fosinopril		17 (0,99)	Саксаглиптин / Saxagliptin	2 (0,12)	
Рамиприл / Ramipril		15 (0,87)	Линаглиптин / Linagliptin	2 (0,12)	
Каптоприл / Captopril		4 (0,23)	Эмпаглифлозин / Empagliflozin	1 (0,06)	
Хинаприл / Quinapril		3 (0,17)	Дапаглифлозин / Dapagliflozin	1 (0,06)	
Зофеноприл / Zofenopril		2 (0,12)	Гликвидон / Gliquidone	1 (0,06)	
				Пероральные сахароснижающие препараты Oral hypoglycemic medications 235 (13,62)	

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлено, что почти у 70% пациентов выявлен хронический ПА, а у более чем 1/3 пациентов — тофусы, причем подавляющее большинство имели тофусы уже на момент обращения к врачу, что говорит о поздней диагностике заболевания. Ретроспективный анализ регистра не позволяет применять визуализирующие методы подтверждения, поэтому наличие тофусов оценивалось клинически.

По результатам нашего исследования, отмечена высокая частота коморбидных состояний у пациентов с ПА, причем тесно ассоциированная с уровнем мочевой кислоты (более 90% пациентов с СД 2 типа, АГ, нефропатией, МКБ, ОИМ, избыточной массой тела / ожирением имели повышенный уровень мочевой кислоты), часто превышающая уровень в общей популяции.

Полученные данные согласуются с данными крупных международных исследований, регистров и ранее проведенных нами исследований [16–18]. Так, масштабное когортное ретроспективное исследование, включавшее широкий круг больных ПА (от 17 тыс. до 123 тыс.) в Великобритании, США, Франции и Германии, определило АГ как самое частое сопутствующее состояние у пациентов с подагрой, независимо от страны, так же как и ИБС (включая ОИМ). ХБП наиболее часто диагностировалась у пациентов из Великобритании [16]. Результаты нашей работы подтверждают лидирующее место АГ в составе сопутствующей патологии (84% пациентов). Мы показали достоверно большую, чем в общей популяции, частоту как ССЗ, так и цереброваскулярных заболеваний ($p < 0,05$).

В плане терапии коморбидных состояний у пациентов с ПА имеются определенные ограничения, связанные с возможным повышением некоторыми лекарственными средствами уровня мочевой кислоты в крови (ацетилсалициловая кислота, диуретик и др.). Тем не менее в наблюдаемой выборке достаточно большое количество пациентов получали подобные препараты, в большинстве случаев — по жизненным показаниям, что могло играть дополнительную роль в формировании стойкой гиперурикемии. В этой связи следует рассмотреть возможность замены указанных препаратов на аналоги, не оказывающие влияние на метаболизм пуринов или, напротив, снижающие уровень мочевой кислоты (метформин, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, лозартан, фенофибрат и статины) [19, 20]. Данные препараты в достаточно большом объеме применялись у пациентов в исследуемой выборке, отмечено преобладание блокаторов кальциевых каналов (прежде всего, амлодипина), лозартана над другими блокаторами рецепторов ангиотензина II и ингибиторами АПФ, метформина — среди сахароснижающих препаратов, отдавалось предпочтение калийсберегающим диуретикам.

В литературе имеются данные о сочетании подагры с другими ревматическими заболеваниями, такими как системная красная волчанка (СКВ), РА, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, подкрепленные клиническими случаями [3, 4]. У части пациентов в дебюте заболевания предпочтение отдавалось другим нозологиям, чаще — РА, что неудивительно, учитывая возможное сходство клинической картины. В ходе наблюдения было выявлено, что у многих пациентов подагру дополняли другие ревматологические заболевания, а у небольшого числа лиц и вовсе проводился пересмотр

диагноза ввиду преобладания в клинико-лабораторной картине признаков другой нозологической формы (особенно при манифестации СКВ, полимиозита). Особенности данной когорты пациентов требуют дальнейшего изучения проблемы.

Выводы

Меры по обучению пациентов контролю уровня мочевой кислоты и коррекции его повышения являются недостаточными. Полученные результаты могут быть важны для планирования и выбора лекарственных средств при лечении как подагры, так и коморбидных заболеваний, исключая негативное лекарственное взаимодействие и лекарственно-индуцированную гиперурикемию. В ходе исследования мы пришли к следующим выводам:

1. Пациенты с ПА имеют широкий спектр коморбидных состояний с достоверно большей встречаемостью, чем в общей популяции.
2. Встречаемость коморбидных состояний напрямую взаимосвязана с повышением уровня мочевой кислоты.
3. Отмечается низкая приверженность лечению пациентов с подагрой и отсроченное обращение в ревматологическую службу.

Литература

1. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32–39.
2. Sumpter N.A., Saag K.G., Reynolds R.J., Merriman T.R. Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena? *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(2): 126–133. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000691.
3. Нурмагомаева З.С. Сочетание подагры с системной красной волчанкой у мужчины (клинический случай). *Дневник Казанской медицинской школы.* 2019;25(3):72–74.
4. Felten R., Duret P.M., Gottenberg J.E. et al. At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: "psout". *Clin Rheumatol.* 2020;39(5):1405–1413. DOI: 10.1007/s10067-020-04981-0.
5. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Научное общество нефрологов России. 2019. (Электронный ресурс). URL: <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf> (дата обращения: 05.08.2020).
6. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Российское кардиологическое общество. 2020. (Электронный ресурс). URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> (дата обращения: 05.08.2020).
7. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
8. Полибин Р.В. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2019.
9. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Транзиторные ишемические атаки: их значимость в прогрессировании цереброваскулярных заболеваний и актуальные вопросы медицинской реабилитации. *Медицинский совет.* 2019;9:22–30.
10. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Всероссийское общество неврологов, Ассоциация нейрохирургов России, МОО «Объединение нейроанестезиологов и нейрореаниматологов», Союз реабилитологов России. 2015. (Электронный ресурс). URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/stroke.pdf> (дата обращения: 02.08.2020).
11. Эндокринология. Учебное издание. Под ред. А.В. Гордиенко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
12. Клинические рекомендации. Хронический пиелонефрит у взрослых. Российское общество урологов. 2016. (Электронный ресурс). URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskii-pielonefrit-u-vzroslykh-utv-minzdravom-rossii/> (дата обращения: 01.08.2020).

13. Клинические рекомендации. Мочекаменная болезнь. Российское общество урологов. 2019. (Электронный ресурс). URL: <https://www.oorou.ru/public/uploads/ROU/Files/%D0%9A%D0%A0%D0%9C%D0%9A%D0%91%209.pdf> (дата обращения: 01.08.2020).
14. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Российское респираторное общество. 2018. (Электронный ресурс). URL: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:SxYOBHkxrZcj:spulmo.ru/download/%25D0%25A0%25D0%25B5%25D0%25BA%25D0%25BE%25D0%25BC%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B4%25D0%25B0%25D1%2586%25D0%25B8%25D0%25B8%2520%25D0%25BF%25D0%25BE%2520%25D0%25A5%25D0%259E%25D0%2591%25D0%259B%25202017.pdf+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ru> (дата обращения: 01.08.2020).
15. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
16. Nyberg F, Horne L, Morlock R. et al. Comorbidity Burden in Trial-Aligned Patients with Established Gout in Germany, UK, US, and France: a Retrospective Analysis. *Adv Ther.* 2016;33(7):1180–1198.
17. Мазуров В.И., Петрова М.С., Гайдукова И.З. и др. Коморбидность при подагрическом артрите по данным Санкт-Петербургского городского регистра подагры 2016–2018 гг. *Терапия.* 2019;6(32):27–34. DOI: 10.18565/therapy.2019.6.27-34.
18. Мазуров В.И., Петрова М.С., Гайдукова И.З. и др. Терапия подагрического артрита по данным Санкт-Петербургского городского регистра подагры. Современные реалии. *Терапия.* 2019;8(34):110–117.
19. Жиляев Е.В. Изменения в подходах к лечению подагры. *Трудный пациент.* 2017;15(10–11):1–19.
20. Максименко В.Б. и др. Применение сиюфора (метформина) в лечении метаболического синдрома у больных подагрой в стационаре. *Научно-практическая ревматология.* 2007;4:55–59.
13. Clinical guidelines. Urolithiasis disease. Russian Society of Urology. 2019. (Electronic resource). URL: <https://www.oorou.ru/public/uploads/ROU/Files/%D0%9A%D0%A0%D0%9C%D0%9A%D0%91%209.pdf> (access date: 01.08.2020).
14. Clinical guidelines. Chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society. 2018 (Electronic resource). URL: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:SxYOBHkxrZcj:spulmo.ru/download/%25D0%25A0%25D0%25B5%25D0%25BA%25D0%25BE%25D0%25BC%25D0%25B5%25D0%25BD%25D0%25B4%25D0%25B0%25D1%2586%25D0%25B8%25D0%25B8%2520%25D0%25BF%25D0%25BE%2520%25D0%25A5%25D0%259E%25D0%2591%25D0%259B%25202017.pdf+&cd=1&hl=ru&ct=clnk&gl=ru> (access date: 01.08.2020).
15. Clinical guidelines. Gastroenterology. Ed. V.T. Ivashkina. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).
16. Nyberg F, Horne L, Morlock R. et al. Comorbidity Burden in Trial-Aligned Patients with Established Gout in Germany, UK, US, and France: a Retrospective Analysis. *Adv Ther.* 2016;33(7):1180–1198.
17. Mazurov V.I., Petrova M.S., Gaidukova I.Z. et al. Comorbidity in gouty arthritis according to the St. Petersburg city register of Gout 2016–2018. *Terapiya.* 2019;6(32): 27–34 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2019.6.27-34.
18. Mazurov V.I., Petrova M.S., Gaidukova I.Z. et al. Therapy of gouty arthritis according to the St. Petersburg city register of gout. *Modern realities. Terapiya.* 2019;8(34):110–117 (in Russ.).
19. Zhilyaev E.V. Changes in approaches to gout treatment. *Trudnyy patsiyent.* 2017;15(10–11):1–19 (in Russ.).
20. Maksimenko V.B. et al. The use of Siofor (metformin) in the treatment of metabolic syndrome in patients with gout in the hospital. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2007;4:55–59 (in Russ.).

References

1. Galushko E.A., Nasonov E.L. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2018;46(1):32–39 (in Russ.).
2. Sumpter N.A., Saag K.G., Reynolds R.J., Merriman T.R. Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena? *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(2):126–133. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000691.
3. Nurmagomaeva Z.S. Combination of gout with systemic lupus erythematosus in a man (clinical case). *Dnevnik Kazanskoj meditsinskoy shkoly.* 2019;25(3):72–74 (in Russ.).
4. Felten R., Duret P.M., Gottenberg J.E. et al. At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: “psout”. *Clin Rheumatol.* 2020;39(5):1405–1413. DOI: 10.1007/s10067-020-04981-0.
5. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. Scientific Society of Nephrologists of Russia. 2019. (Electronic resource). URL: <http://www.nephro.ru/content/files/standards/ckdru.pdf> (date of treatment: 08/05/2020).
6. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. Russian Society of Cardiology. 2020. (Electronic resource). URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> (date of treatment: 08/05/2020).
7. Cardiology. National guidelines: short edition. Ed. Yu.N. Belenkova, R.G. Oganova. M.: GEOTAR-Media; 2012 (in Russ.).
8. Polybin R.V. Epidemiological aspects of myocardial infarction in the Russian Federation: thesis. M.; 2019 (in Russ.).
9. Kostenko E.V., Petrova L.V. Transient ischemic attacks: their significance in the progression of cerebrovascular diseases and topical issues of medical rehabilitation. *Meditsinskiy sovet.* 2019;9:22–30 (in Russ.).
10. Clinical guidelines. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. National Association for Stroke Control, All-Russian Society of Neurologists, Association of Neurosurgeons of Russia, MOO Association of Neuroanesthesiologists and Neuroresuscitators, Union of Rehabilitologists of Russia. 2015. (Electronic resource). URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/stroke.pdf> (access date: 02.08.2002).
11. Endocrinology. Educational edition. Ed. A.V. Gordienko. M.: GEOTAR-Media; 2012 (in Russ.).
12. Clinical guidelines. Chronic pyelonephritis in adults. Russian Society of Urology. 2016. (Electronic resource). URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskii-pielonefrit-u-vzroslykh-utv-minzdravom-rossii/> (access date: 01.08.2020).
13. **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**
Фонтуренко Александра Юрьевна — *клинический ординатор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0003-4860-0518.*
Мазуров Вадим Иванович — *академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, руководитель Центра аутоиммунных заболеваний, главный научный консультант, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.*
Башкинов Роман Андреевич — *аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; врач-ревматолог СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Подьяческая, д. 30; ORCID iD 0000-0001-9344-1304.*
Гайдукова Инна Зурабиевна — *д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.*
Петрова Марианна Семеновна — *к.м.н., руководитель Городского клинического центра подагры г. Санкт-Петербурга, заместитель главного врача СПб ГБУЗ «КРБ № 25»; 190068, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая*

Подъяческая, д.30; доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; ORCID iD 0000-0001-5261-6614.

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

Шаповалов Александр Анатольевич — директор ООО «ТехЛАБ»; 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Итальянская, д.17, литера А, оф. 258; ORCID iD 0000-0002-0736-0944.

Нагирняк Иван Михайлович — руководитель проектов ООО «ТехЛАБ»; 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Итальянская, д.17, литера А, оф. 258; ORCID iD 0000-0002-3492-9067.

Контактная информация: Фонтуренко Александра Юрьевна, e-mail: aleksa.fonturenko@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 20.09.2020, поступила после рецензирования 05.10.2020, принята в печать 18.10.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Alexandra Yu. Fonturenko — Clinical Resident of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4860-0518.

Vadim I. Mazurov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Honoured Scientist of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Center for Autoimmune Diseases, Chief Scientist, Head of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0797-2051.

Roman A. Bashkinov — post-graduate student of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation; rheumatologist, Clinical Rheumatology Hospital No. 25: 30, Bolshaya Podyacheskaya str., Saint Petersburg, 190068, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9344-1304.

Inna Z. Gaidukova — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3500-7256.

Marianna S. Petrova — Cand. of Sci. (Med.), Head of the City Clinical Center for Gout in Saint Petersburg, Deputy Head Physician, Clinical Rheumatology Hospital No. 25: 30, Bolshaya Podyacheskaya str., Saint Petersburg, 190068, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5261-6614.

Oksana V. Inamova — Cand. of Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Clinical Rheumatology Hospital No. 25: 30, Bolshaya Podyacheskaya str., Saint Petersburg, 190068, Russian Federation; Assistant Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Temporary Disability Examination and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov: 41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9126-3639.

Alexander A. Shapovalov — Director of Techlab LLC: 17, bld. A, office 258, Italyanskaya str., Saint Petersburg, 191186, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0736-0944.

Ivan M. Nagirnyak — Project Manager of Techlab LLC: 17, bld. A, office 258, Italyanskaya str., Saint Petersburg, 191186, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3492-9067.

Contact information: Alexandra Yu. Fonturenko, e-mail: aleksa.fonturenko@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interest.** **Received 20.09.2020, revised 05.10.2020, accepted 18.10.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-483-486

К вопросу о клинической значимости прямого обезболивающего эффекта таргетных препаратов у больных ревматоидным артритом

Е.В. Жилыев¹⁻³, Г.В. Лукина^{4,5}, Е.Н. Кольцова⁶, Е.И. Шмидт⁷, К.А. Лыткина⁸¹АО «ЕМЦ», Москва, Россия²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия⁴ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДМЗ, Москва, Россия⁵ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия⁶ГБУ «НИИОЗММ ДМЗ», Москва, Россия⁷ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия⁸ГБУЗ «ГКБ № 4 ДМЗ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка клинически значимого обезболивающего действия тофацитиниба у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы: проанализированы данные пациентов с РА из Московского единого регистра артрита. В качестве субъективных оценок рассматривались показатели: число болезненных суставов (ЧБС), индекс функциональной способности HAQ (Health Assessment Questionnaire), индекс активности заболевания RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3). В качестве объективных показателей воспалительной активности анализировались число припухших суставов (ЧПС) и уровень С-реактивного белка (СРБ). Выполнена оценка частных от деления субъективных показателей на объективные во всех возможных сочетаниях для различных таргетных препаратов, использовавшихся в изучаемой группе пациентов. С учетом наблюдательного характера исследования проводился поиск конфаундеров для всех указанных отношений (частных от деления). Сравнение рассчитанных индексов на фоне лечения различными таргетными препаратами производилось с поправкой на выявленные конфаундеры. Процесс отбора конфаундеров осуществлялся в 2 этапа: 1) предварительный отбор показателей, имеющих достоверную однофакторную связь с зависимой переменной; 2) последующий обратный пошаговый отбор переменных в рамках обобщенной линейной модели.

Результаты исследования: в анализ включили 944 эпизода лечения у 832 пациентов. Длительность эпизодов составила 1312±1006 дней. В том числе было проанализировано 93 эпизода лечения тофацитинибом (средняя длительность 836±453 дня). При анализе с поправкой на выявленные конфаундеры обнаружено, что показатели ЧБС/(ЧПС+1), HAQ/(ЧПС+1) и RAPID3/(ЧПС+1) на фоне приема тофацитиниба были достоверно ниже средних значений, полученных при использовании таргетных препаратов в целом. Достоверных различий между препаратами по отношению изучаемых субъективных показателей к уровню СРБ выявить не удалось.

Заключение: выраженность субъективных ощущений и функциональных нарушений у пациентов, получающих лечение тофацитинибом, может быть меньше при той же выраженности объективных признаков артрита в сравнении с генно-инженерными противовоспалительными препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: таргетный препарат, генно-инженерный противовоспалительный препарат, тофацитиниб, ревматоидный артрит, реальная клиническая практика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Жилыев Е.В., Лукина Г.В., Кольцова Е.Н. и др. К вопросу о клинической значимости прямого обезболивающего эффекта таргетных препаратов у больных ревматоидным артритом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):483–486. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-483-486.

Clinical significance of the direct analgesic effect of targeted medications in patients with rheumatoid arthritis

E.V. Zhilyaev¹⁻³, G.V. Lukina^{4,5}, E.N. Koltsova⁶, E.I. Shmidt⁷, K.A. Lytkina⁸¹AO "EMC", Moscow, Russian Federation²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁴Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation⁵Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation⁶Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare

Department, Moscow, Russian Federation

⁷City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation⁸City Clinical Hospital No. 4, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the possibility of clinically significant analgesic effect of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis (RA) under the conditions of actual clinical practice.

Patients and Methods: data of patients with RA from the Moscow Unified Register of Arthritis (MERA) were analyzed. The subjective indicators included tender joint count (TJC), the HAQ (Health Assessment Questionnaire) Functional Capacity Index, the RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) Disease Activity Index. Swollen joint count (SJC) and the level of C-reactive protein (CRP) were analyzed as objective indicators of inflammatory activity. The estimation was conducted of the quotient obtained when subjective indicators were divided by objective indicators in all possible combinations for various targeted medications used in the studied group of patients. Given the observational nature of the study, the search was carried out for confounding factors for all of these quotients. The calculated indices were compared during treatment with various targeted medications, adjusted for detected confounding factors. The process of selecting confounding factors was carried out in 2 stages — preliminary selection of indicators that have a significant one-factor association with the dependent variable, and subsequent reverse stepwise selection of variables within the framework of a generalized linear model.

Results: the analysis included 944 episodes of treatment in 832 patients. The duration of episodes was 1312 ± 1006 days. In particular, 93 episodes of tofacitinib treatment were analyzed (average duration — 836 ± 453 days). When the analysis was adjusted for the detected confounding factors, it was found that the indicators of TJC/(SJC+1), HAQ/(SJC+1) and RAPID3/(SJC+1) during tofacitinib therapy were significantly lower than the average values obtained with target medications. There were no significant differences between the medications in relation to the studied subjective indicators and the level of CRP.

Conclusions: the severity of subjective perceptions and functional disorders in patients treated with tofacitinib may be less with the same severity of arthritis objective indicators compared to genetically engineered anti-inflammatory drugs.

KEYWORDS: targeted medication, genetically engineered anti-inflammatory drug, tofacitinib, rheumatoid arthritis, real clinical practice.

FOR CITATION: Zhilyaev E.V., Lukina G.V., Koltsova E.N. et al. Clinical significance of the direct analgesic effect of targeted medications in patients with rheumatoid arthritis. Russian Medical Review. 2020;4(8):483–486. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-483-486.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет привели к внедрению в клиническую практику лечения ревматоидного артрита (РА) и псориатического артрита (ПсА) нового класса таргетных иммуносупрессоров — ингибиторов янус-киназ (JAK), низкомолекулярных средств, прерывающих внутриклеточную передачу многих провоспалительных сигналов. Первым из препаратов этого класса для клинического применения зарегистрирован тофацитиниб, который блокирует преимущественно янус-киназу-1 (JAK1) и янус-киназу-3 (JAK3) и в меньшей степени — янус-киназу-2 (JAK2) [1].

Некоторые теоретические данные позволяют предполагать наличие у блокатора JAK-киназ тофацитиниба прямого обезболивающего эффекта. Так, продемонстрирована способность интерлейкина-6 (ИЛ-6) усиливать гипералгезию как на уровне нервных окончаний, так и на уровне центральной нервной системы. Сигнал от рецептора ИЛ-6 проводится через JAK/STAT-путь, включающий JAK1, JAK2 и транскрипционные факторы семейства STAT (signal transducer and activator of transcription) — STAT1, STAT3-молекулы, и может быть прерван тофацитинибом [2]. Блокада JAK/STAT3-пути приводит к уменьшению гипералгезии, вызванной длительной компрессией нервных окончаний [3].

A. Ogdie et al. (2020) продемонстрировали, что тофацитиниб достоверно уменьшает боль, оцененную с помощью различных опросников, у пациентов с РА, анкилозирующим спондилитом (АС) и ПсА [4]. Однако дизайн этого исследования не позволяет решить, в какой мере уменьшение боли опосредовано противовоспалительным действием препарата, а в какой — прямым анальгетическим эффектом. Известно, что и другие таргетные иммуносупрессоры купируют выраженность боли и других показателей, субъективно оцениваемых пациентами, при РА, АС и ПсА [5–8].

В то же время можно было бы предположить, что при наличии у препарата клинически значимого прямого анальгетического эффекта будет наблюдаться диспропорция между субъективными и объективными проявлениями заболевания, заметная в сравнении с эффектами других лекарств похожего действия. То есть препарат со значимым обезболивающим действием при том же уровне воспалительной активности у пациента будет демонстрировать существенно лучшую в сравнении с другими препаратами динамику субъективных симптомов заболевания.

Целью настоящего исследования стала оценка клинически значимого обезболивающего действия тофацитиниба у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были проанализированы данные пациентов с РА из Московского единого регистра артрита (MERA). В регистр включаются пациенты, получающие генно-инженерную биологическую или таргетную синтетическую противовоспалительную терапию за счет бюджетных средств, проживающие в Москве.

В качестве субъективных оценок рассматривались число болезненных суставов (ЧБС), индекс функциональной способности HAQ (Health Assessment Questionnaire), индекс активности заболевания RAPID3 (Routine Assessment Of Patient Index Data 3). В качестве объективных показателей воспалительной активности анализировались число припухших суставов (ЧПС), уровень С-реактивного белка (СРБ). Произведена оценка частных от деления субъективных показателей на объективные во всех возможных сочетаниях для различных таргетных препаратов, использовавшихся в изучаемой группе пациентов. Таким образом, рассчитывались следующие показатели: ЧБС/(ЧПС+1), HAQ/(ЧПС+1), RAPID3/(ЧПС+1), ЧБС/(СРБ+1), HAQ/(СРБ+1), RAPID3/(СРБ+1). Прибавление единицы к делителю применялось во избежание ошибочных и несоразмерно высоких больших значений частного при нулевых или близких к нулю значениях делителя. С учетом наблюдательного характера исследования проводился поиск конфаундеров для всех указанных отношений (частных от деления). Сравнение рассчитанных индексов на фоне лечения различными таргетными препаратами проводилось с поправкой на выявленные конфаундеры. Процесс отбора конфаундеров осуществлялся в 2 этапа: 1) предварительный отбор показателей, имеющих достоверную однофакторную связь с зависимой переменной; 2) последующий обратный пошаговый отбор переменных в рамках обобщенной линейной модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анализ было включено 944 эпизода лечения у 832 пациентов. Проанализированная длительность эпизодов со-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование**Table 1.** Anamnesis of patients included in the study

Показатель / Parameter		Значение / Value
Женщин, n (%) Women, n (%)		698 (83,9%)
Возраст, лет (M±SD) Age, y.o.; M ± SD		55,1±12,2
Длительность заболевания, лет (M±SD) Disease course, years; M ± SD		13,1±9,39
Год включения в регистр (M±SD) Year of registration; M ± SD		2014,2±2,83
Индекс массы тела, кг/м ² (M±SD) Body Mass Index, kg/m ² ; M ± SD		26,3±5,50
Серопозитивных по РФ, n (%) Seropositive patients with RF, n (%)		709 (85,2%)
АЦЦП-статус Anti-CCP status	АЦЦП-негативные Negative Anti-CCP	83 (10,0%)
	АЦЦП-позитивные Positive Anti-CCP	385 (46,3%)
	Не исследован Not studied	364 (43,8%)
Эрозивный артрит, n (%) Erosive arthritis, n (%)		480 (57,7%)
Клиническая стадия, n (%) Clinical stage, n (%):	Очень ранняя Very early	174 (21,8%)
	Ранняя / Early	201 (24,2%)
	Развернутая Advanced	330 (39,7%)
	Поздняя / Late	127 (15,9%)

Примечание. РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду.

Note: RF — rheumatoid factor; Anti-CCP — cyclic citrullinated peptide antibody.

ставила 1312±1006 дней. В том числе проанализировано 93 эпизода лечения тофацитинибом, их средняя длительность составила 836±453 дня. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице 1.

Конфаундеры, выбранные по вышеописанному протоколу, представленные в таблице 2. При анализе с поправкой на выявленные конфаундеры обнаружено, что показатели ЧБС/(ЧПС+1), НАQ/(ЧПС+1) и RAPID3/(ЧПС+1) на фоне приема тофацитиниба были достоверно ниже средних значений, полученных при применении таргетных препаратов в целом. Достоверных различий между препаратами по отношению изучаемых субъективных показателей к уровню СРБ выявить не удалось.

На фоне терапии тофацитинибом при том же ЧПС выявляются существенно меньшее по сравнению с другими таргетными препаратами ЧБС, меньшая выраженность функциональных нарушений, лучшая субъективная оценка общего состояния здоровья по опроснику RAPID3. Этот факт, с одной стороны, может служить косвенным подтверждением ранее предполагавшегося обезболивающего действия тофацитиниба. В таком случае этот эффект следует рассматривать как клинически значимый, поскольку он проявляется в важных для самочувствия пациента показателях.

С другой стороны, обнаруженные особенности эффекта тофацитиниба дают повод считать, что методы измерения эффективности препаратов, основанные на оценке их влияния на воспалительную активность, возможно, недооценивают действие тофацитиниба, поскольку клиническое улучшение и возрастание функциональных способностей пациента при его использовании могут быть непропорциональны достигнутому снижению воспалительной активности. По-видимому, для понимания результатов лечения тофацитинибом у пациентов с РА в качестве более корректных следует рассматривать субъективные показатели (например, RAPID3 и НАQ). Тофацитиниб не отличался от других препаратов по отноше-

Таблица 2. Соотношения объективных и субъективных показателей на фоне лечения тофацитинибом и на таргетной терапии в целом**Table 2.** The ratio of objective and subjective indicators during tofacitinib therapy and targeted therapy

Индекс Index	Нескорректированные значения Values Not Adjusted		Выявленные конфаундеры Detected Confounding Factors	Скорректированные значения (тофацитиниб) Adjusted Values (tofacitinib)	Значимость отличия от средних Significant difference of averages
	Тофацитиниб Tofacitinib	Генеральное среднее Assembly Average			
ЧБС/(ЧПС+1) TJC/(SJC+1)	1,93±2,40	2,40±2,78	Возраст, год начала лечения Age, Year of Treatment Initiation	1,95±0,45	0,014
НАQ/(ЧПС+1) HAQ/(SJC+1)	0,78±0,60	0,89±0,64	Возраст, год начала лечения, длительность РА, длительность лечения Age, Year of Treatment Initiation	0,583±0,114	0,039
RAPID3/(ЧПС+1) RAPID3/(SJC+1)	6,69±4,96	8,13±5,36	Возраст, год начала лечения, длительность лечения Age, Year of Treatment Initiation, Treatment Duration	6,75±0,80	0,001
ЧБС/(СРБ+1)* TJC/(CRP+1)*	1,15±1,83	1,17±1,73	Длительность утренней скованности в дебюте РА Morning Stiffness Duration in the RA Onset	1,15±0,18	0,263
НАQ/(СРБ+1)* HAQ/(CRP+1)*	0,38±0,36	0,40±0,41	Пол, длительность РА Sex, RA Duration	0,342±0,04	0,123
RAPID3/(СБР+1)* RAPID3/(CRP+1)*	3,26±2,74	3,78±3,71	ИМТ, длительность лечения BMI, Treatment Duration	3,47±0,43	0,527

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, НАQ — показатель соответствующего опросника (Health Assessment Questionnaire), RAPID3 — показатель многомерного опросника оценки здоровья RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), СРБ — С-реактивный белок (мг/л), РА — ревматоидный артрит, ИМТ — индекс массы тела; * при расчете индексов эпизоды лечения тоцилизумабом (n=113) были исключены.

Note: TJC — tender joint count; SJC — swollen joint count; HAQ — Health Assessment Questionnaire; RAPID3 — Routine Assessment of Patient Index Data 3; CRP — C-reactive protein in mg/L; RA — rheumatoid arthritis; BMI — Body Mass Index; * — tocilizumab treatment episodes (n=113) were excluded during indices calculation.

ниям субъективных показателей к уровню СРБ. Возможным объяснением этого факта может быть особое действие препарата и на этот показатель. Учитывая механизм действия тофацитиниба (блокирование проведения сигнала от рецептора ИЛ-6), можно предположить, что подобно ингибиторам ИЛ-6 этот препарат способен угнетать продукцию СРБ непропорционально степени подавления воспаления. В таком случае СРБ не может рассматриваться как корректная оценка уровня воспаления при использовании тофацитиниба.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженность субъективных ощущений и функциональных нарушений у пациентов, получающих лечение тофацитинибом, может быть меньше при той же выраженности объективных признаков артрита в сравнении с таковой на фоне генно-инженерных противовоспалительных препаратов. Это означает, что клиническая эффективность препарата может недооцениваться при использовании показателей, основанных на объективных проявлениях воспаления (например, ЧПС). Полученные результаты также подчеркивают важность функциональных показателей для оценки эффекта тофацитиниба. Изучение анальгетической активности таргетных препаратов может значительно повлиять на понимание механизмов их клинической эффективности.

Литература/References

- Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1293–1301. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207178.
- Busch-Dienstfertig M, González-Rodríguez S. IL-4, JAK-STAT signaling, and pain. *JAK-STAT*. 2013;2:e27638; <http://dx.doi.org/10.4161/jaks.27638>.
- Dominguez E, Mauborgne A, Mallet J et al. SOCS3-mediated blockade of JAK/STAT3 signaling pathway reveals its major contribution to spinal cord neuroinflammation and mechanical allodynia after peripheral nerve injury. *J Neurosci*. 2010;30(16):5754–5766.
- Ogdie A, de Vlam K, McInnes I.B et al. efficacy of tofacitinib in reducing pain in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *RMD Open*. 2020;6:e001042. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001042.
- Jansen J.P, Buckley F, Dejonckheere F et al. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs: a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:102.
- Gladman D.D, Mease P.J, Cifaldi M.A et al. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:163–168. DOI: 10.1136/ard.2006.057901.
- Gladman D, Fleischmann R, Coteur G et al. Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1085–1092. DOI: 10.1002/acr.22256.
- Mease P.J, Woolley J.M, Singh A et al. Patient-Reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:1221–1227.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

^{1–3}Жилыев Евгений Валерьевич — д.м.н., профессор, главный врач, профессор кафедры ревматологии, ведущий научный сотрудник НИЛ ревматических болезней; ORCID iD 0000-0002-9443-1164.

^{4,5}Лукина Галина Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательским отделом ревматологии, руководитель Московского городского ревматологического центра, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии; ORCID iD 0000-0001-7958-5926.

⁶Кольцова Екатерина Николаевна — заведующая организационно-методическим отделом по ревматологии; ORCID iD 0000-0002-5202-4878.

⁷Шмидт Евгения Исаковна — к.м.н., заведующая ревматологическим отделением; ORCID iD 0000-0001-8814-9704.

⁸Лыткина Каринэ Арнольдовна — к.м.н., заведующая ревматологическим отделением; ORCID iD 0000-0001-9647-7492.

¹АО «ЕМЦ». 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35.

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

⁴ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логонова ДМЗ. 111123, Россия, г. Москва, Энтузиастов шоссе, д. 86, стр. 6.

⁵ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

⁶ГБУ «НИИОЗММ ДМЗ». 115088, Россия, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9.

⁷ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова. 119049, Россия, г. Москва, Ленинский просп., д. 8.

⁸ГБУЗ «ГКБ № 4 ДМЗ». 115093, Россия, г. Москва, ул. Павловская, д. 25.

Контактная информация: Жилыев Евгений Валерьевич, e-mail: zhilyayev@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.06.2020, поступила после рецензирования 30.06.2020, принята в печать 16.07.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

^{1–3}Eugenii V. Zhilyaev — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, Professor of the Department of Rheumatology, Leading Researcher of the Research Laboratory of Rheumatological Diseases; ORCID iD 0000-0002-9443-1164.

^{4,5}Galina V. Lukina — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Rheumatology, Head of the Moscow City Rheumatology Center; ORCID iD 0000-0001-7958-5926.

⁶Ekaterina N. Koltsova — Head of the Organizational and Methodological Department of Rheumatology, ORCID iD 0000-0002-5202-4878.

⁷Evgeniya I. Shmidt — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Rheumatology; ORCID iD 0000-0001-8814-9704.

⁸Karine A. Lytkina — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Rheumatology; ORCID iD 0000-0001-9647-7492.

¹AO "EMC". 35, Schepkina str., Moscow, 129090, Russian Federation.

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., bld. 1, Moscow, 125993, Russian Federation.

³Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation.

⁴Loginov Moscow Clinical Scientific Center. 86, Entusiastov road, bld. 6, Moscow, 111123, Russian Federation.

⁵Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova. 34A, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation.

⁶Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department. 9, Sharikopodshipnikovskaya str., Moscow, 115088, Russian Federation.

⁷City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov. 8, Leningkiy prospect, Moscow, 119049, Russian Federation.

⁸City Clinical Hospital No. 4. 25, Pavlovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation.

Contact information: Eugenii V. Zhilyaev, e-mail: zhilyayev@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 15.06.2020, revised 30.06.2020, accepted 16.07.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-487-491

Современный подход к лечению боли в плечевом суставе

И.Р. Гафаров^{1,2}, У.Ф. Мухаметов^{1,2}, С.Ю. Глазунов³, Р.А. Саубанов³, Ф.С. Мусина³¹АНО ДПО «Институт профессионального образования в сфере здравоохранения и социального развития», Уфа, Россия²ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, Уфа, Россия³ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и безопасность применения препарата гиалуроновой кислоты (ГК) при плечелопаточном периартрите.

Материал и методы: в исследовании участвовали 42 пациента (средний возраст — 55,8±3,03 года) с плечелопаточным периартритом, которых разделили на 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=19) вводили препарат ГК 1 раз в неделю вокруг периартикулярной ткани плечевого сустава. Продолжительность курса составила 3 инъекции. Во 2-ю группу вошли пациенты (n=23), у которых применяли глюкокортикостероиды (ГКС) однократно на весь курс лечения, только при отсутствии клинического эффекта препарат вводился повторно. До и после проведения терапии оценивали выраженность боли при активных и пассивных движениях по 100-мм визуально-аналоговой шкале, а также проводили оценку по опроснику нарушения жизнедеятельности при заболеваниях плечевого пояса и Оксфордскому опроснику о состоянии плеча.

Результаты исследования: на фоне проводимой терапии отмечали существенно более выраженное уменьшение боли в плечевом суставе, а также снижение ограничения жизнедеятельности из-за поражения плечевого сустава у пациентов 1-й группы по сравнению с таковыми у пациентов 2-й группы. У пациентов 1-й группы реабилитационный потенциал превосходил таковой у пациентов 2-й группы, положительный ответ на проводимую терапию в 1-й группе зарегистрировали у 18 (95%) пациентов, только у 1 пациента 1-й группы сохранялся болевой синдром в плечевом суставе, в аналогичном периоде наблюдения во 2-й группе у 8 (35%) пациентов параметры качества жизни так и не достигли значений 1-й группы. У пациентов обеих групп не зарегистрировали системных нежелательных реакций и изменений гемограмы.

Заключение: использование ГК повышает реабилитационный потенциал у пациентов с плечелопаточным периартритом. Препарат ГК хорошо переносится при правильной технике инъекции и обладает благоприятным профилем безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плечелопаточный периартрит, тендопатия, гиалуроновая кислота, локальная инъекционная терапия, реабилитационный потенциал.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гафаров И.Р., Мухаметов У.Ф., Глазунов С.Ю. и др. Современный подход к лечению боли в плечевом суставе. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):487–491. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-487-491.

Modern methods for the treatment of shoulder joint pain

I.R. Gapharov^{1,2}, U.F. Mukhametov^{1,2}, S.Yu. Glazunov³, R.A. Saburov³, F.S. Musina³¹Institute for Professional Education in Healthcare and Social Development, Ufa, Russian Federation²Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa, Russian Federation³Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the clinical efficacy and safety of the hyaluronic acid (HA) with scapulothoracic periarthritis.

Patients and Methods: the study involved 42 patients (mean age 55.8±3.03 years) with scapulothoracic periarthritis, who were divided into 2 groups. Group 1 received HA once a week around periarticular tissue of the shoulder joint. Course duration — 3 injections. Group 2 included patients (n=23) who were treated with glucocorticosteroids (GCS) once for the entire treatment course. The drug was re-administered only if there was no clinical effect. Before and after the therapy, the severity of pain in active and passive movements was assessed using a 100-mm long visual-analog scale, as well as Health Assessment Questionnaire disability index in diseases of the shoulder girdle and Oxford Shoulder Score.

Results: during therapy, there was a significantly more pronounced reduction in the shoulder joint pain, as well as a decrease in disability index due to shoulder joint disorder in group 1 versus group 2. In group 1, the rehabilitation potential exceeded that of group 2, in 18 (95%) patients of group 1 there was a positive response to the therapy, and only group 1 had pain in the shoulder joint, while in the same period of follow-up in group 2, 8 (35%) patients did not reach the values of group 1. No systemic adverse events or changes in the hemogram were registered in patients from both groups.

Conclusion: the use of HA enhances the rehabilitation potential in patients with scapulothoracic periarthritis. HA is well tolerated with proper injection and administration techniques and had a favorable safety profile.

KEYWORDS: scapulothoracic periarthritis, tendinopathy, hyaluronic acid, local injection therapy, rehabilitation potential.

FOR CITATION: Gapharov I.R., Mukhametov U.F., Glazunov S.Yu. et al. Modern methods for the treatment of shoulder joint pain. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):487–491. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-487-491.

ВВЕДЕНИЕ

Дегенеративные заболевания плечевого сустава — это ряд полиэтиопатогенетических заболеваний, характеризующихся деструктивно-дистрофическими изменениями самого плечевого сустава и окружающих его тканей. Дегенеративные заболевания плечевого сустава являются наиболее частой причиной обращения пациентов за медицинской помощью. Они предъявляют жалобы на боли и дефицит движения в плечевом суставе, что ведет к снижению качества жизни [1].

Поражения плечевого сустава по частоте обращения за медицинской помощью составляют от 16% и более среди всех поражений крупных суставов [1–3]. Заболевания плечевого сустава чаще наблюдаются у лиц в возрасте старше 50 лет, реже — в более молодом возрасте. Однако у лиц младше 40 лет провоцирующим фактором заболевания плечевого сустава чаще является предшествующая травматизация, а у лиц старше 50 лет более частыми причинами боли в плече являются дегенеративные процессы, такие как хронические заболевания мышц вращательной манжеты плеча, адгезивный капсулит и периаартрит плечевого сустава. В основе этиопатогенеза плечелопаточного периаартрита лежат повреждение основного динамического центра и макротравматизация периартикулярной ткани, за счет которых запускается воспалительный процесс с участием интерлейкинов (ИЛ) 1 и ИЛ-6, фактора некроза опухоли α , лейкотриенов, простагландина E_2 , биогенных аминов, с последующим воспалительным отеком тканей и активацией болевых рецепторов [4, 5]. Пациенты в начальных стадиях болезни редко обращаются за медицинской помощью, поскольку боли в плечевом суставе возникают только при нагрузке, однако по мере прогрессирования заболевания боли становятся все длительнее, трудоспособность снижается на продолжительное время. Критерии эффективного лечения — снижение или подавление болевого синдрома и увеличение амплитуды движения в плечевом суставе. С учетом длительности патологического процесса при плечелопаточном периаартрите фармакотерапия должна быть безопасной и эффективной, особенно когда воспаление перешло в хроническую фазу. В последние годы фармакотерапия дегенеративных заболеваний плеча претерпела серьезные изменения, расширился спектр применяемых лекарственных средств, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГКС), хондропротекторы. В ряде рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности применения НПВП при плечелопаточном периаартрите, были показаны весьма спорные результаты: авторами был получен кратковременный терапевтический эффект от использования целекоксиба [6], и только после введения ГКС улучшилось функционирование сустава и снизилась выраженность боли в нем [7]. Применение ГКС связано с определенными рисками: они могут оказывать неблагоприятное влияние на сухожилия и увеличивать вероятность развития некроза коллагена. Следует отметить и непродолжительный терапевтический эффект ГКС, который был описан при оценке их эффективности и безопасности [8, 9].

Говоря о препаратах, применяющихся для лечения крупных суставов и прилегающих к ним тканей, следует отметить препараты гиалуроновой кислоты (ГК). В последние годы спектр их применения расширяется [10–12]. В ряде научных источников описаны положительные ре-

зультаты использования не только ГКС, но и ГК при заболеваниях плечевого сустава [13].

Цель исследования: оценить клиническую эффективность и безопасность применения ГК при плечелопаточном периаартрите.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клиническое исследование были включены 42 пациента с установленным диагнозом «плечелопаточный периаартрит» в возрасте от 50 до 60 лет (средний возраст — $55,8 \pm 3,03$ года), из них мужчин — 23, женщин — 19. Критериями включения являлись наличие боли в плечевом суставе в течение длительного времени, ограничение движения в пораженном суставе и отсутствие инфекционных заболеваний. В исследование не включали пациентов, принимавших стероидные препараты более 5 раз в год и страдавших хроническими заболеваниями, которые могли негативно повлиять на эффективность и безопасность использования ГК. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1-й группы ($n=19$) вводилась ГК (лекарственный препарат Армавискон 1%, 20 мг / 2 мл) 1 раз в неделю вокруг периартикулярной ткани плечевого сустава (согласно методике локальной инъекционной терапии при энтезопатиях) [14]. Продолжительность курса составила 3 инъекции. Во 2-ю группу вошли пациенты ($n=23$), у которых применяли ГКС однократно на весь курс лечения, только при отсутствии клинического эффекта препарат вводился повторно. Исследование включало 5 визитов: визиты 0–2 — рандомизация клинической группы и старт терапии, визиты 4–5 — оценка эффективности и безопасности терапии. Интервал между инъекциями составлял 1 нед. Для оценки функциональной активности были использованы следующие диагностические тесты:

- ♦ визуально-аналоговая шкала (ВАШ) от 0 до 100 мм для оценки боли при активных и пассивных движениях;
- ♦ опросник нарушения жизнедеятельности при заболеваниях плечевого сустава; максимальный показатель — 22 балла, что соответствует наиболее выраженному ограничению жизнедеятельности из-за боли в плече [15];
- ♦ Оксфордский опросник о состоянии плеча (Oxford Shoulder Questionnaire); наименьшим значением считаются 12 баллов, его увеличение до 60 баллов свидетельствует о серьезной патологии плечевого сустава [16].

Для визуализации состояния периартикулярной ткани плечевого сустава применялись лучевые методы, такие как рентгенография плечевого сустава в стандартных проекциях и ультразвуковые исследования черно-белым сканером и линейным датчиком 5–10 МГц, где оценивалось состояние тканей плечевого сустава у пациентов обеих групп.

Статистический анализ проводился с помощью стандартных методов с использованием пакета программ Statistica, версия 13, и Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно клинические параметры у пациентов обеих групп были сопоставимы. У пациентов отмечались ограничение движения и боль в плечевом суставе, преимущественно страдала правая сторона (62%), левая сторона была затронута меньше (38%). Активные движения в плечевом суставе были ограничены из-за болевого син-

дрома у всех пациентов, пассивные движения — только у 28 человек. Динамика выраженности болевого синдрома при активных движениях, оцененная по ВАШ, представлена на рис. 1.

Во 2-й группе на визите 2 потребовалось повторное введение ГКС 12 пациентам из-за отсутствия терапевтического эффекта.

Исходно результаты оценки нарушения жизнедеятельности при заболеваниях плечевого пояса составили $15,4 \pm 0,4$ и $16,1 \pm 0,3$ балла у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. На фоне лечения на визите 5 данный показатель снизился до $3,2 \pm 1,4$ и $7,8 \pm 1,4$ балла соответственно. У 15 пациентов 2-й группы сохранялись в той или иной степени ограничения жизнедеятельности, связанные с болью в плечевом суставе. Показатели оценки по Оксфордскому опроснику о состоянии плеча у пациентов 1-й и 2-й групп равнялись $51,2 \pm 0,23$ и $51,6 \pm 0,2$ балла соответственно, на визите 5 эти показатели уменьшились до $15,2 \pm 0,3$ и $21,6 \pm 0,9$ балла соответственно. В обоих случаях межгрупповые различия были статистически достоверны ($p < 0,05$). При обследовании плечевого пояса в обеих группах на визите 4 было обнаружено уменьшение уплотнения плечевых мышц, снижение болезненности в точках прикрепления мышц ротационной манжеты.

Также пациентам с выраженными ограничениями подвижности в суставе требовались дополнительные курсы лечебной физической культуры (ЛФК). Эффективность проводимой фармакотерапии зависела от индивидуальных особенностей пациентов и выраженности тендопериостальных реакций, остеоартрита, которые наблюдались на рентгенограммах. За время терапии в сравниваемых группах был отмечен прирост функциональных показателей. Так, у пациентов 1-й группы реабилитационный потенциал превосходил таковой у пациентов из 2-й группы, положительный ответ на проводимую терапию в 1-й группе дали 18 (95%) пациентов, только у 1 пациента 1-й группы сохранялся болевой синдром в плечевом суставе. В аналогичном периоде наблюдения во 2-й группе у 8 (35%) пациентов параметры качества жизни так и не достигли значений 1-й группы (рис. 2).

Диагностическая визуализация при помощи ультразвукового исследования плечевого сустава позволила быстро диагностировать тендопатии и проследить за их динамикой. Так, у пациентов 1-й группы после введения ГК на визите 4 было отмечено уменьшение очагов фиброза надостной и подостной мышц, уменьшение отека мышц, очагов хондрокальциноза и сужения суставной щели плечевого сустава. У пациентов 2-й группы на визите 4 было отмечено кратковременное уменьшение экссудации жидкости в периартикулярной ткани плечевого сустава, очаги фиброза ротационной манжеты плеча сохранялись.

Также после введения ГКС наблюдалось утолщение капсулы плечевого сустава с очагами кистозных образований. После окончания лечения с использованием ГК у пациентов 1-й группы были отмечены более выраженные снижение болевого синдрома и восстановление кинематической активности плечевого сустава, чем у пациентов 2-й группы, где использовались ГКС. У пациентов 1-й группы на визитах 3 и 4 сохранялись значимые различия показателей качества жизни и функциональной активности плечевого сустава. Пациентам 2-й группы потребовалось дополнительное терапевтическое лечение, которое заняло от нескольких недель до нескольких месяцев [17–19]. Всем

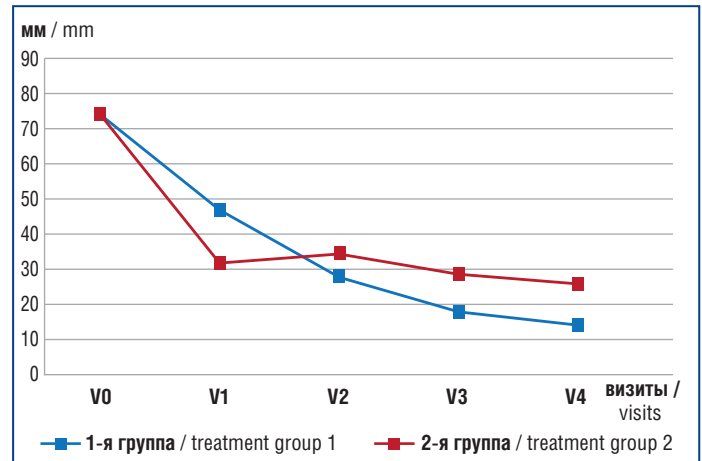


Рис. 1. Показатели динамики боли по ВАШ в плечевом суставе при движении

Fig. 1. Indicators of pain dynamics in the shoulder joint during movement

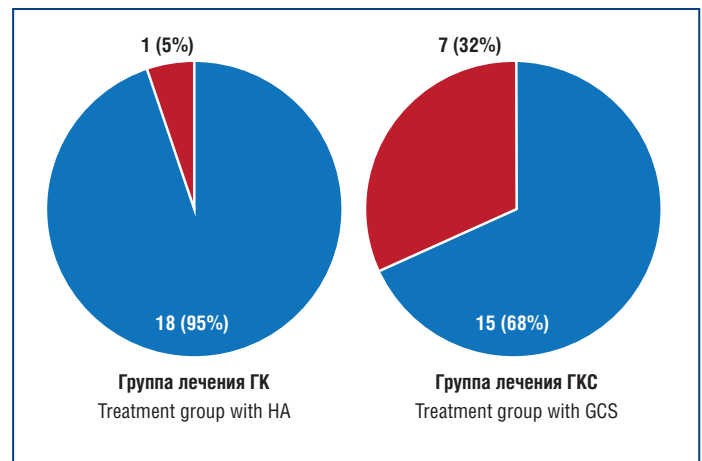


Рис. 2. Ответ на проведенную терапию в сравниваемых группах. Синим цветом обозначены пациенты, у которых был достигнут ответ на терапию; красным — пациенты, у которых отсутствовал ответ на терапию

Fig. 2. Response to the conducted therapy in the compared groups. Patients with a response to therapy are highlighted in blue; patients without a response to therapy are highlighted in red

пациентам назначалась ЛФК и мобилизация пораженного сустава до полного восстановления объема движения. Пациентам 2-й группы дополнительно назначалась постизометрическая релаксация мышц плечевого пояса и руки.

Проводилась также оценка безопасности терапии. У пациентов 1-й группы в 5 случаях были зафиксированы подкожные гематомы в области введения препарата, в 1 случае во 2-й группе была отмечена местная реакция, у 1 пациента — развитие мышечной слабости. Системные реакции и изменения в гемограмме в обеих группах не наблюдались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании выявлены существенные различия в регрессе боли, увеличении силы мышц, повышении функциональной активности и восстановлении объема движений в суставе у пациентов обеих групп.

Результаты локального периартикулярного введения препарата ГК при дегенеративных заболеваниях плеча позволяют утверждать, что подобная техника введения приводит к положительному симптоматическому и функциональному эффекту и может применяться в клинической практике. Таким образом, ГК хорошо переносится при правильной технике выполнения процедуры. Препарат ГК обладает высоким профилем безопасности, при использовании ГК отсутствуют нежелательные реакции как местного, так и системного характера. Использование ГК повышает реабилитационный потенциал у пациентов с плечелопаточным периартритом.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ООО «Гротекс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to "Grotex" LLC for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература

- Егиазарян К.А., Лазишвили Г.Д., Ратьев А.П. и др. Оперативное лечение повреждений вращательной манжеты плечевого сустава. Кафедра травматологии и ортопедии. 2017;2(28):15–18.
- McKee M.D., Yoo D.J. The effect of surgery for rotator cuff disease on general health status. Results of a prospective trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2000 Jul;82-A (7):970–979. DOI: 10.2106/00004623200007000-00009.
- Urwin M., Symmons D., Alison T. et al. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(11):649–655. DOI: 10.1136/ard.57.11.649.
- Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология.* 2012;14(1–2):9–20.
- Патофизиологические механизмы болевых синдромов. (Электронный ресурс). URL: <http://www.painstudy.ru/schmerz/03-01/kukushkin.htm> (дата обращения: 12.08.2020).
- Petri M., Hufman S., Waser G. et al. Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. *J Rheumatol.* 2004;31:1614–1620.
- Cole B.F., Peters K.S., Hackett L. et al. Ultrasound Guided Versus Blind Subacromial Corticosteroid Injections for Subacromial Impingement Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Am J Sports Med.* 2016;44(3):702–707. DOI: 10.1177/0363546515618653.
- Dean B.J., Lostis E., Oakley T. et al. The risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: a systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):570–576. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.006. Epub 2013 Sep 26.
- Coombes B.K., Bisset L., Vicenzino B. Efficacy and safety of corti-costeroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2010;376(9754):1751–1767. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10) 61160-9.
- Petrella R.J., Cogliano A., Decaria J. et al. Management of Tennis Elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2010;2:2–4. DOI: 10.1186/1758-2555-2-4.
- Meloni F., Milia F., Cavazzuti M. et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus-tendinosis under echographic guide: experimental study of periar-ticular injections. *Eur J Radiol.* 2008;68(1):170–173. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.11.001.
- Byun S.D., Park D.H., Hong Y.H. et al. The Additive Effects of Hyaluronidase in Subacromial Bursa Injections Administered to Patients with Peri-Articular Shoulder Disorder. *Ann Rehabil Med.* 2012;36:105–111. DOI: 10.5535/arm.2012.36.1.105.
- Chou W.Y., Ko J.Y., Wang F.S. et al. Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19(4):557–563. DOI: 10.1016/j.jse.2009.08.006.
- Резник Л.Б., Турушев М.А., Ерофеев С.А., Дзюба Г.Г. Локальная инъекционная терапия при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательной системы. 3-е изд., доп. М.: МЕДпресс-информ; 2020.
- Croft P., Pope D., Zonca M. et al. Measurement of shoulder related disability: results of a validation study. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(8):525–528. DOI: 10.1136/ard.53.8.525.
- Dawson J., Fitzpatrick R., Carr A. Questionnaire on the perceptions of patients about shoulder surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78(4):593–600.
- Gebremariam L., Hay E.M., van der Sande R. et al. Subacromial impingement syndrome — effectiveness of physiotherapy and manual therapy. *Br J Sports Med.* 2014 Aug;48(16):1202–8. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091802.
- Khan Y., Nagy M.T., Malal J., Waseem M. The painful shoulder: shoulder impingement syndrome. *Open Orthop.* 2013;7:347–351. DOI: 10.2174/1874325001307010347.
- Van der Sande R., Rinkel W.D., Gebremariam L. et al. Subacromial impingement syndrome: effectiveness of pharmaceutical inter-ventions-nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroid, or other injections: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(5):961–976. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.11.041.

References

- Egiazaryan K.A., Lazishvili G.D., Ratyev A.P. et al. Surgical treatment of injuries of the rotator cuff of the shoulder joint. *Kafedra travmatologii i ortopedii.* 2017;2(28):15–18 (in Russ.).
- McKee M.D., Yoo D.J. The effect of surgery for rotator cuff disease on general health status. Results of a prospective trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2000 Jul;82-A (7):970–979. DOI: 10.2106/00004623200007000-00009.
- Urwin M., Symmons D., Alison T. et al. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(11):649–655. DOI: 10.1136/ard.57.11.649.
- Chereshnev V.A., Gusev E. Yu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Meditinskaya immunologiya.* 2012;14(1–2):9–20 (in Russ.).
- Pathophysiological mechanisms of pain syndromes. (Electronic resource). URL: <http://www.painstudy.ru/schmerz/03-01/kukushkin.htm> (assec date: 12.08.2020).
- Petri M., Hufman S., Waser G. et al. Celecoxib effectively treats patients with acute shoulder tendinitis/bursitis. *J Rheumatol.* 2004;31:1614–1620.
- Cole B.F., Peters K.S., Hackett L. et al. Ultrasound Guided Versus Blind Subacromial Corticosteroid Injections for Subacromial Impingement Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Am J Sports Med.* 2016;44(3):702–707. DOI: 10.1177/0363546515618653.
- Dean B.J., Lostis E., Oakley T. et al. The risks and benefits of glucocorticoid treatment for tendinopathy: a systematic review of the effects of local glucocorticoid on tendon. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):570–576. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.006. Epub 2013 Sep 26.
- Coombes B.K., Bisset L., Vicenzino B. Efficacy and safety of corti-costeroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet.* 2010;376(9754):1751–1767. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10) 61160-9.
- Petrella R.J., Cogliano A., Decaria J. et al. Management of Tennis Elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2010;2:2–4. DOI: 10.1186/1758-2555-2-4.
- Meloni F., Milia F., Cavazzuti M. et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus-tendinosis under echographic guide: experimental study of periar-ticular injections. *Eur J Radiol.* 2008;68(1):170–173. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.11.001.
- Byun S.D., Park D.H., Hong Y.H. et al. The Additive Effects of Hyaluronidase in Subacromial Bursa Injections Administered to Patients with Peri-Articular Shoulder Disorder. *Ann Rehabil Med.* 2012;36:105–111. DOI: 10.5535/arm.2012.36.1.105.
- Chou W.Y., Ko J.Y., Wang F.S. et al. Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19(4):557–563. DOI: 10.1016/j.jse.2009.08.006.
- Reznik L.B., Turushev M.A., Erofeev S.A., Dzyuba G.G. Local injection therapy for injuries and diseases of the musculoskeletal system. 3rd ed., Add. M.: MEDpress-inform; 2020 (in Russ.).

15. Croft P, Pope D, Zonca M. et al. Measurement of shoulder related disability: results of a validation study. *Ann Rheum Dis.* 1994;53(8):525–528. DOI: 10.1136/ard.53.8.525.
16. Dawson J, Fitzpatrick R, Carr A. Questionnaire on the perceptions of patients about shoulder surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;78(4):593–600.
17. Gebremariam L., Hay E.M., van der Sande R. et al. Subacromial impingement syndrome — effectiveness of physiotherapy and manual therapy. *Br J Sports Med.* 2014 Aug;48 (16):1202–8. DOI: 10.1136/bjsports-2012-091802.
18. Khan Y, Nagy M.T., Malal J., Waseem M. The painful shoulder: shoulder impingement syndrome. *Open Orthop.* 2013;7:347–351. DOI: 10.2174/1874325001307010347.
19. Van der Sande R., Rinkel W.D., Gebremariam L. et al. Subacromial impingement syndrome: effectiveness of pharmaceutical interventions — nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroid, or other injections: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(5):961–976. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.11.041.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мухаметов Урал Фаритович — к.м.н., заведующий отделением травматологии и ортопедии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова; 450005, Россия, г. Уфа, ул. Достоевского, д.132; доцент кафедры травматологии и ортопедии АНО ДПО «Институт профессионального образования в сфере здравоохранения и социального развития»; 450005, Россия, г. Уфа, ул. Ветешникова, д.131; ORCID iD 0000-0001-5799-4956.

Глазунов Станислав Юрьевич — аспирант кафедры травматологии и ортопедии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0003-1583-473X.

Саубанов Радмир Амирович — аспирант кафедры травматологии и ортопедии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0002-6265-5884.

Мусина Флариса Сабирьяновна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0002-0898-7052.

Гафаров Ильфат Радмирович — к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии АНО ДПО «Институт профессионального образования в сфере здравоохранения и социального развития»; 450005, Россия, г. Уфа, ул. Ветешникова, д.131; руководитель Республиканского центра профилактики и лечения остеопороза и остеоартрита ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова; 450005, Россия, г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132; ORCID iD 0000-0003-1408-7349.

Контактная информация: Гафаров Ильфат Радмирович, e-mail: gafarov80@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 20.08.2020, поступила после рецензирования 02.09.2020, принята в печать 15.09.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Ural F. Mukhametov — *Cand. of Sci. (Med.)*, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov: 132, Dostoevskogo str., Ufa, 450005, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Institute for Professional Education in Healthcare and Social Development, 131, Vetoshnikova str., Ufa, 450005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5799-4956.

Stanislav Yu. Glazunov — *post-graduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University, 3, Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1583-473X.*

Radmir A. Saubanov — *post-graduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University, 3, Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6265-5884.*

Flarisa S. Musina — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Bashkir State Medical University, 3, Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0898-7052.

Ilfat R. Gafarov — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Institute for Professional Education in Healthcare and Social Development, 131, Vetoshnikova str., Ufa, 450005, Russian Federation; Head of the Republican Center for the Prevention and Treatment of Osteoporosis and Osteoarthritis, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, 132, Dostoevskogo str., Ufa, 450005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1408-7349.

Contact information: Gafarov R. Ilfat, e-mail: gafarov80@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 20.08.2020, revised 02.09.2020, accepted 15.09.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-492-497

Опыт применения биоаналога генно-инженерного биологического препарата у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике

Е.В. Жилыев¹⁻³, Е.Н. Кольцова⁴, Е.И. Шмидт⁵, К.А. Лыткина⁶, Г.В. Лукина^{7,8}¹АО «ЕМЦ», Москва, Россия²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия³ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия⁴ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва, Россия⁵ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия⁶ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ», Москва, Россия⁷ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия⁸ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены данные Московского единого регистра артритов (МЕРА) и приведены результаты изучения применения препаратов ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность переключения с оригинального препарата ритуксимаба (Мабтера®) на его биоаналог (Ацеллбия®) у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы: была проведена оценка состояния пациентов, включенных в регистр МЕРА, со сравнительным анализом показателей эффективности и безопасности на фоне терапии оригинальным препаратом ритуксимаба (Мабтера®), а также после переключения на биоаналог Ацеллбия®. Проводилось стандартное обследование с определением числа припухших и болезненных суставов, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка. Эффективность лечения оценивалась по комPOSITE-индексу DAS28 и показателям опросников HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire disability index), RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3). Для оценки безопасности на основании сообщений пациентов регистрировались все возникающие нежелательные явления (НЯ).

Результаты исследования: переключение 46 пациентов с РА с оригинального ритуксимаба на биоаналог не сопровождалось снижением эффективности лечения. Было отмечено статистически значимое увеличение числа пациентов с низкой активностью заболевания (DAS28 <3,2) с 39,1% до 52,2% и ремиссией (DAS28 <2,6) с 17,4% до 23,9% соответственно. Исследователями зарегистрирована дальнейшая положительная динамика индексов HAQ-DI и RAPID-3. Увеличение частоты положительного ответа на проводимое лечение, по мнению авторов, связано с длительностью использования ритуксимаба в целом. Частота НЯ на фоне терапии оригинальным препаратом ритуксимаба и биоаналогом составила 9,22 и 10,9 на 100 пациенто-лет соответственно.

Заключение: не выявлено существенных различий между исследуемыми препаратами. Наблюдаемые в условиях реальной клинической практики результаты переключения пациентов с РА с оригинального препарата Мабтера® на биоаналог Ацеллбия® подтверждают их терапевтическую эквивалентность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, ритуксимаб, биоаналог, реальная клиническая практика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Жилыев Е.В., Кольцова Е.Н., Шмидт Е.И. и др. Опыт применения биоаналога генно-инженерного биологического препарата у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):492–497. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-492-497.

Experience of using a genetically engineered biological drug biosimilar in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice

E.V. Zhilyaev¹⁻³, E.N. Koltsova⁴, E.I. Shmidt⁵, K.A. Lytkina⁶, G.V. Lukina^{7,8}¹European Medical Center, Moscow, Russian Federation²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁴Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation⁵City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation⁶City Clinical Hospital No.4 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation⁷Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation⁸Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents the data of the Moscow Unified Arthritis Register (MUAR) and the results of rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Aim: to evaluate the efficacy and safety of switching from the original rituximab (MabThera®) to its biosimilar (Acellbia®) in patients with RA in real clinical practice.

Patients and Methods: patients with RA, included in MUAR register, were evaluated with an assessment of therapy efficacy and safety with the original rituximab (MabThera®), as well as after switching to the rituximab biosimilar (Acellbia®). A standard examination was performed to determine the number of swollen and tender joints, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein. Treatment efficacy was assessed using the DAS28 composite index, HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) and RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3). In terms of safety, adverse events were recorded based on patient reports.

Results: switching therapy regimen of 46 patients with RA from the original rituximab to the biosimilar was not accompanied by a decrease in the treatment efficacy. There was statistically significant increase in the proportion of the patients with low disease activity (DAS28<3.2) from 39.1% to 52.2% and remission (DAS28<2.6) from 17.4% to 23.9%, respectively. Further positive dynamics of HAQ-DI and RAPID-3 indices were noted. According to the authors, the increase in the frequency of a positive response to the treatment was associated with the duration of rituximab use in general. The frequency of adverse events during therapy with the original rituximab and its biosimilar was comparable: 9.22 and 10.9 per 100 patient years respectively.

Conclusion: there were no significant differences between the original rituximab and its biosimilar. The results of switching therapy regimen of patients with RA from the original rituximab (MabThera®) to its biosimilar (Acellbia®), observed in real clinical practice, confirm their therapeutic equivalence.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, rituximab, biosimilar, real clinical practice.

FOR CITATION: Zhilyaev E.V., Koltsova E.N., Shmidt E.I. et al. Experience of using a genetically engineered biological drug biosimilar in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):492–497. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-492-497.

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в практику лечения ревматоидного артрита (РА) позволило значительно улучшить результаты у пациентов, не отвечавших на традиционную базисную терапию. Однако применение этих лекарственных средств связано со значительным возрастанием расходов на лечение. К настоящему времени сроки действия патентов на большинство ГИБП, используемых в ревматологии, истекли, что позволяет воспроизводить эти важные лекарственные средства. Появление воспроизведенных препаратов на рынке, как показывает опыт, приводит к значительному снижению расходов на лечение [1].

Однако воспроизведение ГИБП имеет ряд существенных особенностей. Воспроизведенный низкомолекулярный препарат (дженерик) точно повторяет химическую структуру оригинала. Для белковых молекул, каковыми являются ГИБП, совпадение аминокислотной последовательности не гарантирует сходство трехмерной структуры белка, определяющей его фармакологические свойства. Поэтому при воспроизведении ГИБП от биосимиляра требуется не только доказательство сходства ключевых химических и физико-химических характеристик, но и подтверждение терапевтической эквивалентности. Для этого (в отличие от дженериков) предполагаемые биосимиляры изучаются в значительных по объему рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы [1].

Первый биосимиляр для лечения РА (инфликсимаб) был одобрен Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в 2013 г. [2]. С этого момента число биоаналогов ГИБП стало быстро возрастать, и в настоящее время они играют значительную роль в лечении ревматических заболеваний.

Препарат ритуксимаб, представляющий собой химерное моноклональное антитело к поверхностной молекуле CD20 В-лимфоцитов, был зарегистрирован EMA для

лечения РА в 2006 г. В 2017 г. в Российской Федерации для лечения РА и АНЦА-ассоциированного системного васкулита был зарегистрирован первый российский биоаналог препарата Ацеллбия®. Полный цикл разработки препарата, а также его производство осуществляются на территории Российской Федерации компанией BIOCAD. Масштабное 48-недельное исследование III фазы BIORA не выявило различий в клинической эффективности и безопасности биоаналога Ацеллбия® и препарата-оригинатора Мабтера®, выявило отсутствие влияния переключения с одного препарата на другой на параметры эффективности, безопасности и иммуногенности [3]. Тем не менее с учетом биологической природы препаратов наличие таких различий возможно. Поэтому накопление сравнительных данных, особенно в условиях реальной практики, представляет большой интерес.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность переключения с препарата Мабтера® (оригинальный препарат ритуксимаба) на его биоаналог (Ацеллбия®) у пациентов с РА в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Произведен анализ данных из Московского единого регистра артритов (МЕРА). В регистре наблюдаются пациенты, получающие ГИБП или таргетные синтетические противовоспалительные препараты в счет бюджетных средств, проживающие в г. Москве и давшие информированное согласие на участие в исследовании.

Для анализа отобраны следующие пациенты:

- соответствующие критериям РА Американской ревматологической ассоциации (American Rheumatism Association, ARA) 1987 г. или Американского колледжа ревматологии / Европейской лиги против ревматизма (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism, ACR/EULAR) 2010 г.;

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных пациентов**Table 1.** Clinical characteristics of the included patients

Возраст, лет / Age, y. o.	59,5±12,2	
Пол женский (%) / Gender: female (%)	41 (89,1)	
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	26,5±5,22	
Серопозитивные по РФ (%) / Seropositive by RF (%)	42 (91,3)	
АЦЦП / anti-CCP	Негативные Negative	2 (4,3%)
	Позитивные Positive	29 (63,0%)
	Не обследованные Not examined	15 (32,6%)
Получали метотрексат / Received methotrexate	20 (43,5%)	
Доза метотрексата*, мг/нед. / Dose of methotrexate*, mg/week	14,2±3,72	
Получали глюкокортикоиды / Received glucocorticoids	9 (19,6%)	
Доза глюкокортикоидов в пересчете на преднизолон*, мг/сут Dose of glucocorticoids calculated as prednisolone*, mg/day	4,86±2,68	
Курсовая доза препарата Мабтера® Course dose of the drug MabThera®	500 мг	8 (17,4%)
	1000 мг	31 (67,4%)
	2000 мг	7 (15,2%)
Курсовая доза препарата Ацеллбия® Course dose of the drug Acellbia®	500 мг	7 (15,2%)
	1000 мг	38 (82,6%)
	2000 мг	1 (2,2%)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; РФ — ревматоидный фактор; * — доза рассчитана среди получавших препарат.

Note. BMI — body mass index; RF — rheumatoid factor; * — the dose is calculated among patients who received the drug.

- получившие хотя бы один курс лечения оригинальным препаратом ритуксимаба и впоследствии переключенные на лечение биоаналогом;
- совершившие хотя бы один визит на фоне лечения оригинальным препаратом ритуксимаба не менее чем через 6 мес. после его начала;
- совершившие хотя бы один визит на фоне лечения биоаналогом не менее чем через 6 мес. после его начала.

Ритуксимаб вводился в виде одной или двух (с интервалом в 2 нед.) инфузий с разовой дозой 500–1000 мг и внутривенной премедикацией метилпреднизолоном (100–250 мг).

Оценка эффективности препаратов осуществлялась по данным последнего завершеного визита на фоне лечения соответствующим препаратом. На каждом визите пациенты с помощью анкеты опрашивались обо всех клинически значимых событиях, произошедших с момента предшествовавшего визита. Данные о нежелательных явлениях (НЯ) анализировались за весь период применения соответствующего препарата. Из анализа исключены сообщения об острых респираторных заболеваниях.

В ходе визитов всем больным проводилось стандартное обследование, включавшее в том числе определение числа

Таблица 2. Динамика показателей эффективности в результате смены препарата**Table 2.** Dynamics of efficacy indicators as a result of switching

Показатель Parameter	Мабтера® MabThera® (%)	Ацеллбия® Acellbia® (%)	Значимость различий Significance of differences
DAS28 (CO3)* DAS28 (ESR)*	3,49±0,83 [3,23–3,74]	3,34±0,94 [3,05–3,63]	0,30
HAQ-DI*	1,48±0,47 [1,34–1,62]	1,44±0,49 [1,30–1,58]	0,53
RAPID3*	12,9±4,68 [11,5–14,7]	12,6±4,13 [11,4–13,8]	0,59
СОЭ, мм/ч ESR, mm/hour	14,5±9,51 [11,7–16,8]	15,4±14,0 [10,8–19,6]	0,64
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	6,23±9,75 [3,33–9,13]	6,96±18,1 [1,56–12,4]	0,73
Пациентов с низкой активностью болезни Patients with low disease activity	18(39,1%)	24 (52,2%)	0,038
Пациентов в ремиссии Patients in remission	8 (17,4%)	11 (23,9%)	0,01

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; HAQ-DI — индекс функциональной способности (Health Assessment Questionnaire disability index), RAPID-3 — индекс активности заболевания (Routine Assessment of Patient Index Data 3); * — данные представлены в виде среднего (M) ± стандартное отклонение (SD) [95% доверительный интервал для среднего].

Note. ESR — erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI — functional capacity index (Health Assessment Questionnaire Disability Index), RAPID-3 — disease activity index (Routine Assessment of Patient Index Data 3); * — data is presented as the mean (M) ± standard deviation (SD) [95% CI for the mean].

припухших суставов и числа болезненных суставов (ЧБС), исследование скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка. Эффективность лечения оценивалась по композитному индексу DAS28 и показателям опросников HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire disability index), RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3).

Пациенты с пропущенными данными исключались из анализа. Для обработки данных была использована программа IBM SPSS Statistic 22 (2013). Для оценки значимости различий в количественных показателях до и после переключения использовался Т-критерий для связанных выборок. Оценка значимости динамики качественных показателей проведена с помощью точного критерия Фишера. Значимость изменения дозы препарата оценивалась с помощью метода непараметрической корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 46 амбулаторных пациентов, которым в начале лечения назначался оригинальный препарат ритуксимаба, а затем пациенты были переключены на биоаналог. Средняя длительность терапии на оригинальном препарате ритуксимаба до переключения состави-

Таблица 3. Зарегистрированные нежелательные явления в период лечения препаратами ритуксимаба
Table 3. Adverse events registered during rituximab treatment

№	Препарат Preparation	Доза, мг Dose, mg	Длительность лечения до НЯ, мес. Treatment duration before AE, months	Нежелательное явление Adverse event
1	Мабтера® / MabThera®	1000	21	Острый гастрит / Acute gastritis
2	Мабтера® / MabThera®	1000	7	Крапивница / Urticaria
3	Мабтера® / MabThera®	1000	9	Хронический бронхит, обострение / Chronic bronchitis, exacerbation
4	Мабтера® / MabThera®	1000	36	Острый перикардит* / Acute pericarditis*
5	Мабтера® / MabThera®	500	41	Острый гайморит / Acute maxillary sinusitis
6	Мабтера® / MabThera®	500	43	Дорсалгия неуточненная / Dorsalgia, unspecified
7	Мабтера® / MabThera®	1000	75	Холедохолитиаз, механическая желтуха* Cholelithiasis, obstructive jaundice*
8	Мабтера® / MabThera®	1000	58	Хронический гастрит, обострение / Chronic gastritis, exacerbation
9	Мабтера® / MabThera®	1000	58	Идиопатический панникулит / Idiopathic panniculitis
10	Мабтера® / MabThera®	1000	45	Остеопороз / Osteoporosis
11	Мабтера® / MabThera®	1000	37	Вальгусная деформация I пальца стопы / Hallux valgus
12	Мабтера® / MabThera®	1000	27	Вторичный коксартроз / Secondary coxarthrosis
13	Мабтера® / MabThera®	2000	6	Гастродуоденит / Gastroduodenitis
14	Ацеллбия® / Acellbia®	1000	12	Дорсалгия неуточненная / Dorsalgia, unspecified
15	Ацеллбия® / Acellbia®	1000	12	Острый холецистит / Acute cholecystitis
16	Ацеллбия® / Acellbia®	1000	3	Дисплазия шейки матки неуточненная / Cervical dysplasia, unspecified
17	Ацеллбия® / Acellbia®	1000	1	Старческая катаракта / Senile cataract
18	Ацеллбия® / Acellbia®	2000	7	Острый средний отит / Acute otitis media

Примечание. НЯ — нежелательное явление; * — нежелательное явление, расцененное как серьезное.

Note. AE — adverse event; * — adverse event considered.

ла $36,8 \pm 26,8$ мес. Средний период наблюдения пациентов на терапии биоаналогом — $12,2 \pm 6,18$ мес. Объем наблюдения на лечении оригинальным препаратом ритуксимаба и биоаналогом составил 141 и 46 пациенто-лет соответственно (общий объем — 187 пациенто-лет). У 20 пациентов (43,5%) ранее отмечалась неэффективность или непереносимость других ГИБП. Доля пациентов, получавших сопутствующую терапию глюкокортикоидами, составила 19,6% (9 пациентов), 43,5% (20 пациентов) получали метотрексат в различных дозировках. Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 1. Доза ритуксимаба в процессе лечения изменялась: она снижалась в случае устойчивого достижения низкой активности заболевания или ремиссии и могла увеличиваться в случае повышения уровня активности заболевания выше целевого в процессе лечения. В таблице 1 приведены дозы ритуксимаба на момент последнего завершеного визита, на котором оценивалась клиническая эффективность лечения. Выявлено статистически значимое снижение дозы ритуксимаба после переключения ($p=0,002$).

При оценке динамики показателей DAS28, HAQ-DI и RAPID3 установлено, что переключение с оригинального препарата ритуксимаба на биоаналог не сопровождалось снижением эффективности лечения (табл. 2). Более того, численно средние значения указанных индексов активности

и функциональной способности были несколько меньше на фоне продолжающейся терапии биоаналогом. Однако достоверных различий зарегистрировано не было. Отмечено статистически значимое увеличение числа пациентов с низкой активностью заболевания (DAS28 $<3,2$) и ремиссией (DAS28 $<2,6$). Доля лиц с низкой активностью болезни после переключения возросла с 39,1% до 52,2%, а процент больных в ремиссии — с 17,4% до 23,9% (см. табл. 2). Увеличение частоты положительного ответа на проводимое лечение, очевидно, связано с длительностью использования ритуксимаба в целом, а не с переключением с одного препарата на другой.

Ни у одного пациента биоаналог не был отменен по причине недостаточной эффективности.

Краткое описание наблюдавшихся НЯ приведено в таблице 3. В период применения оригинального препарата ритуксимаба у анализируемых пациентов было зарегистрировано 13 НЯ (встречаемость — 9,22 на 100 пациенто-лет) у 5 пациентов (10,9%), из которых 2 были расценены как серьезные. За время лечения биоаналогом было отмечено 5 НЯ (10,9 на 100 пациенто-лет) у 4 пациентов (8,7%), ни одно из них не было расценено как серьезное. Не было зарегистрировано значимых инфузионных реакций, НЯ, потребовавших прекращения лечения, и летальных исходов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании на основании анализа данных из регистра пациентов с РА было продемонстрировано сохранение клинического эффекта после переключения больных с терапии оригинальным препаратом ритуксимаба на биоаналог. Показатели активности заболевания и функциональной способности по крайней мере не ухудшились после переключения.

Более того, возросли доли пациентов, достигших низкой активности заболевания и ремиссии по критерию DAS28. Такая динамика не может рассматриваться как превосходство биоаналога над оригинальным препаратом ритуксимаба. Следует иметь в виду, что во всех случаях биоаналог применялся после оригинального препарата. В различных когортах отмечались снижение активности заболевания и возрастание доли пациентов, достигающих целевой активности по мере наблюдения [3]. Такие изменения наблюдались ранее и по регистру МЕРА в целом [4].

Для оценки безопасности препарата исследования реальной практики являются наиболее ценным источником. С одной стороны, они, как правило, более длительные и вследствие этого могут иметь больший объем наблюдения и могут обнаруживать осложнения, частота которых возрастает при длительном лечении. Так, в нашем исследовании общий объем наблюдения — 187 пациенто-лет (в РКИ III фазы BIORA он составил около 148 пациенто-лет) [5]. С другой стороны, в РКИ, как правило, действуют строгие критерии отбора, исключая пациентов с повышенным риском НЯ. Поэтому профиль безопасности в реальной практике может несколько отличаться от такового в РКИ. Проведенный анализ безопасности не выявил существенных различий между препаратами исследования. Общая встречаемость НЯ практически была сопоставима.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя данные проведенного анализа, можно констатировать, что наблюдаемые в условиях реальной клинической практики результаты переключения пациентов с РА с оригинального препарата ритуксимаба на биоаналог Ацеллбия® не дают оснований подвергать сомнению их терапевтическую эквивалентность.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию БИОКАД, ЗАО (Россия) за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to Biocad CJSC (Russia) for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература

1. Кирсанова О.В., Омеляновский В.В. Анализ проблемы регулирования доступа к биосимилярам и пути решения. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018;11(1):50–55. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055.
2. Cohen S., Kay J. Biosimilars: implications for rheumatoid arthritis therapy. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(3):260–268. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000379.
3. Vermeer M., Kievit W., Kupe H.H. et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:350. DOI: 10.1186/1471-2474-14-350.

4. Жилиев Е.В., Лукина Г.В., Кольцова Е.Н., Шмидт Е.И. Повышение эффективности лечения пациентов с ревматоидным артритом, получающих таргетную терапию. Уроки Московского единого регистра артритов (МЕРА). Терапия. 2018;5:96–103.

5. Насонов Е.Л., Зонина Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510–519.

References

1. Kirsanova O.V., Omelyanovskiy V.V. Analysis of the problem of regulating access to biosimilars and solutions. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya. 2018;11(1):50–55 (in Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055.
2. Cohen S., Kay J. Biosimilars: implications for rheumatoid arthritis therapy. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(3):260–268. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000379.
3. Vermeer M., Kievit W., Kupe H.H. et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. BMC Musculoskeletal Disorders. 2013;14:350. DOI: 10.1186/1471-2474-14-350.
4. Zhilyaev E.V., Lukina G.V., Koltsova E.N., Schmidt E.I. Improving the effectiveness of treatment in patients with rheumatoid arthritis receiving targeted therapy. Lessons from the Moscow Unified Register of Arthritis (MERA). Terapiya. 2018;5:96–103 (in Russ.).
5. Nasonov E.L., Zonina E.V., Ivanova O.N. et al. Results of a comparative phase III clinical study of rituximab drugs (Acellbia® and Mabthera®) for rheumatoid arthritis (BIORA study). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2016;54(5):510–519 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Жилиев Евгений Валерьевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.; ведущий научный сотрудник НИЛ ревматических болезней ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный врач АО «ЕМЦ»; 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35; ORCID iD 0000-0002-9443-1164.

Кольцова Екатерина Николаевна — заведующая организационно-методическим отделом по ревматологии, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 115088, Россия, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; ORCID iD 0000-0002-5202-4878.

Шмидт Евгения Исаковна — к.м.н., заведующая ревматологическим отделением, ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, г. Москва, Ленинский просп., д. 8; ORCID iD 0000-0001-8814-9704.

Лыткина Каринэ Арнольдовна — к.м.н., заведующая ревматологическим отделением, ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ»; 115093, Россия, г. Москва, ул. Павловская, д. 25; ORCID iD 0000-0001-9647-7492.

Лукина Галина Викторовна — д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательским отделом ревматологии, руководитель Московского городского ревматологического центра ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр. 6; ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ORCID iD 0000-0001-7958-5926.

Контактная информация: Жилыев Евгений Валерьевич, e-mail: zhilyayev@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 20.08.2020, поступила после рецензирования 04.09.2020, принята в печать 11.09.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Eugenii V. Zhilyaev — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education: 2/1, bldg. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993 Russian Federation; Leading Researcher of the Research Laboratory of Rheumatological Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University: 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; Chief Medical Officer, European Medical Center: 35 Schepkina str., Moscow, 129090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9443-1164.

Ekaterina N. Koltsova — Head of the Organizational and Methodological Department of Rheumatology, Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department: 9, Sharikopodshipnikovskaya str., Moscow, 115088, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5202-4878.

Evgeniya I. Shmidt — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Rheumatology, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov: 8, Leninskii prospect, Moscow, 119049, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8814-9704.

Karine A. Lytkina — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Rheumatology, City Clinical Hospital No.4 of Moscow Healthcare Department: 25, Pavlovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9647-7492.

Galina V. Lukina — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Rheumatology, Head of the Moscow City Rheumatology Center, Loginov Moscow Clinical Scientific Center: 86, bldg. 6, Entusiastov road, Moscow, 111123, Russian Federation; Leading Researcher of the Laboratory for the Study of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Medical Therapy, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova: 34A, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7958-5926.

Contact information: Eugenii V. Zhilyaev, e-mail: zhilyayev@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 20.08.2020, revised 04.09.20, accepted 11.09.20.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-498-503

Подходы к диагностике и ведению пациентов с гипермобильным типом синдрома Элерса — Данло

И.А. Викторова¹, Д.С. Иванова¹, Р.Ш. Кочимов¹, А.М. Адырбаев^{1,2}¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия²БУЗОО «КМХЦ МЗОО», Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлена информация об особенностях патогенеза, клинической картины синдрома Элерса — Данло (СЭД), а также диагностики и лечения гипермобильного типа этого синдрома. СЭД — это гетерогенная группа наследуемых по аутосомно-доминантному типу заболеваний, характеризующихся нарушением развития молекулярной структуры коллагена, что приводит к суставной гипермобильности, чрезмерной растяжимости и ранимости кожи, а также выраженной хрупкости тканей всего организма. В клинической картине гипермобильного типа СЭД преобладает мышечно-суставная симптоматика, характеризующаяся избыточной подвижностью суставов, артралгиями, дорсалгиями, спонтанными вывихами суставов в сочетании с избыточной растяжимостью и ранимостью кожи. Для постановки диагноза применяются критерии, представленные в клинической классификации СЭД 2017 г. Своевременная диагностика гипермобильного типа СЭД способствует раннему выявлению изменений со стороны других органов и систем (расширение корня аорты, пролапс митрального клапана, абдоминальные грыжи, опущение органов малого таза и др.). При терапии СЭД применяются медикаментозные, физиотерапевтические и хирургические методы, индивидуальный выбор которых зависит от конкретных проявлений болезни, интенсивности и длительности болевых ощущений. Компетентный подбор методов обследования и лечения пациентов с гипермобильным типом СЭД позволяет эффективно купировать хронический болевой мышечно-суставной синдром и предотвратить тяжёлые инвалидизирующие осложнения со стороны внутренних органов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипермобильность суставов, хроническая боль, синдром Элерса — Данло, гиперэластичность кожи, спонтанные вывихи, артралгия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Викторова И.А., Иванова Д.С., Кочимов Р.Ш., Адырбаев А.М. Подходы к диагностике и ведению пациентов с гипермобильным типом синдрома Элерса — Данло. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):498–503. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-498-503.

Methods for the diagnosis and management of patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome

I.A. Viktorova¹, D.S. Ivanova¹, R.Sh. Kochimov¹, A.M. Adyrbayev^{1,2}¹Omsk State Medical University, Russian Federation²Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Omsk Region, Russian Federation

ABSTRACT

This review provides information about the patterns of the pathogenesis, clinical picture of Ehlers-Danlos syndrome (EDS), as well as the diagnosis and treatment of hypermobile type. Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a heterogeneous group of inherited autosomal dominant diseases characterized by the development disorder of the collagen molecular structure, which leads to joint hypermobility, hyperelastic skin and its vulnerability, as well as advanced fragility of the entire body's tissues. The clinical picture of EDS hypermobile type is dominated by musculoskeletal signs, characterized by joint hypermobility, arthralgias, dorsalgias, spontaneous joint dislocations in combination with hyperelastic skin and its vulnerability. The criteria presented in the 2017 EDS clinical classification are applied in order to make a diagnosis. Timely diagnosis of the hypermobile type of EDS syndrome contributes to early detection of changes in other organs and systems: aortic root dilation, mitral valve prolapse, abdominal hernias, pelvic organ prolapse, and others. Treatment methods include medication, physiotherapy, and surgery, the individual choice of which depends on the specific disease manifestations, the intensity and duration of pain. Competent selection of examination methods and treatment for patients with EDS hypermobile type can effectively stop chronic pain of the musculoskeletal syndrome and prevent severe disabling complications concerning internal organs.

KEYWORDS: joint hypermobility, chronic pain, Ehlers-Danlos syndrome, hyperelastic skin, spontaneous dislocations, arthralgia.

FOR CITATION: Viktorova I.A., Ivanova D.S., Kochimov R.Sh., Adyrbayev A.M. Methods for the diagnosis and management of patients with hypermobile Ehlers-Danlos syndrome. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):498–503. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-498-503.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Элерса — Данло (СЭД) — это гетерогенная группа наследуемых по аутосомно-доминантному типу заболеваний, характеризующихся нарушением развития молекулярной структуры коллагена, что приводит к суставной гипер-

мобильности, чрезмерной растяжимости и ранимости кожи, а также выраженной хрупкости тканей всего организма [1, 2]. В русскоязычной литературе широко применяется термин «дисплазия соединительной ткани». Наиболее распространенным вариантом СЭД является гипермобильный тип.

Цель данного литературного обзора — предоставление актуальной информации о гипермобильном типе СЭД для осознанного проведения диагностического поиска и оказания эффективной помощи пациентам [3, 4]. СЭД сегодня считается практически неотличимым (если не идентичным), от синдрома гипермобильности суставов [5]. Критерии дифференциации этих состояний до сих пор в литературе не представлены, в отличие от дифференциации различных типов СЭД. Например, классический тип СЭД характеризуется кроме гиперрастяжимой кожи и повышенной подвижности суставов еще и гемосидеротическими рубцами и псевдотуморозными моллюскоидами (безболезненные псевдоопухли вокруг суставов) [5–7]. Гипермобильный тип СЭД проявляется большей нестабильностью суставов, чем классический тип, также для него характерны чрезмерно эластичная, «просвечивающая», легкоранимая кожа и развитие различных осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата, но прогноз при этом может быть более благоприятным, чем при других типах СЭД. В частности, сосудистый тип СЭД характеризуется угрожающими жизни осложнениями, такими как артериальная диссекция и разрыв кишечника.

Эпидемиология, этиология и патогенез СЭД

СЭД всегда считался редкой патологией — частота встречаемости — ~1/5000 в общей популяции. Однако на сегодняшний день становится очевидным, что данная нозологическая форма часто остается недиагностированной, что создает трудности для уточнения эпидемиологических данных. Гипермобильный тип СЭД имеет частоту встречаемости от 6 до 57% среди женщин и от 2 до 35% среди мужчин [1]. СЭД выявляется чаще у африканцев, чем у представителей белой расы [8].

В основе развития СЭД лежат генетические мутации, влияющие на развитие коллагена того или иного типа или тенаскина (в зависимости от типа синдрома). Дефектный коллаген в развивающемся организме играет роль несостоятельного каркаса на основе беспорядочно ориентированных, механически ненадежных волокнистых структур. Этот дефект развития коллагена приводит к поражению всех органов и тканей, содержащих коллагеновые волокна (связки, суставы, сухожилия, наружные покровы, стенки полых органов и сосудов). Следствием вышеописанных изменений является сниженная прочность, слабость соединительнотканых структур, что и приводит, как правило, к хронической боли [9, 10].

Классификация

Первое описание СЭД представил русский врач Андрей Черногубов на заседании Московского венерологического и дерматологического общества в 1892 г. [2]. Он описал двух пациентов с повышенной мобильностью крупных суставов. В 1901 г. датский дерматолог Эдвард Лауриц Элерс опубликовал описание пациента со слабыми суставами и гиперэластичностью кожи и с предрасположенностью к образованию гематом. Семь лет спустя французский врач Анри-Александр Данло представил пациента с сосудистым поражением кожи на локтях и коленях. Позднее появлялись отдельные описания этого синдрома и в США, и в Англии, и в 1936 г. английский дерматолог Фредерик

Паркер Вебер объединил все подобные клинические случаи (гиперэластичность и хрупкость кожи, гипермобильность суставов). Он назвал новое заболевание «синдромом Элерса — Данло», при этом не учел самое первое и подробное описание русским клиницистом Черногубовым. К 1966 г. общее число описаний возросло до 300. В 1972 г. был обнаружен первый молекулярный дефект коллагена при СЭД. В 1986 г. на Международном конгрессе по наследственным заболеваниям соединительной ткани в Берлине было выделено 9 типов СЭД, однако в 1997 г. эксперты разработали и приняли более точную классификацию [11, 12]. В ней было 6 типов СЭД:

1. Классический тип.
2. Гипермобильный тип.
3. Сосудистый тип.
4. Кифосколиотический тип.
5. Артрохалазия.
6. Дерматоспараксис.

Наиболее современная классификация 2017 г. содержит описание 13 типов синдрома [12]:

1. Классический тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM (проект «Менделевское наследование у человека» [англ. Online Mendelian Inheritance in Man]) 130000.
2. Классически-подобный тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 600985.
3. Клапанно-сердечный тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 225320.
4. Сосудистый тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130050.
5. Гипермобильный тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130020.
6. Артрохалазийный тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130060.
7. Дерматоспараксисный тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 225410.
8. Кифосколиотический тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 225400.
9. Синдром хрупкой роговицы, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 229200.
10. Спондилодиспластический тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 612350.
11. Мышечно-контрактурный тип, аутосомно-рецессивное наследование, OMIM 615539.
12. Миопатический тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 616471.
13. Периодонтальный (зубной) тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130080.

Подходы к диагностике и лечению синдрома Элерса — Данло

Диагностика синдрома Элерса — Данло

Основную роль в диагностике СЭД играет клиническое обследование: сбор жалоб, изучение анамнеза заболевания и жизни пациента, а также данные физикального обследования. Немаловажное значение имеют данные о наследственности пациента. Лишь после тщательного клинического обследования имеет смысл проводить гистохимический анализ с целью выявления дефектных белков [12].

Диагностический поиск существенно упрощают и уточняют диагностические критерии 2017 г. (клиническая клас-

сификация СЭД) [12], учитывающие дефектные генетические белки, клиническую картину у пациента, состояние внутренних органов, а также данные лабораторно-инструментального исследования.

Гипермобильный тип, аутосомно-доминантное наследование, OMIM 130020 [12].

Большие критерии:

1. Генерализованная гипермобильность суставов.
2. Пять признаков из следующих 12 критериев системного вовлечения соединительной ткани для диагностики гипермобильного типа: 1) мягкая или бархатистая кожа; 2) легкая гиперрастяжимость кожи; 3) стрии в паху, на бедрах, груди и/или животе у подростков без предыдущего значительного увеличения или потери массы тела; 4) двусторонние пьезогенные папулы; 5) повторные или множественные абдоминальные грыжи (пупочная, паховая, бедренная); 6) атрофические рубцы как минимум в двух регионах, без формирования рубцов по типу папиросной бумаги; 7) тазовый, ректальный и/или маточный пролапс у детей; 8) скученность роста зубов и высокое или узкое небо; 9) арахнодактилия, положительный признак запястья (Штейнберга) с обеих сторон; положительный признак большого пальца (Уолкера) с обеих сторон; 10) соотношение размаха рук к длине тела $>1,05$; 11) пролапс митрального клапана, выявленный при эхокардиографии в соответствии со строгими диагностическими критериями; 12) дилатация корня аорты более 2 STD по Z-критерию.

Либо 1 признак или более в сочетании с отягощенным семейным анамнезом.

3. Мышечно-скелетные осложнения: 1) боль в 2 и более конечностях, повторяющаяся ежедневно в течение как минимум 3 мес.; 2) хроническая распространенная боль в течение 3 мес.; 3) повторные суставные вывихи и нестабильность, не связанные с травмой: а) 3 и более атравматических вывиха в 1 суставе или 2 и более вывиха в 2 разных суставах в разное время; б) медицинское подтверждение нестабильности суставов в 2 различных областях, не связанных с травмой.

Для постановки диагноза необходимо сочетание 3 больших критериев.

Критерии исключения: 1) отсутствие необычной хрупкости кожи; 2) исключение других наследуемых и приобретенных заболеваний соединительной ткани, в т. ч. ревматологических; 3) исключение альтернативных диагнозов (гипермобильного синдрома, других типов СЭД, синдромов Марфана, Лоеса — Дитца, скелетных дисплазий). Диагнозы могут быть исключены по данным анамнеза, осмотра или молекулярно-генетического тестирования.

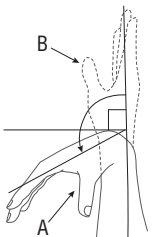


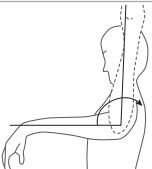
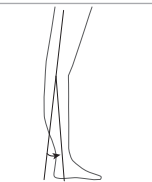
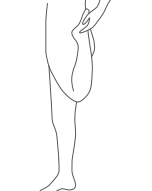
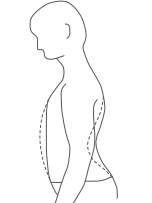
С целью верификации избыточной подвижности суставов разработан высокочувствительный и специфичный способ диагностики гипермобильности суставов для амбулаторной практики (табл. 1) [13].

Хроническая боль — одна из самых распространенных жалоб, которую предъявляют пациенты с СЭД, особенно часто этот симптом встречается при самом распространенном типе СЭД — гипермобильном [14].

Хроническая боль существенно снижает качество жизни пациента вплоть до инвалидизации [15, 16]. Боль зачастую

Таблица 1. Способ диагностики гипермобильности суставов в амбулаторной практике [13]

Table 1. Method for diagnosing joint hypermobility on outpatient basis [13]

Критерии Criteria		Баллы Points
<p>Приведение I пальца кисти к предплечью при пассивном сгибании в лучезапястном суставе*:</p> <p>А. Промежуток между I пальцем кисти и предплечьем ≤ 2 см.</p> <p>Б. Сгибание в лучезапястном суставе $>90^\circ$.</p> <p>Bringing the thumb passive against the ventral side of the forearm in the wrist joint*:</p> <p>A. The space between the thumb and forearm ≤ 2 cm;</p> <p>B. Flexion in the wrist joint $>90^\circ$</p>		1
<p>Разгибание в V пястно-фаланговом суставе $\geq 90^\circ$</p> <p>Extension in the V metacarpophalangeal joint $\geq 90^\circ$</p>		1
<p>Переразгибание локтевых суставов $\geq 10^\circ$</p> <p>Hyperextension of the elbow $\geq 10^\circ$</p>		1
<p>Внешняя ротация плеча $>90^\circ$</p> <p>Shoulder external rotation $>90^\circ$</p>		1
<p>Переразгибание коленных суставов $\geq 10^\circ$</p> <p>Hyperextension of the knee $\geq 10^\circ$</p>		1
<p>Касание стопой наружной поверхности бедра при сгибании коленного сустава</p> <p>Foot touch of the outer surface of the thigh when bending the knee joint</p>		1
<p>Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника в положении стоя с расслаблением мышц; усиление кифоза в положении сидя</p> <p>Hyperlordosis of the lumbar spine in a standing position with muscle relaxation; postural kyphosis</p>		1
<p>Минимальная сумма баллов для установления гипермобильности суставов</p> <p>The minimum amount of points for the establishment of joint hypermobility</p>		4

Примечание. Тест считается положительным при выполнении движений, указанных в пункте А или Б.

Note. The test is considered positive when one of the points A or B is completed.

является основным симптомом данного заболевания, согласно некоторым данным, от 80 до 90% пациентов сообщают о той или иной форме хронической боли [11, 15].

Общие характеристики хронической боли и последовательность изменений симптомов при СЭД следующие [11]. В молодом возрасте у пациентов с суставной гипермобильностью могут возникать множественные травмы, вывихи/подвывихи суставов, а также боли в суставах в период роста ребенка. Условно это можно характеризовать как 1-ю клиническую стадию. Преобладает ноцицептивная чувствительность. Далее на 2-й стадии возникают и начинают преобладать различные скелетно-мышечные боли (артралгии/миалгии, энтезопатии) и внесуставные боли (желудочно-кишечные, тазовые, головные). Для 3-й клинической стадии характерны невропатическая боль (синдром защемленного нерва), периферические парестезии, комплексный регионарный болевой синдром, признаки центральной сенситизации (гипералгезии, аллодиния, гиперчувствительность). Для 4-й клинической стадии характерны ощущение боли с выраженной усталостью, висцеральные осложнения, нарушения со стороны сердца и вегетативной нервной системы.

Проведен ряд исследований, основной задачей которых являлось структурирование болевых проявлений по группам для организации правильного подхода к купированию хронического болевого синдрома [11].

Скелетно-мышечная боль. Как правило, суставная боль является первым вариантом проявления боли при данном заболевании. Болевые ощущения начинаются остро, как результат травм, вывихов и растяжений, с феноменом нарастающих болей [1, 9]. Чаще всего вовлеченными в болевой процесс оказываются плечевые суставы (80%), кисти (75%) и колени (71%) [15]. Болезненность в I пальце кисти нередко приводит к нарушению мелкой моторики. Также пациенты отмечают склонность к потере равновесия и падениям. Повторяющиеся вывихи ввиду слабости суставов и связанные с ними болевые ощущения формируют у многих пациентов так называемую кинезиофобию (страх движений) [11]. Хроническую утомляемость отмечают до 95% пациентов, некоторыми из них (особенно старшего возраста) это переносится тяжелее, чем боль [1, 15].

Очень часто встречаются хроническая боль и инвалидизирующие вывихи (подвывихи) в височно-нижнечелюстном суставе (до 70% пациентов), что требует особых подходов к диагностированию этих пациентов и их ведения стоматологом [17].

Невропатия. Примерно 70% пациентов предъявляют жалобы на головные боли и боли в позвоночнике [15]. Компрессионные и аксональные невропатии считаются основной причиной парестезий, онемения и дизестезии у пациентов с СЭД. Часто возникают ущемление и травматизация локтевого нерва. Боль часто появляется в покое, и у пациентов с выраженными болевыми ощущениями нередко диагностируются изменения в структуре нервного волокна [11].

Генерализованная гипералгезия, низкий общий болевой порог и повышенная болевая готовность в сочетании с возбудимостью, как правило, свидетельствуют о невропатическом характере болей при СЭД [11].

Психологические проблемы, связанные с болью. Психологические расстройства, усталость, нарушения сна нередко сопровождают пациентов, что может отрицательно повлиять на болевые ощущения и прогрессию симптома-

тики, а впоследствии способствовать хронизации процесса и развитию инвалидности. До 70% пациентов избыточно тревожны, у некоторых из них наблюдаются панические атаки. Почти половина пациентов прибегают к использованию психотропных средств [20] из-за развития у них кинезиофобии, тревожности, повышенной возбудимости, а также «готовности к боли» или ее ожидания [11, 15]. Все чаще подтверждается взаимосвязь СЭД с депрессией, биполярным расстройством, аутизмом, синдромом дефицита внимания и гиперактивностью [1, 11, 20].

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ЭЛЕРСА — ДАНЛО

Подход к лечению СЭД должен быть комплексным и в большей степени индивидуальным для каждого конкретного пациента ввиду клинического многообразия проявлений заболевания и состоять из применения обезболивающих препаратов, физиотерапевтических процедур, лечебной физкультуры, психотерапии, в некоторых случаях необходимо проводить хирургические вмешательства, также следует контролировать течение имеющихся заболеваний.

Ведение пациента должно осуществляться преимущественно с применением консервативных мер — это наиболее предпочтительно из-за хрупкости тканей пациента [1].

Лекарственная терапия. При легкой и умеренной степени выраженности боли пациентам рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГКС) соответственно [11]. Их использование помогает устранить дискомфорт, испытываемый пациентом, но связано с риском развития побочных эффектов, в т. ч. со стороны желудочно-кишечного тракта [1, 15], и, как известно, отрицательно влияет на структуру соединительной ткани.

При выраженном болевом синдроме, который не купируется НПВП, а также при противопоказаниях к применению НПВП и ГКС, например при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ, могут быть применены сильнодействующие болеутоляющие вещества — опиоиды, использование которых является популярной практикой на Западе. Однако применять их следует непродолжительно. Существенно убедительные доказательства того, что длительное использование опиатов опасно из-за высокой вероятности формирования привыкания [15]. Альтернативным вариантом является трамадол с его серотонинергическим и обезболивающим эффектом, успешно справляющийся со стойкими болевыми ощущениями [11].

Миорелаксанты, такие как баклофен, показаны при мышечных спазмах, но не рекомендуются для регулярного использования из-за теоретического риска усиления нестабильности суставов, что в свою очередь может привести к прогрессии болевых ощущений [11].

Эксперты указывают на то, что длительное использование только медикаментозных средств без применения немедикаментозных методов часто оказывается неэффективным [11, 15].

Лечебная физкультура. Основной частью лечения пациентов с болевым мышечно-суставным синдромом на фоне гипермобильности суставов без осложнений является укрепление мышц, окружающих проблемные суставы [17]. В первую очередь необходима тренировка трапециевидных мышц, поперечных мышц живота, мышц бедра. В случае если боль связана с движением, пациентам рекомендуются изометрические нагрузки — статическое напряжение мышц

с минимальным движением в суставах. Если мышечно-суставная боль связана с гиподинамией и длительными статическими позами, то показано сочетание изометрических и изокинетических видов нагрузок, когда напряжение мышц сочетается с движением в суставах [19].

Для улучшения проприоцептивного чувства следует использовать ортезирование, гимнастический мяч и балансирующую доску. Во время выполнения этих упражнений для улучшения контроля над движениями желательнее использовать зеркала. Занятия в бассейне позволяют укрепить все основные группы мышц с одновременным снятием осевой нагрузки с суставов и позвоночника. Все перечисленные выше виды тренировок направлены на увеличение мышечной силы, а не объема мышц. Ключевую роль играет увеличение тонуса мышц и улучшение нейромышечной координации [19].

Физиотерапия. Основная цель физиотерапии — улучшение качества жизни пациентов. Ряд исследований доказали эффективность массажных процедур в отношении острой и хронической боли [11, 20]. Кроме того, такие методики, как мануальная терапия, использование ортопедических поддерживающих корсетов, воротников, а также мягкая, атравматичная растяжка приносят существенную пользу пациентам. Было также установлено, что применение физиотерапии и ортопедических стелек дает очень высокие результаты [14, 15]. Болевые ощущения в височно-нижнечелюстном суставе требуют активного контроля со стороны хорошо знакомого с данной проблемой врача-ортодонта [17].

Психологическая помощь. Рекомендуется обращение к когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) как к основному варианту профессиональной психологической помощи пациенту, страдающему хроническим болевым синдромом [11, 15]. КПТ доказала свою эффективность при связанных с СЭД расстройствах, таких как тревога и депрессия [20].

Образ жизни. Пациенты должны быть осведомлены о рисках травм, о том, как их предотвратить. Пациент должен контролировать массу тела, мышечный тонус и поддерживать тело в хорошей форме. Отказ от курения также играет немаловажную роль в улучшении состояния пациента [11, 15].

Инвазивные методы лечения. Существует мнение, что пациенты с СЭД обладают резистентностью к местной анестезии, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения. В некоторых ситуациях при выраженном болевом синдроме применяется местная анестезия [21].

Радиочастотные методы могут улучшить самочувствие пациентов, их функциональность и снизить болевые ощущения, однако эффективность этих методов в долгосрочной перспективе не установлена [22, 23].

В настоящее время известно, что пациенты с СЭД нередко подвергаются восстановительным ортопедическим и травматологическим вмешательствам для восстановления и укрепления суставов, однако данные последних лет противоречивы. С одной стороны, хирургические манипуляции зачастую применяются, когда иных методов помощи не остается, с другой стороны, они могут осуществляться без надобности ввиду малой осведомленности практикующих специалистов. Кроме того, у пациентов с СЭД тяжелее происходит реабилитация после хирургических вмешательств вследствие большей ранимости тканей организма [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главной проблемой пациентов с гипермобильным типом СЭД является костно-мышечная симптоматика, включающая артралгию, дорсалгию, спонтанные вывихи и подвывихи суставов, хроническую боль. Пациенты вынуждены длительно принимать различные обезболивающие средства, которые дают только кратковременный эффект. Данная ситуация связана с тем, что избыточная подвижность суставов остается недиагностированной и при повторяющихся, стереотипных движениях приводит к травматизации связок и сухожилий.

Лечение данной группы пациентов должно быть комплексным и направленным на стабилизацию суставов посредством коррекции модели движений и укрепления мышц, окружающих проблемные суставы (физические упражнения), а также ортезирования. Психологическая помощь в виде КПТ для коррекции тревожных и депрессивных расстройств, развивающихся на фоне хронического болевого синдрома, позволит значительно улучшить состояние больных. Таким образом, своевременно назначенное комплексное патогенетическое лечение при гипермобильном типе СЭД, основанное на физических методах воздействия, даст наиболее стабильный и длительный терапевтический эффект при минимальном применении традиционных обезболивающих средств (НПВП, ГКС и опиоидов), известных своими побочными эффектами и противопоказаниями.

Литература/References

1. Castori M. Pain in Ehlers — Danlos syndromes: manifestations, therapeutic strategies and future perspectives. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2016;4:1145–1158.
2. Grahame R. Ehlers — Danlos syndrome. *The South African Medical Journal*. 2016;106(6):45–47.
3. Levy H.P. Hypermobile Ehlers — Danlos Syndrome. (Electronic resource). URL: <http://bit.ly/2ePdTyk> (access date: 28.06.2020).
4. De Paep A., Malfait F. The Ehlers — Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clinical Genetics*. 2012;82(1):1–11.
5. Gazit Y., Grahame R. Ehlers — Danlos Syndrome — Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. *Rambam Maimonides Med J*. 2016;7(4): e 0034. DOI: 10.5041/RMMJ.10261.
6. Vascular Ehlers — Danlos Syndrome. (Electronic resource). URL: <http://bit.ly/2fiszsR> (access date: 28.07.2020).
7. Malfait F. Vascular aspects of the Ehlers — Danlos syndromes. *Matrix Biol*. 2018;71–72:380–395.
8. Forghani I. Updates in Clinical and Genetics Aspects of Hypermobile Ehlers — Danlos Syndrome. *Balkan Med J*. 2019;36(1):12–16.
9. Castori M., Morlino S., Celletti C. et al. Management of pain and fatigue in the joint hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers — Danlos syndrome, hypermobility type): principles and proposal for a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet A*. 2012;158A (8):2055–2070.
10. Tewari S., Madaboshi R., Agarwal A. et al. Chronic pain in a patient with Ehlers — Danlos syndrome (hypermobility type): The role of myofascial trigger point injections. *J Body Mov Ther*. 2017;21(1):194–196.
11. Zhou Z., Rewari A., Shanthanna H. Management of chronic pain in Ehlers — Danlos syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(45): e 13115. DOI: 10.1097/MD.
12. Арсентьев В.Г., Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Новые принципы диагностики и классификации синдрома Элерса — Данло. *Педиатр*. 2018;1(9):118–125. [Arsentiev V.G., Kadurina T.I., Abakumova L.N. New principles of diagnosis and classification of Ehlers-Danlo syndrome. *Pediatr*. 2018;1(9):118–125 (in Russ.)].
13. Викторова И.А., Киселева Д.С., Коншу Н.В. Диагностика гипермобильности суставов в амбулаторной практике. *Рос. мед. вестн.* 2010;3:76–83. [Viktorova I.A., Kiseleva D.S., Konshu N.V. Diagnostics of joint hypermobility in outpatient practice. *Ros. med. vestn.* 2010;3:76–83 (in Russ.)].

14. Voermans N.C., Knoop H., Bleijenberg G., Engelen B.G. Pain in Ehlers — Danlos syndrome is common, severe, and associated with functional impairment. *J. Pain Symptom Manage.* 2010;40(3):370–378.
15. Chopra P., Trinkle B., Hamonet C. et al. Pain management in the Ehlers — Danlos syndromes. *Am. J. Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):212–219.
16. Scheper M.C., Vries J.E., Verbunt J., Engelbert R. Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers — Danlos syndrome (hypermobility type): it is a challenge. 2015;8:591–601.
17. Diep D., Fau V., Wdowik S. et al. Temporomandibular disorders and Ehlers—Danlos syndrome, hypermobility type: a case-control study. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* 2016;117:228–233.
18. Rombaut L., Malfait F., De Wandele I. et al. Medication, surgery, and physiotherapy among patients with the hypermobility type of Ehlers — Danlos syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(7):1106–1112.
19. Викторова И.А., Киселева Д.С., Коншу Н.В. Лечение больных с синдромом гипермобильности суставов. *Сибирский мед. журн.* 2011;1:167–170. [Viktorova I.A., Kiseleva D.S., Konshu N.V. Treatment of patients with joint hypermobility syndrome. *Sibirskiy med. zhurn.* 2011;1:167–170 (in Russ.).]
20. Bulbena A., Baeza-Velasco C., Bulbena-Cabre A. et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers — Danlos syndromes. *Am. J. Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):237–245.
21. Arendt-Nelsen L., Kaalund S., Høgsaa B. et al. The response to local anaesthetics (EMLA-cream) as a clinical test to diagnose between hypermobility and Ehlers — Danlos type III syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1991;20(3):190–195.
22. Patzkowski M.S. Peripheral nerve blocks in patients with Ehlers — Danlos syndrome, hypermobility type: a report of 2 cases. *J Clin Anesth.* 2016;29:50–53.
23. Hernández-González L., Calvo C.E., Atkins-González D. Peripheral Nerve Radiofrequency Neurotomy: Hip and Knee Joints. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2018;29(1):61–71.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Викторова Инна Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д.12; ORCID iD 0000-0001-8728-2722.

Иванова Дарья Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д.12; ORCID iD 0000-0003-3668-1023.

Кочимов Роман Ширваниевич — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д.12; ORCID iD 0000-0002-1366-467X.

Адырбаев Альберт Муратович — к.м.н., заведующий дневным стационаром БУЗОО «КМХЦ» МЗОО; 644007, Россия, г. Омск, ул. Булатова, д.105; ассистент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д.12; ORCID iD 0000-0003-1003-8953.

Контактная информация: Викторова Инна Анатольевна, e-mail: vic-inna@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 02.09.2020, поступила после рецензирования 14.09.2020, принята в печать 30.10.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Inna A. Viktorova — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8728-2722.

Darya S. Ivanova — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3668-1023.

Roman Sh. Kochimov — sixth-year student of the Faculty of General Medicine, Omsk State Medical University; 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1366-467X.

Albert M. Adyrbaev — Cand. of Sci. (Med.), Head of the day patient facility Clinical Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Omsk Region; 105, Bulatova str., Omsk, 644007, Russian Federation; Assistant Professor of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1003-8953.

Contact information: Inna A. Viktorova, e-mail: vic-inna@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 02.09.2020, revised 14.09.2020, accepted 30.10.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-504-510

О перспективах использования микронутриентов в терапии коронавирусной инфекции у пациентов с коморбидной патологией

О.А. Громова^{1,2}, И.Ю. Торшин¹, А.М. Лиля^{3,4}, А.В. Наумов⁵, С.И. Малявская⁶¹ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия²МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия³ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия⁴ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия⁵ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия⁶ФГБОУ ВО СГМУ (Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Россия

РЕЗЮМЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 обострила необходимость проведения комплексных программ по поддержке врожденного противовирусного иммунитета. Проведенный авторами систематический компьютерный анализ текстов более 21 000 публикаций, посвященных коронавирусам и вызванным ими инфекциям, показал, что ослабление эффектов «цитокинового шторма» и компенсация имеющихся у пациента хронических коморбидных патологий принципиально важны для повышения эффективности терапии и профилактики COVID-19. В случае COVID-19/SARS-CoV-2 было показано, что оценка нутриционного статуса пациентов обязательна перед применением тех или иных подходов к фармакотерапии вирусных инфекций. В данном обзоре авторами последовательно рассмотрены наиболее важные микронутриенты, восполнение дефицитов которых принципиально важно для поддержания врожденного иммунитета и профилактики коморбидных патологий. Повышение обеспеченности организма такими микронутриентами, как цинк, селен, магний, марганец, витамины А, С, D, E, группы В, рутином, глюкозамина сульфатом способствует поддержке активности интерферон-зависимой противовирусной защиты, снижению хронического воспаления и ослабления эффектов «цитокинового шторма», а также компенсации коморбидных патологий. Эффекты глюкозамина сульфата, действующего путем ингибирования центрального регулятора воспаления NF-κB, способствуют решению всех указанных задач.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микронутриент, нутриционный статус, врожденный иммунитет, глюкозамина сульфат, противовирусный иммунитет, COVID-19.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. О перспективах использования микронутриентов в терапии коронавирусной инфекции у пациентов с коморбидной патологией. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):504–510. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-504-510.

Prospects for the use of micronutrients in the treatment of coronavirus infection in patients with comorbid pathology

O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin¹, A.M. Lila^{3,4}, A.V. Naumov⁵, S.I. Malyavskaya⁶¹Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation³Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁶Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

ABSTRACT

The pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19) has increased the need for comprehensive courses to support innate antiviral immunity. The authors' systematic computer analysis of the texts of more than 21,000 publications devoted to coronaviruses and the infections caused by them showed that weakening the effects of the cytokine storm and compensating the patient's chronic comorbid pathologies are fundamentally important for improving the therapy and prevention efficacy of COVID-19. In the case of COVID-19/SARS-CoV-2, it has been shown that assessment of the patient nutritional status is mandatory before applying certain approaches to the pharmacotherapy of viral infections. In this article, the authors consistently consider the most important micronutrients, which are essential for the maintenance of innate immunity and prevention of comorbid pathologies. Increasing the body's supply of micronutrients (such as zinc, selenium, magnesium, manganese, vitamins A, C, D, E, group B, rutin, and glucosamine sulfate) helps support the activity of interferon-dependent antiviral protection, reduce chronic inflammation and reduce the effects of the cytokine storm, as well as compensate for comorbid pathologies. The effects of glucosamine sulfate, acting by inhibiting the central regulator of inflammation NF-κB, contributes to the solution of all these problems.

KEYWORDS: micronutrient, nutritional status, innate immunity, glucosamine sulfate, antiviral immunity, COVID-19.

FOR CITATION: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. et al. Prospects for the use of micronutrients in the treatment of coronavirus infection in patients with comorbid pathology. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):504–510. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-504-510.

ВВЕДЕНИЕ

РНК-вирус SARS-CoV-2, происхождение которого до сих пор устанавливается, не только ускорил глобальный экономический кризис, но и явился вызовом для систем здравоохранения многих стран. Стала очевидной необходимость поиска эффективных методов профилактики и терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Также коронавирусная инфекция заострила проблему коморбидных хронических патологий, так как пациенты с данными патологиями подвержены высокому риску тяжелого течения инфекции.

Мы выполнили систематический компьютерный анализ всего массива научных публикаций по коронавирусам (более 21 000 публикаций на ресурсе PUBMED, включая 7000 публикаций по COVID-19) [1, 2]. Данный анализ был проведен с использованием современных методов анализа больших данных (см. ресурс www.bigdata-mining.ru), развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [3–6]. Результаты анализа позволили детально описать «карту» молекулярной патофизиологии COVID-19 и сформулировать тактический и стратегический аспекты профилактики и терапии COVID-19 [1].

Тактически важным является подавление или максимально быстрое купирование формирования так называемого «цитокинового шторма» — характерной особенностью COVID-19, связанной с лавинообразным нарастанием концентраций провоспалительных цитокинов и приводящей к тяжелому течению заболевания (нарушения активности сигнальных каскадов интерлейкинов [ИЛ] ИЛ-1, ИЛ-6, интерферона- γ , мишени рапамицина млекопитающих [mammalian target of rapamycin, mTOR], транскрипционного фактора NF- κ B и метаболизма простагландина [GO:0006693]). Важным результатом систематического анализа [1, 2] стало выявление того, что нарушения регуляции перечисленных выше сигнальных каскадов происходят при дефицитах определенных микронутриентов (например, витаминов А, В₁, РР, В₁₂, С, D, E, цинка, магния, селена, марганца) и могут уменьшаться под воздействием нутриентов (ресвератрола, куркумина, рутина, глюкозамина сульфата [ГС]). В частности, многие из этих микронутриентов необходимы для устранения избыточной активности сигнального каскада NF- κ B, которая и приводит к «цитокиновому шторму».

Стратегически важным в терапии и профилактике COVID-19 является компенсация коморбидных патологий, связанных с хроническим воспалением. Эти патологии взаимосвязаны с нарушениями метаболизма простагландинов, гистамина, гомоцистеина, активности каскада NF- κ B, интерферонов статуса, тромбообразования и др. Повышение обеспеченности организма человека витаминами С, D, В₁, фолатами, цинком, магнием, ω -3-полиненасыщенными жирными кислотами (ω -3-ПНЖК) способствует компенсации этих патофизиологических процессов и соответствующих коморбидных патологий.

Важность микронутриентов в поддержании врожденного иммунитета широких групп населения в период вирусной пандемии подтверждается результатами исследований пандемии гриппа А 1918–1920 гг. Значительная распространенность цинги в начале XX в. является прямым указанием на популяционный дефицит витамина С, способствующего ускоренной элиминации РНК-вирусов. Высокая распространенность рахита и туберкулеза в на-

чале XX в. указывает на глубокий дефицит витамина D, который также важен для поддержания противовирусного иммунитета против гриппа А [7, 8].

В настоящее время в России и западных странах широко распространены сочетанные микронутриентные дефициты, что подтверждается результатами крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований [9–11] (см. ресурсы www.trace-elements.ru и www.pharmacoinformatics.ru, где представлена детальная библиография по данному вопросу). Ассоциации этих гиповитаминозов и дисмикрозлементозов с более чем 40 диагнозами по МКБ-10 (включая ОРВИ) позволяет предполагать, что компенсация дефицитов может благотворно сказаться на терапии и профилактике коронавирусных инфекций [12].

В случае COVID-19/SARS-CoV-2 было показано, что оценка нутриционного статуса пациентов обязательна перед применением тех или иных подходов к фармако-терапии вирусных инфекций. С учетом того, что многие противовирусные препараты характеризуются высокой токсичностью, дотации определенных витаминов и микрозлементов могут существенно снизить побочные эффекты от использования этих препаратов. L. Zhang et al. (2020) [13] рекомендуют дотации витаминов А, С, D, E, группы В, цинка, селена, железа и ω -3-ПНЖК в качестве нутриционной поддержки в период пандемии COVID-19. В данном обзоре нами последовательно рассмотрены наиболее важные микронутриенты, восполнение дефицитов которых принципиально важно для поддержания врожденного иммунитета и профилактики коморбидных патологий.

МИКРОНУТРИЕНТЫ, ИХ ДЕФИЦИТ И ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ

Цинк

Существует 118 цинксодержащих белков, поддерживающих противовирусный иммунитет [2], причем 11 белков необходимы для защиты от одноцепочечных РНК вирусов, в т. ч. от коронавируса SARS-CoV-2. Например, интерферон стимулирует экспрессию Zn-зависимой убиквитин лигазы ISG15/TRIM25, которая при содействии витамина А распознает одноцепочечную вирусную РНК и имеет решающее значение для усиления продукции интерферонов I типа [14]. Другой пример — Zn-зависимая регназа-1 ингибирует репликацию вирусов, дестабилизируя вирусную РНК и организуя взаимодействие эпителия легких и клеток иммунной системы для защиты от пневмонии [15].

Ионы Zn²⁺ ингибируют коронавирусную РНК-полимеразу, тормозя репликацию вирусов в культуре клеток [16]. Трансмиссивный вирус гастроэнтерита (transmissible gastroenteritis virus, TGEV) стимулирует развитие воспаления посредством активации каскада NF- κ B [17]. Соли цинка способствуют снижению уровней вируса TGEV, интенсивности синтеза вирусных белков [18]. Цинк также необходим для поддержания популяции CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов, сниженная популяция которых характерна для тяжелого течения COVID-19 [19], и компенсации различных хронических патологий: сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и др. [20]. Дотации цинка позволили полностью предотвратить недомогание после вакцинации от гриппа [21]. Метаанализ 16 рандомизированных исследований (n=1387) подтвердил, что дотации цинка в дозах >75 мг/сут были связаны со значительным сокращением продолжительности ОРВИ [22].

Магний

Существует 5 магний-зависимых белков, активность которых необходима для защиты от SARS-CoV-2 и других одноцепочечных РНК-содержащих вирусов. Например, Mg-зависимые 2'-5'-олигоаденилатсинтазы индуцируются интерфероном и уничтожают вирусную РНК посредством Mg-зависимой рибонуклеазы L. Протеинфосфатаза 1В необходима для прекращения опосредованной фактором некроза опухоли- α (ФНО- α) активации NF- κ B посредством инактивации киназы IKK β , что важно для торможения формирования «цитокинового шторма» [23]. Фундаментальные и клинические исследования показали, что недостаточность магния является ядром коморбидных состояний, которые повышают риск тяжелого течения COVID-19: сахарного диабета 2 типа, ожирения, атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемического инсульта, остеоартрита (ОА), бронхиальной астмы и др. [24]. Для профилактики этих и других патологий следует поддерживать уровни магния в сыворотке крови в интервале от 0,8 до 1,16 ммоль/л, что осуществимо посредством дотации 200–300 мг/сут элементарного магния в составе органических солей.

Витамин D

Адекватная обеспеченность организма витамином D — одна из основ противовирусного иммунитета. Иммунорегулирующий эффект витамина D обусловлен широким спектром воздействия 1,25(OH) $_2$ D $_3$ на метаболизм и активность макрофагов, дендритных клеток, T- и B-клеток, снижение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , хемокинов CXCL8, CXCL10, синтез противовирусных и антимикробных пептидов (LL-37, дефенсин) [25]. Полногеномный анализ [26] показал, что витамин D стимулирует экспрессию 155 генов, вовлеченных в поддержку врожденного противовирусного иммунитета, включая большую часть генов интерферон-зависимых систем защиты.

Анализ информации из 20 европейских стран показал отрицательные корреляции между средними уровнями 25(OH)D и количеством случаев COVID-19 и смертностью на 1 млн населения [27]. Дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) ассоциирован с более тяжелым состоянием госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей и с 11-кратным риском перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (отношение рисков 11,20, 95% доверительный интервал [ДИ] 2,27–55,25, $p < 0,001$) [28]. Метаанализ 25 рандомизированных исследований ($n = 10\,933$) показал, что дотации витамина D способствовали снижению риска инфицирования ОРВИ в среднем на 12% [29]. Дотации витамина D в диапазоне 2000–4000 МЕ/сут важны для компенсации коморбидных патологий, отягощающих течение COVID-19: сахарного диабета, метаболического синдрома, артериальной гипертензии, заболеваний почек, тромбофилии, хронической ишемии мозга и др. [30].

Витамин С

Витамин С интенсивно накапливается в T-лимфоцитах, что повышает выживаемость T-клеток в условиях «цитокинового шторма». В эксперименте дотации цинка и аскорбиновой кислоты способствовали росту популяции T-лимфоцитов [31]. Аскорбиновая кислота тормозит различные формы апоптоза T-лимфоцитов через сигнальные пути FASL и NF- κ B, параллельно снижая из-

быточное воспаление и уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-6. Ингибирование витамином С апоптоза T-лимфоцитов и каскада NF- κ B принципиально важно для сдерживания «цитокинового шторма» при COVID-19. «Цитокиновый шторм» при COVID-19 может быть частично блокирован посредством парентерального применения витамина С [32]. По данным метаанализа 29 рандомизированных исследований ($n = 10\,708$), достигалось достоверное снижение заболеваемости ОРВИ (отношение шансов 0,97, 95% ДИ 0,94–1, $p = 0,05$) при использовании витамина С в дозах 250–2000 мг/сут [33].

Полифенольные экстракты

Полифенолы — природные антиоксиданты, которые проявляют выраженные противовирусные и противовоспалительные свойства. Например, ресвератрол подавляет репликацию вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вирусов ветряной оспы, лихорадки денге, гепатита В, вируса Зика, гриппа А и ряда коронавирусов, в т. ч. возбудителя атипичной пневмонии MERS-CoV [34]. Флавоноид рутин проявляет противовоспалительные и антиаллергические свойства (ингибирует высвобождение гистамина, ограничивает образование антигенспецифических антител IgE), снижает экспрессию циклооксигеназы-2 [35], подавляет секрецию ФНО- α и активность сигнального каскада NF- κ B посредством ингибирования mTOR [36], что способствует ингибированию «цитокинового шторма». Образующийся из рутина флавоноид кверцетин проявляет противовирусную активность относительно коронавирусных инфекций, вирусов лихорадки денге, гриппа А, респираторно-синцитиального вируса, гепатита С [37]. Рекомендуются прием 50–150 мг/сут рутина при респираторно-вирусной инфекции (грипп, COVID-19, респираторно-синцитиальная инфекция).

Глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат

Систематический анализ патофизиологии COVID-19 [1] показал, что одним из важнейших механизмов формирования «цитокинового шторма» является дисрегуляция сигнального каскада NF- κ B. Транскрипционный фактор NF- κ B опосредует эффекты провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), концентрации которых лавинообразно нарастают при «цитокиновом шторме» и приводят к поражениям не только легких, но и других органов: сердца, печени, почек, мозга, суставов и др. Таким образом, упреждение чрезмерной активации каскада NF- κ B является важным направлением патогенетической терапии COVID-19, способствующим профилактике разнообразных осложнений коронавирусной инфекции.

Таргетное ингибирование NF- κ B может осуществляться посредством таких микронутриентов, как ГС и хондроитина сульфат (ХС) [38]. Традиционно ГС/ХС наиболее часто используются в терапии ОА как хондропротекторы, способствующие восстановлению баланса между процессами синтеза и деградациии хряща. Однако клиническая эффективность препаратов ГС/ХС в терапии ОА обусловлена не только тем, что эти соединения являются «строительным материалом» для синтеза гликозаминогликанов хряща, но и тем, что ГС/ХС проявляют анальгетическое и противовоспалительное действие. ГС — важный микронутриент, рекомендуемый уровень потребления которого составляет 700–1500 мг/сут для взрослых [39]. ГС взаимодействует с рецепторами CD44, толл-подобными рецепторами 4 (Toll Like Receptor 4, TLR-4) и молекулой клеточной адгезии 1

(Inter-Cellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1) на поверхности клеток, ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, регулирует синтез IgA (необходимого для поддержания мукозального иммунитета), миграцию лейкоцитов, активность рецепторов гематопоеза и интерферонов, способствующих защите от РНК вирусов [40].

Хотя ХС/ГС обычно используются как хондропротекторы у пациентов с ОА, ингибирующее действие этих молекул на NF-κB реализуется в разных типах клеток и тканей. Попадая во внеклеточную жидкость, молекулы ХС/ГС активируют рецептор CD44 на мембранах лейкоцитов, хондроцитов и других видов клеток. При взаимодействии ХС/ГС с рецептором CD44 происходит ингибирование NF-κB посредством ингибирования киназы ИКК. Кроме того, ГС/ХС могут взаимодействовать с провоспалительными рецепторами TLR-4 на поверхности лимфоцитов [41], которые распознают коронавирусный спайк-белок, участвующий в патофизиологии COVID-19 и приводящий к активации провоспалительных цитокинов через MyD88-зависимый сигнальный путь. Поэтому ГС/ХС могут частично блокировать воздействие SARS-CoV-2 с TLR-4, тем самым облегчая течение COVID-19.

Клинико-эпидемиологические исследования подтвердили положительное действие ГС на снижение хронического воспаления при респираторной патологии. Например, крупномасштабное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование пациентов в возрасте 50–76 лет (n=77 510) показало, что прием ГС по 1500–3000 мг/сут (4 нед.) способствовал снижению уровня С-реактивного белка на 23% и риска смерти от респираторных заболеваний, в т. ч. вирусных инфекций, на 41% [42].

ГС является одним из 12 нутриентов, которые могут играть роль в профилактике или улучшении симптомов, связанных с COVID-19, способствуя регуляции иммунной системы, торможению проникновения вируса в клетку и «цитокинового шторма», снижению окислительного стресса и тромбоза [43].

Отметим, что у пациентов с ОА обострение заболевания зачастую происходит после перенесенной ОРВИ. Инфекция COVID-19, отличающаяся крайне агрессивным течением воспаления, поражает различные виды соединительной ткани (включая ткани хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы сустава и околоуставных мышц). Поэтому ГС, снижая острое и хроническое воспаление в соединительной ткани через каскад NF-κB, может применяться как эффективное средство профилактики посткоронавирусных обострений ОА.

Приведенная выше информация о таких микронутриентах, как цинк, магний, витамины С, D и др., указывает на очевидный синергизм между ГС и этими микронутриентами. Например, цинк тормозит избыточную активацию каскада NF-κB при коронавирусных инфекциях [17]. Этот каскад также тормозится через магний-зависимую протенинфосфатазу 1B и посредством витамина С. Одновременно цинк, магний, витамины С и D участвуют в поддержке активности белков интерферон-зависимой системы защиты от РНК вирусов. Таким образом, эффекты ГС в отношении коронавирусов могут быть существенно усилены посредством указанных выше микронутриентов. Кроме того, повышение обеспеченности этими микронутриентами способствует нормализации метаболизма хряща при ОА [44].

Отметим, что противовоспалительные эффекты ГС наиболее выражены при использовании фармацевтических субстанций ГС с высокой степенью очистки и стандартизации. Примером препарата на основе такой субстанции является Сустагард Артро [45], производимый на основе фармацевтической микрокристаллической субстанции ГС (99,9% чистоты, производство Биоиберики, С.А.У. Испания, европейский сертификат качества). Сустагард Артро (порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 1500 мг ГС) назначается пациентам с ОА по 1500 мг/сут при продолжительности курса лечения 6–12 нед. Курсы лечения обычно повторяют с интервалами 2 мес.

На наш взгляд, возможно использование Сустагарда Артро для профилактики обострения ОА после COVID-19, гриппа и других ОРВИ. При этом следует принимать во внимание возможность наличия у пациента донозологических форм ОА или даже провокацию первого эпизода ОА вследствие перенесенной вирусной патологии. Как известно, к признакам ОА относятся ноющие боли, усиливающиеся во время физической нагрузки и исчезающие в состоянии покоя, а при прогрессировании ОА боли становятся постоянными и появляется скованность суставов. Важно также отметить, что маркеры тяжести COVID-19 (повышенные уровни С-реактивного белка, ферритина, печеночных аминотрансфераз, ИЛ-1β) [46] также являются маркерами тяжести воспаления у пациентов с ОА. Поэтому значительное повышение уровней этих биомаркеров при COVID-19 может интерпретироваться как основание для назначения ГС с целью профилактики обострений ОА, спровоцированных коронавирусной инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 в наибольшей степени затрагивает пожилых пациентов с хроническими коморбидными патологиями (в т. ч. ОА). Очевидно, что пациенты с повышенным уровнем хронического воспаления относятся к группе риска более тяжелого течения COVID-19. Пандемия COVID-19 также заставила по-новому оценить важность вклада различных микронутриентов в поддержку врожденного иммунитета. В настоящее время не существует эффективных и безопасных способов фармакотерапии и COVID-19, и хронических коморбидных патологий. Поэтому микронутриентная поддержка врожденного иммунитета (включая снижение уровня хронического воспаления) является важнейшим условием снижения тяжести течения коронавирусной инфекции и ускорения реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. Повышение обеспеченности такими микронутриентами, как цинк, селен, магний, марганец, витамины А, С, D, E, группы В, рутином, ГС способствуют поддержке активности интерферон-зависимой противовирусной защиты, снижению хронического воспаления и ослабления эффектов «цитокинового шторма», компенсации коморбидных патологий. Эффекты ГС, действующего путем ингибирования центрального регулятора воспаления NF-κB, способствуют решению всех трех задач. При этом эффекты ГС могут быть существенно усилены перечисленными выше микронутриентами. Заметим, что эти микронутриенты, стимулируя системы противовирусной защиты, повышают резистентность организма пациента не только к SARS-CoV-2, но и к другим РНК-вирусам, в т. ч. вирусам гриппа, риновирусам и др.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ЗАО «ФармФирма «Сотекс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to "Sotex" Pharm Firm" CJSC for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Малявская С.И., Лапочкина Н.П. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19. *PMЖ*. 2020;9:32–38.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):125–133. DOI: 10.17116/profmed202023031125.
3. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the Theoretical Basis of Metric Analysis of Poorly Formalized Problems of Recognition and Classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015;25(4):577–587.
4. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016;26(2):274.
5. Torshin I.Y., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(1):16–28.
6. Torshin I.Yu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern recognition and image analysis*. 2013;23(2):319–327.
7. Grant W.B., Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918–1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(4):215–219. DOI: 10.4161/derm.1.4.9063. PMID:20592793.
8. Grant W.B., Goldstein M., Mascitelli L. Ample evidence exists from human studies that vitamin D reduces the risk of selected bacterial and viral infections. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235(12):1395–1396; discussion 1397. DOI: 10.1258/ebm.2010.010c01.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2011;6:116–129.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н. и др. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов. *Медицинский алфавит. Современная гинекология*. 2018;6(1):10–23.
11. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2):5–15.
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:160–173. DOI: 10.18565/aig.2019.5.
13. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707.
14. Dong X.Y., Fu X., Fan S. et al. Oestrogen causes ATBF1 protein degradation through the oestrogen-responsive E3 ubiquitin ligase EFP. *Biochem J*. 2012;444(3):581–590. DOI: 10.1042/BJ20111890.
15. Nakatsuka Y., Vandenbon A., Mino T. et al. Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immune systems to protect against pneumonia. *Mucosal Immunol*. 2018;11(4):1203–1218. DOI: 10.1038/s41385-018-0024-5.
16. Velthuis A.J., van den Worm S.H., Sims A.C. et al. Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11): e1001176. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001176.

17. Wang L., Qiao X., Zhang S. et al. Porcine transmissible gastroenteritis virus nonstructural protein 2 contributes to inflammation via NF-kappaB activation. *Virulence*. 2018;9(1):1685–1698. DOI: 10.1080/21505594.2018.1536632.
18. Wei Z., Burwinkel M., Palissa C. et al. Antiviral activity of zinc salts against transmissible gastroenteritis virus in vitro. *Vet Microbiol*. 2012;160(3–4):468–472. DOI: 10.1016/j.vetmic.2012.06.019.
19. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020. pii: 137244. DOI: 10.1172/JCI137244.
20. Торшин И.Ю., Громова О.А. Под ред. А.Г. Чучалина. *Микронутриенты против коронавирусов*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
21. Yalcin S.S., Engur-Karasimav D., Alehan D. et al. Zinc supplementation and TNF-alpha levels in vaccinated cardiac patients. *J Trace Elem Med Biol*. 2011;25(2):85–90. DOI: 10.1016/j.jtemb.2011.03.002.
22. Singh M., Das R.R. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;18(6): CD001364. DOI: 10.1002/14651858.CD001364.pub4.
23. Zhao Y., Liang L., Fan Y. et al. PPM1B negatively regulates antiviral response via dephosphorylating TBK1. *Cell Signal*. 2012;24(11):2197–2204. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.06.017.
24. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Магний и «болезни цивилизации»*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
25. Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):1061–1094. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
26. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*. 2016;1:12–21.
27. Громова О.А., Торшин И.Ю., Габдулина Г.Х. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):132–145. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.044.
28. Hurwitz J.L., Jones B.G., Penkert R.R. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. *J Pediatr*. 2017;187:323–327. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.27.
29. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356: i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
30. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D. Смена парадигмы*. Под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
31. Chand N., Naz S., Khan A. et al. Performance traits and immune response of broiler chicks treated with zinc and ascorbic acid supplementation during cyclic heat stress. *Int J Biometeorol*. 2014;58(10):2153–2157. DOI: 10.1007/s00484-014-0815-7.
32. Sindel A., Taylor T., Chesney A. et al. Hematopoietic stem cell mobilization following PD-1 blockade: Cytokine release syndrome after transplantation managed with ascorbic acid. *Eur J Haematol*. 2019;103(2):134–136. DOI: 10.1111/ejh.13248.
33. Hemila H., Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
34. Lin S.C., Ho C.T., Chuo W.H. et al. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):144. DOI: 10.1186/s12879-017-2253-8. PMID:28193191.
35. Moutinho M.S., Aragao S., Carmo D. et al. Curcumin and Rutin Down-regulate Cyclooxygenase-2 and Reduce Tumor-associated Inflammation in HPV16-Transgenic Mice. *Anticancer Res*. 2018;38(3):1461–1466. DOI: 10.21873/anticancer.12371.
36. Zhao B., Zhang W., Xiong Y. et al. Rutin protects human periodontal ligament stem cells from TNF-alpha induced damage to osteogenic differentiation through suppressing mTOR signaling pathway in inflammatory environment. *Arch Oral Biol*. 2020;109:104584. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.104584.
37. Batiha G.E., Beshbishy A.M., Ikram M. et al. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods*. 2020;9(3): pii: foods9030374. DOI: 10.3390/foods9030374.

38. Лиля А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты хондроартрита при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97.
39. Методические рекомендации 2.3.1.2432–08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. (Электронный ресурс). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200076084> (дата обращения: 25.08.2020).
40. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Громов А.Н. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):38–44. DOI: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44.
41. Campo G.M. Glycosaminoglycans reduced inflammatory response by modulating toll-like receptor-4 in LPS-stimulated chondrocytes. Arch Biochem Biophys. 2009;491(1–2):7–15. DOI: 10.1016/j.abb.2009.09.017.
42. Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W. et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. Eur J Epidemiol. 2012;27(8):593–603. DOI: 10.1007/s10654-012-9714-6.
43. Ferreira A.O., Polonini H.C., Dijkers E.C.F. Postulated Adjuvant Therapeutic Strategies for COVID-19. J Pers Med. 2020;10(3): E80. DOI:10.3390/jpm10030080.
44. Громова О.А., Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РЦИ института микроэлементов ЮНЕСКО. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
45. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. Т. 1. М.; 2018.
46. Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г. и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6):55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-55-63.
11. Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S. et al. Micronutrient Provision and Women's Health: Intellectual Analysis of Clinical and Epidemiological Data. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2014;13(2):5–15 (in Russ.).
12. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetrushvili N.K. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual irregularities and micronutrient supply in screening women of reproductive age. Akusherstvo i ginekologiya. 2019;5:160–173. DOI: 10.18565 / aig.2019.5 (in Russ.).
13. Zhang L., Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. 2020;92(5):479–490. DOI: 10.1002/jmv.25707.
14. Dong X.Y., Fu X., Fan S. et al. Oestrogen causes ATBF1 protein degradation through the oestrogen-responsive E3 ubiquitin ligase EFP. Biochem J. 2012;444(3):581–590. DOI: 10.1042/BJ20111890.
15. Nakatsuka Y., Vandenbon A., Mino T. et al. Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immune systems to protect against pneumonia. Mucosal Immunol. 2018;11(4):1203–1218. DOI: 10.1038/s41385-018-0024-5.
16. Velthuis A.J., van den Worm S.H., Sims A.C. et al. Zn (2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog. 2010;6(11): e1001176. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001176.
17. Wang L., Qiao X., Zhang S. et al. Porcine transmissible gastroenteritis virus nonstructural protein 2 contributes to inflammation via NF-kappaB activation. Virulence. 2018;9(1):1685–1698. DOI: 10.1080/21505594.2018.1536632.
18. Wei Z., Burwinkel M., Palissa C. et al. Antiviral activity of zinc salts against transmissible gastroenteritis virus in vitro. Vet Microbiol. 2012;160(3–4):468–472. DOI: 10.1016/j.vetmic.2012.06.019.
19. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020; pii:137244. DOI: 10.1172/JCI137244.
20. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Ed. A.G. Chuchalin. Micronutrients against coronaviruses. М.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
21. Yalcin S.S., Engur-Karasimav D., Alehan D. et al. Zinc supplementation and TNF-alpha levels in vaccinated cardiac patients. J Trace Elem Med Biol. 2011;25(2):85–90. DOI: 10.1016/j.jtemb.2011.03.002.
22. Singh M., Das R.R. Zinc for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2013;18(6): CD001364. DOI: 10.1002/14651858.CD001364.pub4.
23. Zhao Y., Liang L., Fan Y. et al. PPM1B negatively regulates antiviral response via dephosphorylating TBK1. Cell Signal. 2012;24(11):2197–2204. DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.06.017.
24. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and "diseases of civilization". М.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
25. Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017;46(4):1061–1094. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
26. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. Genome-wide analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential therapeutic uses for vitamin D. Meditsinskiy sovet. 2016;1:12–21 (in Russ.).
27. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gabdulina G.Kh. Pandemic COVID-19: protective roles of vitamin D. Farmakoekonomika. Sovremennaya Farmakoekonomika i Farmakoepidemiologiya. 2020;13(2):132–145. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.044 (in Russ.).
28. Hurwitz J.L., Jones B.G., Penkert R.R. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. J Pediatr. 2017;187:323–327. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.27.
29. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017;356: i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
30. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D. Paradigm shift. Ed. E.I. Guseva, I.N. Zakharova. М.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
31. Chand N., Naz S., Khan A. et al. Performance traits and immune response of broiler chicks treated with zinc and ascorbic acid supplementation during cyclic heat stress. Int J Biometeorol. 2014;58(10):2153–2157. DOI: 10.1007/s00484-014-0815-7.

32. Sindel A., Taylor T., Chesney A. et al. Hematopoietic stem cell mobilization following PD-1 blockade: Cytokine release syndrome after transplantation managed with ascorbic acid. *Eur J Haematol.* 2019;103(2):134–136. DOI: 10.1111/ejh.13248.
33. Hemila H., Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
34. Lin S.C., Ho C.T., Chuo W.H. et al. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):144. DOI: 10.1186/s12879-017-2253-8. PMID:28193191.
35. Moutinho M.S., Aragao S., Carmo D. et al. Curcumin and Rutin Down-regulate Cyclooxygenase-2 and Reduce Tumor-associated Inflammation in HPV16-Transgenic Mice. *Anticancer Res.* 2018;38(3):1461–1466. DOI: 10.21873/anticancerres.12371.
36. Zhao B., Zhang W., Xiong Y. et al. Rutin protects human periodontal ligament stem cells from TNF-alpha induced damage to osteogenic differentiation through suppressing mTOR signaling pathway in inflammatory environment. *Arch Oral Biol.* 2020;109:104584. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.104584.
37. Batiha G.E., Beshbishy A.M., Ikram M. et al. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods.* 2020;9(3): pii: foods9030374. DOI: 10.3390/foods9030374.
38. Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu. et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2017;9(3):88–97. DOI: 10.14412 / 2074-2711-2017-3-88-97 (in Russ.).
39. Methodical recommendations 2.3.1.2432–08. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. (Electronic resource). URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200076084> (access date 08/25/2020).
40. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Gromov A.N. Molecular mechanisms of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2018;10(2):38–44. DOI: 10.14412 / 2074-2711-2018-2-38-44 (in Russ.).
41. Campo G.M. Glycosaminoglycans reduced inflammatory response by modulating toll-like receptor-4 in LPS-stimulated chondrocytes. *Arch Biochem Biophys.* 2009;491(1–2):7–15. DOI: 10.1016/j.abb.2009.09.017.
42. Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W. et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(8):593–603. DOI: 10.1007/s10654-012-9714-6.
43. Ferreira A.O., Polonini H.C., Dijkers E.C.F. Postulated Adjuvant Therapeutic Strategies for COVID-19. *J Pers Med.* 2020;10(3): E80. DOI: 10.3390/jpm10030080.
44. Gromova O.A., Rebrov V.G. Vitamins, macro- and microelements. Educational programs of the RSC of the UNESCO Institute of Microelements. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).
45. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th ed. Vol. 1. M.; 2018.
46. Maksimov V.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G. et al. Efficiency and safety of a polypeptide drug (Laennec) in the therapy of COVID-19. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2020;178(6):55–63. DOI: 10.31146 / 1682-8658-ecg-178-6-55-63 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Торшин Иван Юрьевич — к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с. ФИЦ ИУ РАН; 119333, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 42; ORCID iD 0000-0002-2659-7998.

Громова Ольга Алексеевна — д.м.н., профессор, научный руководитель ФИЦ ИУ РАН; 119333, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 42; в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных МГУ; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7663-710X.

Лила Александр Михайлович — д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д.34А; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1; ORCID iD 0000-0002-6068-3080.

Наумов Антон Вячеславович — д.м.н., профессор, с.н.с. Федерального центра координации деятельности субъектов Российской Федерации по развитию организации оказания медицинской помощи по профилю «гериатрия», заведующий лабораторией костно-мышечной системы ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6253-621X.

Малаявская Светлана Ивановна — д.м.н., профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; 163000, Россия, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51; ORCID iD 0000-0003-2521-0824.

Контактная информация: Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 13.08.2020, поступила после рецензирования 28.08.2020, принята в печать 11.09.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Ivan Yu. Torshin — *Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), Cand. of Sci. (Chemistry), Senior Research Officer, Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences: 42, Vavilova str., Moscow, 119333, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2659-7998.*

Olga A. Gromova — *Dr. of Sci. (Med.), Profesor, Research Adviser, Computer Science and Control of the Russian Academy of Sciences: 42, Vavilova str., Moscow, 119333, Russian Federation; Leading Researcher, Centre for Big Data Storage and Analysis Technologies (Lomonosov Moscow state University): 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7663-710X.*

Alexandr M. Lila — *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova: 34A, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation; Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education: 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6068-3080.*

Anton V. Naumov — *Senior Research Officer, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Musculoskeletal Diseases at the Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6253-621X.*

Svetlana I. Malyavskaya — *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice Rector for Research Northern State Medical University (Arkhangelsk): 51, Troitskii prospect, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0000-0000-0000.*

Contact information: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no **conflict of interests.** Received 13.08.2020, revised 28.08.2020, accepted 11.09.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-511-517

Профилактика дефицита кальция у детей

Т.Е. Таранушенко, Н.Г. Киселева

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Одной из актуальных проблем современной педиатрии является оценка значения адекватного поступления кальция для обеспечения прочности скелета и формирования устойчивости зубов к кариесу у детей и подростков. В статье представлены обобщенные данные по профилактике дефицита кальция у пациентов данной возрастной категории, обсуждаются вопросы физиологии обмена кальция и регуляторная роль витамина D, описаны нефармакологический и фармакологический подходы к профилактике и коррекции дефицита кальция у детей и подростков. При недостаточном содержании кальция в рационе, соматической патологии, а также при возрастании потребности в минералах в периоды интенсивного роста показано применение солей кальция. В статье обсуждаются различия между органическими (цитрат, лактат и глюконат кальция) и неорганическими солями кальция (фосфат и карбонат кальция), а также между их жидкими и твердыми формами. Преимуществами жидких форм следует считать равномерное дисперсное распределение действующего вещества, увеличение площади поверхности всасывания и степени абсорбции, а также возможность применения у детей с затруднениями при проглатывании твердых форм. Применение препаратов кальция и витамина D может снизить риски развития неблагоприятных последствий для здоровья в детском возрасте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фосфорно-кальцевый обмен, костная ткань, кальций, дети, подростки, дефицит кальция, витамин К, витамин D.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г. Профилактика дефицита кальция у детей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):511–517. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-511-517.

Prevention of calcium deficiency in children

T.E. Taranushenko, N.G. Kiseleva

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

One of the urgent problems of modern pediatrics is to assess the value of adequate calcium intake to ensure the skeleton strength and the formation of tooth resistance to caries in children and adolescents. This article is aimed at providing generalized data on the prevention of calcium deficiency in children and adolescents. The physiology of calcium metabolism and vitamin D regulatory role are discussed. The article describes non-pharmacological and pharmacological methods for the prevention and correction of calcium deficiency in children and adolescents. It also indicates the use of calcium salts in insufficient calcium content in the diet, somatic pathology, as well as with an increase in the need for minerals during periods of intensive growth. The article discusses the differences between organic (citrate, lactate, and calcium gluconate) and inorganic calcium salts (calcium phosphate and carbonate), as well as between liquid and solid forms. The benefits of liquid forms should be considered a uniform particle distribution of the active substance, an increase in the surface area of absorption and absorption degree, as well as the possibility of use in children with difficulties in swallowing solid forms. The use of calcium and vitamin D supplements may reduce the risk of adverse events in children.

KEYWORDS: calcium and phosphorus metabolism, bone tissue, calcium, children, adolescents, calcium deficiency, vitamin K, vitamin D.

FOR CITATION: Taranushenko T.E., Kiseleva N.G. Prevention of calcium deficiency in children. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):511–517. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-511-517.

ВВЕДЕНИЕ

Кальций является значимым макроэлементом, участвующим в различных физиологических процессах. На долю кальция приходится до 9% общей массы тела. Основная часть кальция депонирована в костях (99%), небольшое количество — в зубах и мягких тканях (1%), в межклеточной жидкости и плазме (0,08%) [1–5].

В плазме крови кальций циркулирует в свободном виде и связанном состоянии с альбумином и хелатными соединениями. Указанные фракции суммарно отражают содержание общего кальция в крови. Свободный кальций составляет примерно 50% от общей концентрации плазменного кальция и является биологически активной формой, участвующей в физиологических процессах ней-

ромышечного проведения и свертывании крови. Концентрация общего и свободного кальция находится в узком диапазоне — 2,2–2,6 ммоль/л и 1–1,2 ммоль/л соответственно [1–7].

ГОМЕОСТАЗ КАЛЬЦИЯ И РОЛЬ КАЛЬЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Поддержание стабильного уровня кальция в крови обеспечивается рядом механизмов, наиболее важными из которых являются [1–6]:

1. адекватное всасывание в тонком кишечнике / экскреция в ЖКТ в составе секретов печени и поджелудочной железы;

2. фильтрация в клубочках / реабсорбция в канальцах почек;
3. мобилизация из костного депо в кровоток / транспорт в костную ткань (минерализация);
4. диффузия в мягкие ткани и высвобождение из них;
5. активация и функционирование кальций-чувствительного рецептора.

К основным гормональным регуляторам гомеостаза кальция, контролирующим функции органов-мишеней, относят паратгормон, кальцитонин и кальцитриол. В литературе рассматривается влияние на минеральный обмен паратгормон-подобного пептида и кальций-чувствительного рецептора, дискутируется вопрос о значении половых и тиреоидных гормонов, инсулина, соматотропного гормона, глюкокортикостероидов (ГКС), цитокинов, инсулиноподобных ростовых факторов [1–7].

Физиологические эффекты кальция в целом известны, к ним относят [1–7]:

1. обеспечение прочности костной ткани;
2. осуществление нейромышечного проведения, сокращение мышц;
3. участие в механизме свертывания крови;
4. регуляцию внутриклеточных сигнальных систем и функции кальциевых каналов;
5. активацию кальмодулина (мессенджер гормональной регуляции ферментативных систем).

Следует отметить, что биологическое значение кальция продолжает изучаться. Предметом научного поиска являются кальций-зависимые белки, влияющие на функцию сосудистого эндотелия и соединительной ткани, метаболизм жиров и углеводов. Активность указанных протеинов коррелирует с уровнем обеспеченности кальцием. Обсуждается ноотропная и нейропротекторная роль кальция, а также его участие в процессах воспаления, апоптоза, иммунных и аллергических реакциях [1, 2].

ЗНАЧЕНИЕ КАЛЬЦИЯ ДЛЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Кальций является основным компонентом минерального матрикса, который составляет более половины массы кости и обеспечивает полноценную структуру скелета. Известно, что костная система постоянно обновляется (ремоделируется). При ремоделировании кости кальцию принадлежит ключевая роль в обеспечении адекватной оссификации белкового матрикса. По мнению ряда авторов, кальций активирует кальцитриол и факторы роста, усиливает пролиферацию и дифференцировку остеобластов, снижает скорость резорбции кости. Для поддержания минерализации остеоида требуется постоянная стабильная концентрация минерала в плазме [2, 9].

Процессы костного ремоделирования наиболее активно происходят у детей и подростков и сопровождаются повышением потребности в кальции. Формирование пиковой костной массы до 15–17 лет определяет прочность кости в последующем. Вместе с тем около 40% российских детей без соматической патологии, влияющей на фосфорно-кальциевый обмен, имеют сниженную минеральную плотность кости (МПК), у 11% подростков выявлен остеопороз. По данным ряда авторов, в 45% случаев при переломах трубчатых костей в детском возрасте диагностируется снижение МПК, а остеопороз верифицируется у 7% обследованных. При сколиозе снижение МПК выявляется у 12% детей, а при выраженном искривлении позвоночника — у 70% [1–9].

Одной из ведущих причин дисбаланса костного ремоделирования и снижения МПК в детском возрасте является алиментарный дефицит кальция и/или витамина D на фоне быстрых темпов роста. Установлено, что физиологическая потребность в кальции может быть обеспечена ежедневным потреблением минимум 3 разных молочных продуктов и дополнительным приемом рыбы дважды в неделю. Однако только половина российских детей получает молочные продукты ежедневно, при этом суточная дотация кальция у них меньше рекомендованной нормы на 50–60% и составляет в среднем 400–800 мг. Примерно 60% детей и подростков потребляют блюда из рыбы меньше 2 раз в неделю [5–8]. Дополнительная причина дефицита пищевого кальция — употребление продуктов, нарушающих всасывание этого минерала в кишечнике. Недостаточное содержание в рационе кальция обуславливает развитие латентной гипокальциемии, которая приводит к компенсаторному усилению секреции паратиреоидного гормона, активации остеокластов и мобилизации кальция из костных депо в кровяное русло [8–10].

ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЗУБОВ

В настоящее время пристальное внимание обращено на влияние дотации кальция на состояние зубов. По данным литературы, до 80% российских детей и подростков имеют кариес. Одной из ведущих причин данной патологии является нарушение морфогенеза зубов, опосредованное дефицитом кальция [11–13].

Известно, что кальций депонируется в дентине и эмали в составе кристаллов гидроксиапатита. Адекватная минерализация и созревание зубных тканей обеспечиваются содержанием этого макроэлемента в сыворотке крови и слюне. Транспорт минералов из слюны в эмаль зуба происходит по градиенту концентрации, поэтому реминерализация возможна только при высоком содержании кальция в слюне. В литературе приводятся результаты исследований, показавших прямую корреляционную связь между активностью кариеса и уровнем потребления кальция у подростков. Установлено, что алиментарный минеральный дефицит сопровождается появлением очагов деминерализации в твердых тканях зуба, нарушением кислотостойкости эмали и снижением кариесорезистентности даже при удовлетворительном уровне гигиены ротовой полости. Важно, что содержание ионов кальция в слюне зависит от показателя кальциемии, является ранним маркером нарушений минерального обмена и предиктором кариеса [11–13].

ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ

Для поддержания минерального обмена и предупреждения потерь микроэлементов из костей необходима регулярная алиментарная дотация кальция. Известно, что в тонком кишечнике всасывается примерно 50–75% кальция, поступающего с пищей. Адекватную диффузию кальция из кишечника в кровяное русло обеспечивает витамин D. Всасывание холекальциферола происходит в тонком кишечнике и двенадцатиперстной кишке. Абсорбция минерала из разных продуктов питания практически одинакова, несколько хуже усваивается кальций в присутствии фитиновой и щавелевой кислот [4, 14, 15].

Основными пищевыми источниками кальция являются молочные и морепродукты, орехи, бобовые, семена,

Таблица 1. Содержание кальция в некоторых продуктах питания [1, 6, 7, 14–16]**Table 1.** Calcium content in some foods [1, 6, 7, 14–16]

Продукт Product	Содержание кальция, мг на 100 г Calcium content, mg / 100 g	Продукт Product	Содержание кальция, мг на 100 г Calcium content, mg / 100 g
МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ / DAIRY PRODUCTS		ОРЕХИ / NUTS	
Сыр пармезан / Parmesan	1300	Фундук / Hazelnut	290
Твердые сыры / Hard cheese	1000	Миндаль / Almond	273
Сыр костромской / Kostroma cheese	900	Фисташки / Pistachios	130
Брынза из коровьего молока / Bryndza from cow's milk	530	Орехи грецкие / Walnuts	83
Творог 5% жирности / Cottage cheese 5% fat	164	Арахис / Peanut	70
Творог 9% жирности / Cottage cheese 9% fat	150	СУХОФРУКТЫ / DRIED FRUITS	
Молочное мороженое / Milk ice cream	140	Курага / Dried apricot	170
Кефир нежирный / Low-fat kefir	126	Изюм / Raisin	80
Йогурт / Yogurt	124	ПРЯНЫЕ ТРАВЫ / HERBS	
Молоко пастеризованное (2,5–3,5%) Pasteurized milk (2,5–3,5%)	120	Базилик Basil	370
РЫБА И МОРЕПРОДУКТЫ / FISH AND SEAFOOD		Петрушка (зелень) / Parsley (greens)	245
Лещ в томатном соусе (консервы) Bream in tomato sauce (canned food)	507	Сельдерей Celery	240
Судак в томатном соусе (консервы) Zander in tomato sauce (canned food)	424	Кресс-салат Watercress	180
Сардины атлантические (консервы) Atlantic sardines (canned food)	380	Шнитт-лук Chive	130
Шпроты в масле (консервы) / Sprats in oil (canned food)	300	Укроп / Dill	126
Крабы / Crabs	100	Салат листовой / Leaf lettuce	77
Креветки / Shrimps	90	БОВОБЫЕ / LEGUMES	
Сельдь атлантическая (рыба свежая) Atlantic herring (fresh fish)	60	Соевые бобы Soy beans	240
Минтай (рыба свежая) / Alaska pollock (fresh fish)	40	Фасоль / Beans	194
СЕМЕНА / SEEDS		ДРУГИЕ ПРОДУКТЫ / OTHER PRODUCTS	
Кунжут / Sesame	1474	Халва тахинная / Sesame tahini halvah	824
Семена подсолнечника / Sunflower seeds	367	Шоколад молочный / Milk chocolate	240
Семена тыквы / Pumpkin seeds	60	Шоколад темный / Dark chocolate	60

пряные травы, сухофрукты, минеральная вода, халва и шоколад. Оптимальным донатором кальция в детском возрасте являются молочные продукты [14, 16, 17] (табл. 1). К пищевым продуктам, обеспечивающим поступление витамина D, относят печень трески, жирные сорта рыбы, яичный желток, жирные молочные продукты и печень животных (табл. 2). Важно ограничение в рационе продуктов, нарушающих всасывание и транспорт кальция в кишечнике: фитина (зерновые продукты), щавелевой кислоты (какао, щавель, шпинат, ревень и др.), железа, избытка жиров, фосфатов (колбасные изделия, ортофосфорная кислота в составе колы, разрыхлители и др.), клетчатки. Следует

отметить, что усиливают абсорбцию кальция в кишечнике витамин D, лактоза, лимонная кислота, белок, а также физическая активность и низкий уровень pH в кишечнике. Необходимыми условиями профилактики и коррекции дефицита кальция являются достаточная инсоляция и своевременная диагностика и лечение соматических заболеваний, нарушающих минеральный обмен.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ

При недостаточном содержании кальция в рационе, соматической патологии, а также при возрастании потребности в минералах в периоды интенсивного роста показан

Таблица 2. Содержание витамина D в некоторых продуктах питания [15]**Table 2.** Vitamin D content in some foods [15]

Продукт Product	Содержание витамина D, МЕ Vitamin D content, IU
Масло печени трески (1 ст. ложка) Cod liver oil (1 tablespoon)	1360
Сельдь атлантическая, свежая рыба (120 г) Atlantic herring, fresh fish (120 g)	680
Лосось (приготовленный) (120 г) Salmon (cooked) (120 g)	360
Сардины в масле (120 г) / Sardines in oil (120 g)	270
Цельное молоко (1 стакан) / Whole milk (1 cup)	98
Маргарин (20 г) / Margarine (20 g)	60
Яйцо (желток) / Egg (yolk)	25
Тушеная говяжья печень (120 г) Beef liver stew (120 g)	12–30
Масло сливочное (20 г) / Butter (20 g)	10

прием фармакологических солей кальция. По данным литературы, эффекты пищевого кальция и таблетированных препаратов кальция аналогичны [14, 15, 18–21].

Соли кальция подразделяются на 2 группы: органические (цитрат, лактат и глюконат кальция) и неорганические (фосфат и карбонат кальция) (табл. 3). По мнению одних авторов, эффективность всех солей кальция одинакова, другие исследователи наиболее предпочтительными считают органические соли (например, лактат), т. к. они лучше растворяются в жидкостях, имеют высокую биодоступность, а усвоение кальция из них не зависит от pH среды [1, 14, 15, 22].

При выборе фармакологического препарата следует учитывать содержание элементарного кальция в соли: карбонат кальция и трифосфат кальция содержат 400 мг и 399 мг элементарного кальция на 1 г соли. Содержание элементарного кальция в цитрате, глицерофосфате, лактате и глюконате кальция составляет 211, 191, 139 и 89 мг на 1 г соли кальция соответственно. Таким образом, глюконат кальция не может рассматриваться как оптимальный донатор кальция [1, 15]. Характеристика некоторых солей кальция представлена в таблице 3.

Доза препарата кальция рассчитывается индивидуально, в зависимости от возраста, физиологической потребности (табл. 4) и степени потребления кальцийсодержащих продуктов. Процессы роста и остеомоделирования у детей происходят преимущественно в ночные часы, в связи с чем предпочтительнее принимать препараты кальция во второй половине дня. Курсы профилактического приема солей кальция составляют 1–3 мес. 2–3 раза в год [1, 14, 15, 24].

Известно, что всасывание кальция в проксимальном отделе тонкого кишечника и его последующий транспорт в костную ткань определяются активностью витамина D [4]. Указанное обстоятельство определяет целесообразность комбинированной терапии солями кальция с холекальциферолом. Согласно современным рекомендациям профилактическая доза витамина D для детей разного возраста составляет 1000 МЕ [23]. В качестве рекомендаций для детской

Таблица 3. Характеристика различных таблетированных солей кальция [1, 15, 22]**Table 3.** Characteristics of various tableted calcium salts [1, 15, 22]

Соль кальция Calcium salt	Преимущества Benefits
ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЛИ / ORGANIC SALTS	
Цитрат кальция Calcium citrate	<ul style="list-style-type: none"> всасывание, не зависящее от pH среды / absorption does not depend on the pH of the medium высокая биодоступность / high bioavailability растворение в воде / dissolves in water быстрое устранение дефицита кальция при низком диетарном потреблении / quickly eliminates calcium deficiency with low dietary intake
Лактат кальция Calcium lactate	<ul style="list-style-type: none"> хорошая абсорбция при различных показателях pH / good absorption at various pH values продукт метаболизма микробиоты / product of microbiota metabolism
Глюконат кальция Calcium gluconate	<ul style="list-style-type: none"> экономическая доступность / economic accessibility
НЕОРГАНИЧЕСКИЕ СОЛИ / INORGANIC SALTS	
Карбонат кальция Calcium carbonate	<ul style="list-style-type: none"> наибольшее содержание кальция / the highest content of calcium растворение в кислой среде (активность при нормальной и повышенной кислотности желудочного сока) / dissolves in acidic medium (active under normal and increased acidity of gastric juice)
Фосфат кальция Calcium phosphate	<ul style="list-style-type: none"> растворение в кислой среде / dissolves in acidic medium дополнительный источник фосфора / additional source of phosphorus

практики может быть рассмотрен KidZ жидкий кальций — это первый российский препарат кальция в форме сиропа в стиках. При его использовании кальций быстро всасывается, а наличие витамина D в составе препарата позволяет получить максимальную пользу от принятого микроэлемента.

По данным литературы, все соли кальция обладают высоким профилем безопасности. Дисфункция кишечника наиболее часто встречается при применении карбоната кальция, реже — при приеме цитрата кальция. Риск камнеобразования возникает при потреблении солей кальция в дозе, превышающей 2500 мг/сут, натошак и/или отдельно от приема пищи. Поэтому рекомендуется указанные препараты принимать во время или сразу после еды, с достаточным количеством жидкости [1, 14, 15, 24].

Показания к назначению препаратов кальция с профилактической целью [2, 3, 8–10, 14, 16, 21]:

- задержка внутриутробного развития и/или недоношенность;
- недостаточное диетарное потребление белка, кальция и витамина D;
- младенческий рахит и его последствия (в анамнезе);
- периоды ускоренного роста;
- идиопатическая задержка роста;
- дефицит веса, нервная анорексия;
- низкая физическая активность;
- эндокринные заболевания (гипогонадизм, сахарный диабет, соматотропная недостаточность);

Таблица 4. Нормы физиологической потребности в минеральных веществах для детей и подростков России, мг/сут [16]
Table 4. Norms of physiological need for mineral substances for children and teenagers in Russia, mg per day [16]

Возраст / Age	Кальций / Calcium	Фосфор / Phosphorus	Магний / Magnesium	Цинк / Zinc	Медь / Copper
0–3 мес. / 0–3 months	400	300	55	3	0,3
4–6 мес. / 4–6 months	500	400	60	3	0,3
7–12 мес. / 7–12 months	600	500	70	4	0,5
1–3 года / 1–3 years	800	700	80	5	0,5
3–7 лет / 3–7 years	900	800	200	8	0,6
7–11 лет / 7–11 years	1100	1100	250	10	0,7
11–14 лет / 11–14 years	1200	1200	300	12	0,8
14–18 лет / 14–18 years	1200	1200	400	12	1,0

9. синдром мальабсорбции, лактазная недостаточность, аллергия к белкам коровьего молока;
10. хронические заболевания почек с ренальной остеодистрофией;
11. применение ГКС, противосудорожных препаратов, цитостатиков;
12. переломы в анамнезе, повторные или возникающие при незначительной травме.

Противопоказания к применению препаратов кальция:

1. гиперпаратиреоз;
2. декальцинирующие опухоли;
3. мочекаменная болезнь;
4. почечная недостаточность;
5. тяжелая гиперкальциурия;
6. остеопороз, обусловленный иммобилизацией.

Гипокальциемия не является редкой патологией, может сопутствовать ряду хронических соматических состояний, эндокринопатиям, патологии почек (хроническая почечная недостаточность) и пищеварительной системы (синдром мальабсорбции, заболевания кишечника) и т. д. Наряду с этим нарушения метаболизма кальция могут возникать у относительно здоровых детей в результате гиповитаминоза (особенно витамина D), особенностей питания (отказ от молочных продуктов), несбалансированного пищевого рациона, высоких темпов роста в раннем возрасте или в период пубертата. При этом важно понимать, что дефицит кальция у ребенка в различные периоды жизни может усугублять соматическое неблагополучие и приводить к развитию других патологических состояний, из которых наиболее значимыми являются снижение темпов роста, уменьшение МПК, изменение зубной эмали, нарушение нейромышечной передачи, дисрегуляция внутриклеточных сигнальных систем и функции кальциевых каналов, негативное влияние на морфофункциональное созревание органов и систем детского организма.

Удовлетворение всех потребностей растущего организма в периоде детства не всегда возможно только с помощью пищевых продуктов. В ряде случаев, даже при полноценном питании, лабораторная оценка показателей нутритивного статуса указывает на существенный микроэлементоз или гиповитаминоз. В связи с этим следует признать, что наличие у ребенка каких-либо факторов риска по развитию гипокальциемии должно рассматриваться с позиций своевременной профилактики и коррекции последующих нарушений минерального обмена и гиповитаминоза витамина D.

При выборе препарата кальция для профилактики и коррекции его дефицита следует учитывать преимущества и недостатки различных форм. Преимущественно жидких форм, например сиропов, являются равномерное дисперсное распределение действующего вещества, увеличение площади поверхности всасывания, более высокая степень абсорбции. Немаловажным является и удобство применения жидких форм у детей, поскольку проглатывание твердых форм, таких как таблетки, может быть затруднено. Примером популярной и удобной жидкой витаминной формы является сироп KidZ жидкий кальций для детей с 3 лет. В состав этого витаминно-минерального комплекса наряду с кальциевой солью ортофосфорной кислоты (кальция фосфат), лактатом кальция, лимонной кислотой и витамином D₃ (холекальциферол) включен фитоменадион (витамин K₁). Фитоменадион — это натуральное вещество из группы витаминов K, которое содержится в пище (зеленых овощах, печени, яичном желтке и молоке), всасывается из ЖКТ в небольшом количестве (около 10%), поступает в печень, где участвует в синтезе плазменных факторов гемостаза II, VII, IX, X, обуславливающих процесс свертывания крови [25]. Дефицит фитоменадиона может сопровождаться повышением кровоточивости. К факторам, приводящим к снижению эффектов витамина K и развитию состояний с повышением потребности в этом органическом веществе, относятся прием антибиотиков, холестаза, нарушение всасывания в кишечнике (мальабсорбция) и возраст до 1 года. Среднее содержание биологически активного витамина в 10 мл составляет 20 мкг и не превышает суточной потребности. Витамин K₁ способствует усвоению витамина D₃.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из наиболее актуальных направлений профилактической педиатрии является предупреждение дефицитных состояний у детей, т. е. своевременность рекомендаций по оптимизации восполнения микроэлементов и витаминов в период их повышенной потребности. Применение в педиатрической практике эффективных и сбалансированных витаминно-минеральных комплексов, направленных на профилактику и коррекцию наиболее значимых дефицитных состояний в детском возрасте, может существенно снизить риски развития неблагоприятных последствий для здоровья в этом возрасте.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «ВТФ» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to "VTF" Ltd. for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. Под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М.: ТОРУ ПРЕСС; 2015.
2. Киселева Н.Г., Таранушенко Т.Е., Голубенко Н.К. Диагностика остеопороза в детском возрасте. Медицинский совет. 2020;1:186–193. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-186-193.
3. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей, диагностика, лечение, профилактика: научно-практическая программа Союза педиатров России. (Электронный ресурс). URL: <https://www.grweb.su/portfolio/mali/pdf/Ca.pdf> (дата обращения: 26.08.2020).
4. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патопфизиология эндокринной системы. СПб. — М.: Невский диалект — Бином; 2001.
5. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. М.: Универсум Паблишинг; 2006.
6. Руководство по детской эндокринологии. Под ред. Ч.Г.Д. Брука, Р.С. Браун. Пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
7. Справочник детского эндокринолога / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. 3-е изд., испр. и дораб. М.: Литерра; 2020.
8. Ключников С.О., Кравчук Д.А., Оганнисян М.Г. Остеопороз у детей и его актуальность для детской спортивной медицины. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(3):112–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-112-120.
9. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(5):573–578. DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1442.
10. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы). В 2 т. Ред. А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
11. Алексеева И.А. Оценка кариес-резистентности твердых тканей зубов и состояние фосфорно-кальциевого обмена у подростков: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014.
12. Кисельникова Л.П., Алексеева И.А., Щеплягина Л.А. Оценка обеспеченности кальцием детей подросткового возраста с высокой активностью кариеса. Российская стоматология. 2013;2:31–34.
13. Ипполитов Ю.А., Плотникова Я.А., Алешина Е.О., Маркина Т.В. Применение минеральных комплексов в эндогенных и экзогенных методах профилактики с целью предупреждения развития первичной деминерализации твердых тканей зуба. Вестник новых медицинских технологий. 2016;23(2):164–170. DOI: 10.12737/20443.
14. Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г. Остеопороз в детском возрасте: особенности минерализации скелета у детей, профилактика и лечение. Медицинский совет. 2020;10:164–171. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-164-171.
15. Остеопороз. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
16. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. М.: ПедиатрЪ; 2017.
17. Щеплягина Л.А., Самохина Е.О., Сотникова, Е.Н., Круглова И.В. Эффективность пищевой профилактики нарушений роста в дошкольном возрасте. Педиатрия. 2008;87(3):68–72.
18. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Алексеева О.Г. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза. Эффективная фармакотерапия. 2013;38:42–49.
19. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Воробьева А.С., Кузнецова О.А. Микроэлементоз как фактор формирования остеопении у подростков. Педиатрия. 2012;91(1):67–75.
20. Щеплягина Л.А., Чибрина Е.В., Римарчук Г.В. и др. Эффективность комбинированного препарата кальция и D3 у детей со снижением костной прочности. Вопросы практической педиатрии. 2009;4(4):20–23.

21. Остеопороз. Клинические рекомендации. (Электронный ресурс). URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_op_24.12.2019.pdf (дата обращения: 26.08.2020).
22. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. и др. Дифференцированный подход к выбору растворимых кальциевых препаратов второго поколения. Лечащий врач. 2014;11:60–65.
23. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018.
24. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П., Воробьева А.С. Критерии безопасности препаратов кальция для профилактики остеопении у подростков. Педиатрия. 2006;5(14):81–86.
25. Combs G.F. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. Academic Press; 1998.

References

1. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D is a paradigm shift. Under. ed. E.I. Gusev, I.N. Zakharova. M.: TORU PRESS; 2015 (in Russ.).
2. Kiseleva N.G., Taranushenko T.E., Golubenko N.K. Diagnosis of osteoporosis in childhood. Meditsinskiy sovet. 2020;(1):186–193. DOI: 10.21518 / 2079-701X-2020-1-186-193 (in Russ.).
3. Calcium deficiency and osteopenic conditions in children, diagnosis, treatment, prevention: scientific and practical program of the Union of Pediatricians of Russia. (Electronic resource). URL: <https://www.grweb.su/portfolio/mali/pdf/Ca.pdf> (date of access: 26.08.2020) (in Russ.).
4. Cattail V.M., Arches R.A. Pathophysiology of the endocrine system. SPb. — M.: Nevsky dialect — Publishing house Binom; 2001.
5. Guidelines for Pediatric Endocrinology. Ed. I.I. Dedova, V.A. Peterkova. Moscow: Universum Publishing; 2006 (in Russ.).
6. Guidelines for Pediatric Endocrinology. Ed. Charles G.D. Brooke, Rosalind S. Brown: Trans. from English. Ed. V.A. Peterkova. M.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russ.).
7. Handbook of a pediatric endocrinologist. I.I. Dedov, V.A. Peterkova. 3rd ed., Rev. and finished. M.: Literra; 2020.
8. Klyuchnikov S.O., Kravchuk D.A., Hovhannisyann M.G. Osteoporosis in children and its relevance for pediatric sports medicine. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2017;62(3):112–120. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-112-120 (in Russ.).
9. Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. Decreased bone mineral density in children and adolescents: causes, frequency of development, treatment. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2015;14(5):573–578. DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1442 (in Russ.).
10. Physiology of growth and development of children and adolescents (theoretical and clinical issues): in 2 volumes. Ed. A.A. Baranov, L.A. Scheplyagina. 2nd ed., Rev. and add. M.: GEOTAR-Media; 2006 (in Russ.).
11. Alekseeva I.A. Assessment of caries resistance of dental hard tissues and the state of phosphorus-calcium metabolism in adolescents: thesis. M., 2014 (in Russ.).
12. Kiselnikova L.P., Alekseeva I.A., Scheplyagina L.A. Evaluation of calcium provision in adolescent children with high caries activity. Rossiyskaya stomatologiya. 2013;2:31–34 (in Russ.).
13. Ippolitov Yu.A., Plotnikova Ya.A., Alyoshina E.O., Markina T.V. The use of mineral complexes in endogenous and exogenous methods of prevention in order to prevent the development of primary demineralization of dental hard tissues. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2016;23(2):164–170. DOI: 10.12737 / 20443 (in Russ.).
14. Taranushenko T.E., Kiseleva N.G. Osteoporosis in childhood: features of skeletal mineralization in children, prevention and treatment. Meditsinskiy sovet. 2020;10:164–171. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-164-171 (in Russ.).
15. Osteoporosis. Ed. O.M. Lesnyak, L.I. Benevolenskaya. 2nd ed., Rev. and add. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).
16. National program to optimize the provision of vitamins and minerals for children in Russia. M.: PEDIATR; 2017 (in Russ.).
17. Shcheplyagina L.A., Samokhina E.O., Sotnikova E.N., Kruglova I.V. Efficiency of food prevention of growth disorders in preschool age. Pediatriya. 2008;87(3):68–72 (in Russ.).
18. Dydykina I.S., Dydykina P.S., Alekseeva O.G. The contribution of trace elements (copper, manganese, zinc, boron) to bone health: issues of prevention and treatment of osteopenia and osteoporosis. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013;38:42–49 (in Russ.).

19. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Vorob'eva A.S., Kuznetsova O.A. Microelementosis as a factor in the formation of osteopenia in adolescents. *Pediatriya*. 2012;91(1):67–75 (in Russ.).
20. Shcheplyagina L.A., Chibrina E.V., Rimarchuk G.V. et al. Efficacy of the combined calcium and D3 preparation in children with decreased bone strength. *Practical issues of pediatrics*. 2009;4(4):20–23 (in Russ.).
21. Osteoporosis. Clinical guidelines. (Electronic resource) URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_op_24.12.2019.pdf (access date: 26.08.2020) (in Russ.).
22. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V. et al. Differentiated approach to the choice of second-generation soluble calcium preparations. *Lechashchiy vrach*. 2014;11:60–65 (in Russ.).
23. National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". M.: *Pediatr*; 2018 (in Russ.).
24. Korovina N.A., Tvorogova T.M., Gavryushova L.P., Vorobieva A.S. Safety criteria for calcium supplements for the prevention of osteopenia in adolescents. *Pediatriya*. 2006;5(14):81–86 (in Russ.).
25. Combs G.F. *The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health*. Academic Press; 1998.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института постдипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2500-8001.

Киселева Наталья Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии Института постдипломного образования

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6425-5086.

Контактная информация: Таранушенко Татьяна Евгеньевна, e-mail: tetar@rambler.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 04.09.2020, поступила после рецензирования 19.09.2020, принята в печать 07.10.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana E. Taranushenko — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky: 1, Partisana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2500-8001.

Natalia G. Kiseleva — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky: 1, Partisana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6425-5086.

Contact information: Tatyana E. Taranushenko, e-mail: tetar@rambler.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 04.09.2020, revised 19.09.2020, accepted 07.10.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-518-524

Насколько оправдано применение инъекционных форм нестероидных противовоспалительных препаратов?

А.Е. Каратеев

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

РЕЗЮМЕ

Лечение острой интенсивной боли требует применения мощных быстродействующих анальгетиков, например парентеральных форм нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Внутривенное и внутримышечное (в/м) введение НПВП повышает биодоступность действующих веществ, позволяет проводить анальгетическую терапию при наличии ограничений для приема пероральных средств, может иметь преимущество по скорости наступления обезболивающего действия в сравнении с последними. При выборе НПВП для в/м использования следует учитывать риск развития локальных постинъекционных и системных нежелательных реакций. Оригинальный мелоксикам для в/м инъекций отличаются благоприятное соотношение риска и пользы и удобство применения. В клинических исследованиях не выявлено значительного повышения уровня креатининфосфокиназы, отражающего повреждение мышечных волокон, после проведения серии в/м инъекций мелоксикама, в отличие от других НПВП, таких как диклофенак и пироксикам. При поиске в PubMed, Medline, Google не было найдено ни одного описания серьезных локальных осложнений после в/м введений мелоксикама. За последние годы в России было проведено несколько крупных открытых исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность инъекционной формы мелоксикама при острой/подострой неспецифической боли в спине и травмах. В обзоре приведено краткое описание основных клинических исследований оригинального мелоксикама для в/м инъекций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НПВП, мелоксикам, внутримышечно, эффективность, безопасность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Каратеев А.Е. Насколько оправдано применение инъекционных форм нестероидных противовоспалительных препаратов? РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):518–524. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-518-524.

Justification of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs injectable forms

А.Е. Karateev

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

ABSTRACT

Treatment of acute intense pain requires the use of strong fast-acting analgesics, such as parenteral forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Intravenous and intramuscular (i.m.) NSAIDs administration increases the bioavailability of active substances, allows for analgesic therapy in the presence of restrictions for oral administration, and is predominant in the rate of analgesic action onset versus the latter. When choosing NSAIDs for i.m. administration, the risk of topical post-injection and systemic adverse reactions should be considered. Original meloxicam for i.m. injection is characterized by a favorable risk-benefit ratio and ease of use. In clinical studies, there was no significant increase in creatinine phosphokinase levels, reflecting damage to muscle fibers, after a series of injections of meloxicam i.m. versus other NSAIDs, such as diclofenac and piroxicam. During the search in PubMed, Medline, Google, there was no description of serious topical complications after i.m. administration of meloxicam. In recent years, several large open-label studies have been conducted in Russia demonstrating the efficacy and safety of meloxicam injectable form in acute/subacute non-specific back pain and injuries. The review provides a brief description of the main clinical studies concerning the original meloxicam for i.m. injection.

KEYWORDS: NSAIDs, meloxicam, intramuscularly, efficacy, safety.

FOR CITATION: Karateev A.E. Justification of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs injectable forms. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):518–524. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-518-524.

ВВЕДЕНИЕ

Острая интенсивная боль независимо от причины ее появления должна рассматриваться как ургентная ситуация, требующая немедленной медицинской помощи. Боль является наиболее тяжелым субъективным проявлением заболеваний и травм, которое приводит к страданиям, снижению функциональной активности и качества жизни [1, 2]. Поэтому устранение боли, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), следует считать этическим долгом медицинских работников [3].

С другой стороны, острая боль является сильнейшим сигналом о повреждении, биологический ответ на который включает мощную нейроэндокринную реакцию, вовлекающую все системы и органы организма. Выброс катехоламинов и кортизола, повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, «централизация» кровообращения, увеличение числа тромбоцитов и активация свертывающей системы крови, возбуждение центральной нервной системы — процессы, которые неизбежно сопровождают острую боль и могут способствовать развитию

угрожающих здоровью и жизни осложнений. Хорошо известна связь между плохо контролируемой интенсивной болью и развитием таких послеоперационных и посттравматических осложнений, как тромбоз легочной артерии, респираторный дистресс-синдром, парез кишечника и психические нарушения. Недостаточно эффективная анальгетическая терапия в остром периоде — верный путь к развитию дисфункции ноцицептивной системы (периферической гипералгезии и центральной сенситизации), депрессии и тревожности, что приводит к формированию синдрома хронической боли [1, 4–6]. Это касается не только хирургической и травматической патологии, но и острых/подострых болевых ощущений, связанных с патологией скелетно-мышечной системы: острой неспецифической болью в спине (НБС), остеоартритом (ОА) и воспалением околоуставных мягких тканей [7, 8].

НПВП КАК ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

Острую боль необходимо подавлять, причем быстро и в максимально возможной степени, используя для этого все доступные методы анальгетической терапии. И в качестве препаратов первой линии здесь следует рассматривать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они воздействуют на центральное звено патогенеза острой боли, блокируя фермент циклооксигеназу (ЦОГ) 2 и снижая синтез одного из основных медиаторов воспаления — простагландина E_2 , играющего ключевую роль в развитии локальной воспалительной реакции и сенситизации болевых рецепторов. НПВП достаточно эффективны — во многих случаях монотерапии этими препаратами достаточно для хорошего контроля боли, вызванной умеренно выраженными травмами и скелетно-мышечными заболеваниями [9, 10].

Одним из основных методов применения НПВП при острой интенсивной боли является парентеральное введение — в виде внутривенных (в/в) и внутримышечных (в/м) инъекций. Такой путь введения имеет преимущества в ургентной ситуации (например, при острых травмах и хирургических операциях), когда использование пероральных НПВП затруднено или недостаточно эффективно — в частности, при наличии выраженного возбуждения или, напротив, заторможенности пациента, а также нарушений функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающихся тошнотой, рвотой или парезом кишечника [9–11].

Кроме этого, установлено, что парентеральное использование НПВП обеспечивает более быстрый анальгетический эффект в первые же сутки, чем их пероральный прием [12].

Так, именно парентеральное использование кеторолака, кетопрофена и диклофенака считается предпочтительным в анестезиологической практике, по крайней мере непосредственно после операции. Включение НПВП в схему мультимодальной анальгетической терапии не только улучшает результаты контроля послеоперационной боли, но и существенно снижает потребность в опиоидных анальгетиках (опиоидсберегающее действие), а также уменьшает частоту развития нежелательных реакций (НР), связанных с применением наркотических средств [13–16]. Так, согласно результатам метаанализа 32 рандомизированных контроли-

руемых исследований (РКИ), проведенного L. Martinez et al. (2019) [17], использование в периоперационном периоде таких НПВП, как декскетопрофен, диклофенак, ибупрофен, кеторолак, лорноксикам, пироксикам, тенноксикам и флурбипрофен, обеспечивало снижение потребности в опиоидах на 17–66% (в среднем на 40–50%). В последние годы для ургентной анальгезии широко применяются в/в инъекции диклофенака. В 2018 г. E.D. McNicol et al. был опубликован Кокрейновский метаанализ, в котором суммировались данные 8 РКИ ($n=1756$), в которых оценивали результаты однократного в/в введения диклофенака при острой боли. Согласно полученным данным этот препарат демонстрировал удовлетворительный анальгетический потенциал: индекс NNT (numbers need to treat — число больных, которых нужно пролечить для получения заданного отличия от плацебо) составил 2,4 (95% ДИ 1,9–3,2) при оценке через 4 ч, 3,8 (95% ДИ 2,9–5,9) — через 6 ч после введения [18].

Инъекционные формы НПВП применяют не только в хирургической практике, но и для лечения боли при травмах, в частности спортивных [19]. Например, при опросе врачей, осуществлявших медицинский контроль во время Олимпиады в Рио-де-Жанейро (2016), было установлено, что НПВП оказались в числе наиболее используемых спортсменами препаратов — их локальные и пероральные формы, а также инъекции получали около 10% олимпийцев. Во многих случаях врачи для купирования боли, вызванной острыми спортивными травмами, предпочитали использовать именно парентеральное введение НПВП [20].

НПВП уверенно занимают первое место среди фармакологических средств, которые назначаются при люмбагии. В 2020 г. был опубликован новый Кокрейновский метаанализ, в котором сравнивалась эффективность НПВП и плацебо при острой НБС. В метаанализ включили 32 РКИ ($n=5356$). Кратковременное (до 3 нед.) уменьшение интенсивности боли, оцениваемой по 100-мм визуальной аналоговой шкале, было более выраженным при использовании активной терапии, чем при использовании плацебо (различие средних значений $-7,29$ [95% ДИ от $-10,98$ до $-3,61$], 4 РКИ, $n=815$). Также НПВП были более эффективны в отношении краткосрочного уменьшения выраженности функциональных нарушений, которую оценивали по шкале функциональных нарушений Роланда — Морриса от 0 до 24 баллов (различие средних значений $-2,02$ [95% ДИ от $-2,89$ до $-1,15$]; 2 РКИ, $n=471$) [21].

Распространенной практикой контроля острой НБС является использование инъекционных форм НПВП, хотя не все эксперты поддерживают целесообразность парентерального введения этих препаратов в данной клинической ситуации [11]. Тем не менее известны результаты серии РКИ, в которых был показан хороший анальгетический эффект в/м инъекций НПВП при острой НБС [22–24].

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ФОРМЫ НПВП — ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ

Однако применение инъекционных форм НПВП имеет свои ограничения, и одной из основных проблем здесь является риск развития локальных НР. Хотя серьезные осложнения при в/м введении НПВП возникают относительно редко, в мировой литературе имеются множественные описания угрожающей здоровью и жизни постинъекционной патологии. К ним относятся

формирование массивных гематом, повреждение седалищного нерва, подкожные и внутримышечные абсцессы (которые P. Rotman-Pikielny et al. назвали «инъекциозитом»), сепсис, а также синдром Николау, характеризующийся локальной эмболизацией артерий с развитием острого некроза тканей в области инъекции [25–31]. P. Lardelli et al. (2020) [32] суммировали литературные данные по 62 эпизодам синдрома Николау, возникшего после в/м инъекций НПВП. Подавляющее большинство случаев было связано с применением диклофенака (53 случая), еще по 2 случая приходилось на кетопрофен, кеторолак и фенилбутазон, по одному — на этафенамат, ибупрофен и пироксикам.

НПВП при в/м введении, даже при их использовании в течение короткого времени, могут вызывать ряд серьезных системных класс-специфических (связанных с блокадой ЦОГ-1 и ЦОГ-2) НР, прежде всего со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек.

В частности, риск развития желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) при использовании инъекций НПВП (кеторолака) изучали в масштабном исследовании B. Strom et al. (1996) [33]. Авторы оценили частоту возникновения данного осложнения в ходе сравнения результатов 10 272 и 10 274 лечебных курсов кеторолака и опиоидов, использованных для контроля послеоперационной боли. Было показано, что применение кеторолака ассоциировалось с повышением риска ЖКК на 30%. Отношение шансов (ОШ) составило 1,30 (95% ДИ 1,11–1,52). Риск этой серьезной НР был максимально выражен у лиц ≥ 75 лет — ОШ 1,66 (95% ДИ 1,23–2,25) и при использовании кеторолака более 5 дней — ОШ 2,20 (95% ДИ 1,36–3,57).

Важные данные по опасности НР при использовании парентеральных НПВП были получены C.-H. Chang et al. (2011) [34], которые провели анализ причин ЖКК у 40 635 пациентов в Тайване. Использование инъекционных форм кеторолака и диклофенака ассоциировалось со значительным повышением риска данного осложнения: ОШ 5,76 (95% ДИ 5,14–6,44) и 3,31 (95% ДИ 2,57–4,27) соответственно.

Парентеральные НПВП также могут вызывать опасные осложнения со стороны ССС. Это демонстрирует работа W.-Y. Shau et al. (2012) [35], оценивших влияние применения НПВП на частоту развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у 8354 жителей Тайваня. Данная когорта была выделена из числа 13,7 млн лиц, которым назначались НПВП и которые вошли в национальную базу данных. Согласно полученным сведениям парентеральное использование НПВП определяло более высокий риск ОИМ, чем пероральный прием: ОШ 3,35 (95% ДИ 2,5–4,47) и 1,42 (95% ДИ 1,29–1,56) соответственно. При этом наиболее высокий риск ИМ был отмечен при применении инъекций кеторолака и кетопрофена.

Все вышесказанное убеждает в необходимости тщательного выбора инъекционных форм НПВП для купирования острой боли. Это должен быть препарат с минимальным повреждающим воздействием на кожу, подкожную жировую клетчатку и мышцы; обладающий длительным действием, позволяющим использовать его 1 р/сут (чтобы снизить необходимое для контроля боли число инъекций), а также имеющий благоприятный профиль системной безопасности. К таким препаратам относится мелоксикам — умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2, один из наиболее популярных НПВП в развитых странах мира. В базе данных Drugs.com указано, что помимо оригинального мелокси-

кама на мировом фармакологическом рынке присутствует более 900 дженериков этого препарата [36].

Мелоксикам считается одним из наиболее сбалансированных по соотношению эффективности и безопасности представителей группы НПВП. Основной точкой приложения для этого лекарственного средства является контроль боли при хронических заболеваниях суставов и позвоночника [37]. Тем не менее мелоксикам достойно показал себя и в купировании острой боли, например, в анестезиологической практике [38]. Хороший терапевтический потенциал мелоксикама, в частности, продемонстрировала серия РКИ, где он использовался как анальгетик при проведении стоматологических вмешательств [39–42].

Благоприятная переносимость и низкий риск системных НР при использовании мелоксикама подтверждаются длительной серией РКИ и наблюдательных исследований. Так, относительно невысокая частота осложнений со стороны ЖКТ для мелоксикама была отмечена в сетевом метаанализе 36 РКИ (n=112 351), в которых оценивался риск НР на фоне приема селективных (коксибов) и умеренно селективных НПВП. Вероятность появления опасных осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема умеренно селективных НПВП (к которым относится мелоксикам), достоверно не отличалась от соответствующего показателя для коксибов. ОШ для развития язв желудка или двенадцатиперстной кишки, осложненных кровотечением или перфорацией, составило 1,38 (95% ДИ 0,47–3,27), для клинически выраженных язв — 1,02 (95% ДИ 0,09–3,92), общего количества гастроинтестинальных НР — 1,04 (95% ДИ 0,87–1,25), прерывания терапии вследствие нарушений со стороны ЖКТ — 1,02 (95% ДИ 0,57–1,74) [43].

Мелоксикам демонстрирует и относительно низкий риск развития осложнений со стороны ССС и почек. Свидетельством этого является метаанализ 19 РКИ, когортных исследований и исследований типа «случай — контроль», авторы которого оценивали суммарный риск НР со стороны ССС и почек для наиболее широко используемых в мировой клинической практике НПВП. Для мелоксикама было показано минимальное значение комбинированного риска осложнений: ОШ составило 1,14 (95% ДИ 1,04–1,25) [44].

Недавно были опубликованы результаты общеевропейского проекта SOS, в ходе которого изучалась сердечно-сосудистая безопасность основных НПВП. Ученые оценили риск развития ОИМ на фоне приема НПВП, используя сведения из 6 национальных баз данных Голландии, Италии, Германии и Великобритании, включавших информацию о более чем 32 млн человек, среди которых за период с 1999 по 2011 г. было зафиксировано 8,5 млн пациентов, получавших 28 различных НПВП. Суммарно на фоне приема этих препаратов было отмечено 79 553 эпизода ОИМ. Для определения риска ОИМ на каждый случай этого осложнения было подобрано не менее 100 контрольных случаев, соответствующих по возрасту и полу. Для мелоксикама ОШ составило 1,18 (95% ДИ 1,08–1,29), в то время как для ибупрофена — 1,24 (95% ДИ 1,04–1,48), эторикоксиба — 1,28 (95% ДИ 1,17–1,40), диклофенака — 1,31 (95% ДИ 1,17–1,48), кеторолака — 2,06 (95% ДИ 1,83–2,32) [45].

В России также накоплен весьма значительный опыт применения оригинального мелоксикама при различных заболеваниях и патологических состояниях. За последние

25 лет российскими учеными были проведены 29 клинических испытаний мелоксикама при различных заболеваниях ($n=3736$), длительностью от 7 дней до 12 мес. При этом более 2/3 больных, принимавших участие в этих исследованиях, дали хорошую или отличную оценку результатам применения мелоксикама. Общее количество НР у пациентов, получавших мелоксикам, составило всего 6,4% против 30,5% у пациентов, принимавших другие НПВП [46].

Мелоксикам достаточно широко используется в странах Европы в виде в/в инъекций, причем разовая доза его составляет 30 мг. Так, A. Bekker et al. (2018) [38] в обзоре, посвященном применению мелоксикама в хирургической практике, приводят данные 6 РКИ ($n=1062$), где мелоксикам при в/в введении в дозе 30 мг демонстрировал достоверное преимущество в сравнении с плацебо как в отношении непосредственного контроля послеоперационной боли, так и в отношении снижения потребности в опиоидных анальгетиках.

Важные данные по безопасности парентерального мелоксикама были получены S. Bergese et al. (2019) [47]. Участниками РКИ стали 722 пациента, перенесших различные хирургические операции (в основном ортопедические и на мягких тканях), которым в послеоперационном периоде проводилось в/в введение мелоксикама или плацебо. Следует отметить, что 119 больных были в возрасте 65 лет и старше и имели исходно сниженную скорость клубочковой фильтрации (60–89 мл/мин/1,73 м²). Каждый пациент в среднем получил 2–3 инъекции. Применение мелоксикама обеспечило лучший контроль боли, чем плацебо. Так, суммарная доза опиоидов, которая потребовалась в послеоперационном периоде (в эквиваленте морфина), составила у получивших мелоксикам $29,8 \pm 58,02$ мг, плацебо — $39 \pm 68,08$ мг ($p < 0,0001$). При этом число НР на фоне мелоксикама и плацебо не различалось, более того, серьезные осложнения, такие как инфекции, осложнения течения послеоперационного периода и осложнения со стороны ЖКТ, при использовании активной терапии возникали существенно реже (у 2,6% и 5,5% пациентов соответственно). Снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л было отмечено у 7,6% и 6,6%, повышение активности АЛТ ≥ 3 раза — у 1,8% и 2,4%, увеличение МНО $> 1,5$ — у 0,9% и 0,5% соответственно [47].

Мелоксикам в виде в/м инъекций также демонстрирует высокий анальгетический потенциал и хорошую переносимость [48]. Следует отметить, что при в/м введении мелоксикама эффект наступает через 1–1,5 ч, что существенно быстрее, чем при пероральном приеме, и сохраняется до 24 ч. Преимущества этой лекарственной формы мелоксикама были показаны в масштабном исследовании L. Euler-Ziegler et al. (2001) [49], которые оценили применение данного препарата у 68 добровольцев и более 800 больных с различными ревматическими заболеваниями. Мелоксикам при в/м введении в дозе 15 мг обеспечивал достижение максимальной концентрации в плазме через 1,5 ч в сравнении с 6 ч при пероральном приеме аналогичной дозы. При в/м введении мелоксикама не отмечалось повреждения мышечных волокон, о котором свидетельствует повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК). Так, у здоровых добровольцев после серии инъекций мелоксикама не отмечалось повышения уровня этого фермента. Мелоксикам не оказывает значимого локального повреждающего действия и при его ис-

пользовании в реальной клинической практике. При этом, по данным серии исследований, уровень КФК повышался после в/м инъекций пироксикама на 147%, диклофенака — на 922%. Весьма показательны данные прямого сравнения в/м введения мелоксикама и пироксикама у 211 больных ОА и ревматоидным артритом (РА). После 7 последовательных в/м инъекций уровень КФК в группе мелоксикама поднялся выше нормы у 3,8% пациентов, в группе пироксикама — у 22,6% ($p=0,0001$).

В 2 исследованиях эффективность в/м введения мелоксикама сопоставлялась с действием других НПВП. Так, K. Colberg et al. (1996) [50] сравнили действие мелоксикама в дозе 15 мг/сут (в 1-й день в/в, затем перорально) и диклофенака (в 1-й день в/м 75 мг, затем перорально 100 мг/сут) у 185 больных РА. Через 7 дней лечения боль полностью исчезла у 64% и 47% пациентов из групп мелоксикама и диклофенака соответственно ($p < 0,05$, преимущество мелоксикама). Умеренная или выраженная интенсивность болевых ощущений была отмечена лишь у 8% и 12% пациентов соответственно. Важно отметить, что у 13% пациентов, получавших мелоксикам, полное прекращение боли было зафиксировано в течение 1-го дня терапии.

Второе РКИ было представлено H.C. Bosch et al. (1997) [51], которые сравнили эффект мелоксикама 15 мг/сут (в 1-й день в/в, затем перорально) и пироксикама 20 мг/сут (в 1-й день в/м, затем перорально) у 169 пациентов с острой НБС. Через 1 нед. отсутствие боли зафиксировано у 54% и 48% пациентов из групп мелоксикама и пироксикама соответственно (различия статистически незначимы). Умеренная или сильная боль сохранялась у 16% и 18% пациентов.

К сожалению, в России не зарегистрированы лекарственные формы мелоксикама для в/в введения. Оригинальный мелоксикам для в/м введения, согласно инструкции, не может быть использован в/в.

Еще в 2 РКИ сравнивались результаты в/м и перорального применения мелоксикама. В. Combe et al. (2001) [52] оценили действие 2 лекарственных форм мелоксикама 15 мг у 346 больных РА. Хотя через 7 дней терапии результат лечения достоверно не различался, выраженность и скорость обезболивания в первые сутки были выше на фоне парентерального введения мелоксикама. В РКИ В. Auvinet et al. (1995) [53] сравнили действие в/м и перорального применения мелоксикама у 113 пациентов с люмбагоишиалгией. Как и в исследовании В. Combe et al. (2001) [52], парентеральное и пероральное применение мелоксикама обеспечивало выраженное уменьшение интенсивности боли, но эффект при в/м инъекции наступал достоверно раньше.

Хороший терапевтический потенциал оригинального мелоксикама для в/м инъекций подтверждает исследование В.В. Алексеева и соавт. (2004), в ходе которого этот препарат был использован у 767 пациентов с хронической НБС, причем у 88,4% отмечалась люмбагия, а у 11,6% — признаки радикулопатии [54]. В течение первых 3 дней мелоксикам применяли в виде в/м инъекций, затем переходили на пероральный прием этого препарата. Длительность курса лечения зависела от особенности течения заболевания и в среднем составляла 3–4 нед. Согласно полученным данным уменьшение интенсивности боли при люмбагии в среднем составило 36,1%, при радикулопатии — 35,7%. Подавляющее большинство больных (78,0%) оценили действие мелоксикама как

хорошее или отличное. Имеется также несколько работ, в которых изучалось паравертебральное введение мелоксикама (которое можно считать вариантом в/м) при хронической НБС. Результаты этих исследований показали хороший лечебный потенциал и превосходную переносимость данного препарата [55, 56].

Новые данные по эффективности оригинального мелоксикама для в/м инъекций были получены в 2 исследованиях, проведенных в последние годы. В ходе первого из них (исследование КАРАМБОЛЬ) 2078 пациентов с острой НБС получали мелоксикам в дозе 15 мг/сут до 2 нед., причем 86,1% из них в первые 3 дня — в виде в/м инъекций, а затем перорально, тогда как только пероральный прием мелоксикама был назначен лишь 13,9% пациентов. Основным критерием оценки эффективности было полное купирование боли, которое было достигнуто у 75,2% пациентов в среднем за $8,6 \pm 5,5$ дня использования мелоксикама (рис. 1) [57].

Второе исследование (РАПТОР) представляет собой оценку результатов обезболивания с применением оригинального мелоксикама у 1115 пациентов, перенесших острые травмы: перелом лучевой кости, травму мениска и передней крестообразной связки колена, повреждение связок голеностопного сустава. В данном исследовании все пациенты получали НПВП, 93% больных — оригинальный мелоксикам. При этом 43,3% больных в течение первых дней получали препараты в/м, а затем переходили на пероральный прием. Применение НПВП, в т. ч. мелоксикама, позволило добиться статистически значимого уменьшения выраженности боли в покое и при движении (в обоих случаях $p < 0,001$) по сравнению с исходной (рис. 2) [58].

В исследованиях КАРАМБОЛЬ и РАПТОР, в ходе которых мелоксикам для в/м инъекций получали суммарно 2272 больных, не было отмечено ни одного случая постинъекционных осложнений. Мы дополнительно провели поиск в Интернете (PubMed, Medline, Google) для выявления описаний серьезных локальных НР, вызванных в/м инъекциями мелоксикама. В ходе поиска нам не удалось выявить ни одного упоминания о развитии таких осложнений, как абсцесс, сепсис, синдром Николау, повреждение нервов и выраженные гематомы, после в/м введения этого препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, внутримышечные инъекции НПВП не теряют своего значения как метод повышения эффективности терапии при лечении острой интенсивной боли. Однако, используя в/м инъекции, следует учитывать вероятность развития местных (связанных с постинъекционным повреждением мягких тканей) и системных НР, характерных для конкретного препарата. Оригинальный мелоксикам для в/м введения представляется одним из наиболее безопасных НПВП, предназначенных для парентерального применения. Хорошая переносимость и возможность использования 1 р/сут позволяют рекомендовать так называемую ступенчатую схему назначения мелоксикама для контроля боли при острой/подострой патологии: применение инъекционной формы в течение первых дней, с переходом в дальнейшем на пероральный прием 15 мг/сут, а при значительном снижении интенсивности боли — 7,5 мг/сут.

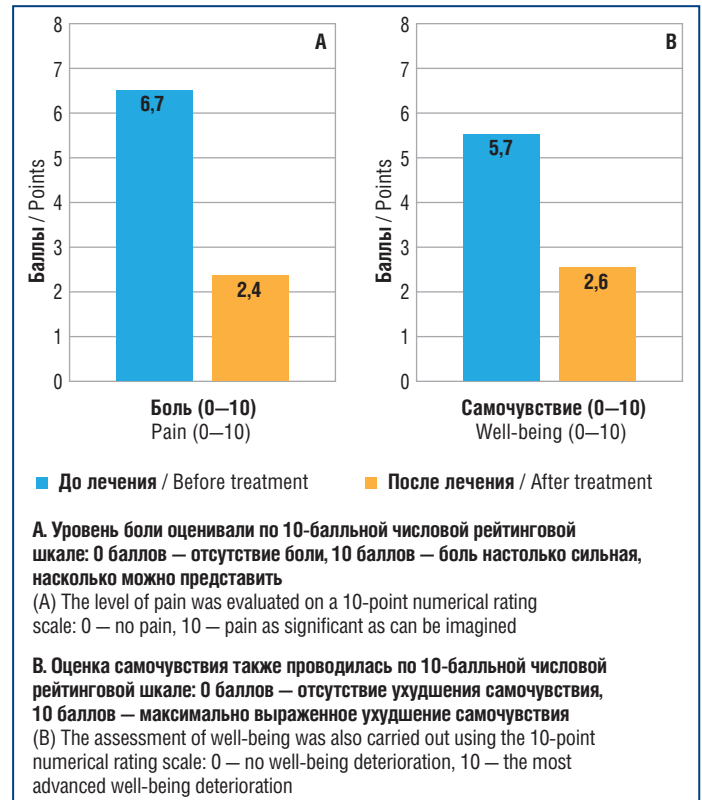


Рис. 1. Динамика боли и оценка самочувствия при использовании оригинального мелоксикама в дозе 15 мг/сут до 14 дней у пациентов с острой болью в спине (n=2078) [57]

Fig. 1. Dynamics of pain and well-being during the administration of original meloxicam at a dose of 15 mg/day for up to 14 days in patients with acute back pain (n=2078) [57]

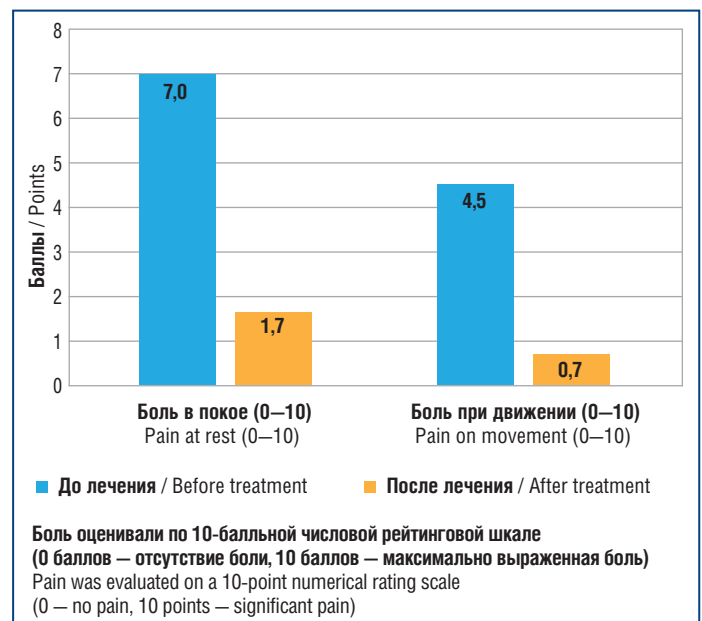


Рис. 2. Динамика боли при использовании НПВП, в т. ч. оригинального мелоксикама, у пациентов с острыми травмами (n=1115) [58]

Fig. 2. Dynamics of pain during NSAIDs administration, including the original meloxicam, in patients with acute injuries (n=1115) [58]

Литература/References

1. Stamer U.M., Liguori G.A., Rawal N. Thirty-five Years of Acute Pain Services: Where Do We Go From Here? *Anesth Analg*. 2020;131(2):650–656. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004655.
2. Wang V.C., Mullally W.J. *Pain Neurology*. *Am J Med*. 2020;133(3):273–280. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.029. Epub 2019 Aug 13.
3. De Lima L., Radbruch L. The International Association for Hospice and Palliative Care: Advancing Hospice and Palliative Care Worldwide. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2S):S96–S103. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.03.023.
4. Michaelides A., Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med*. 2019;131(7):438–444. DOI: 10.1080/00325481.2019.1663705.
5. Thapa P., Euasobhon P. Chronic postsurgical pain: current evidence for prevention and management. *Korean J Pain*. 2018;31(3):155–173. DOI: 10.3344/kjp.2018.31.3.155.
6. Pak D.J., Yong R.J., Kaye A.D., Urman R.D. Chronification of Pain: Mechanisms, Current Understanding, and Clinical Implications. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(2):9. DOI: 10.1007/s11916-018-0666-8.
7. Babatunde O.O., Jordan J.L., Van der Windt D.A. et al. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic overview of current evidence. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178621. DOI: 10.1371/journal.pone.0178621.
8. Hsu J.R., Mir H., Wally M.K., Seymour R.B. Orthopaedic Trauma Association Musculoskeletal Pain Task Force. Clinical Practice Guidelines for Pain Management in Acute Musculoskeletal Injury. *J Orthop Trauma*. 2019;33(5): e158–e182. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001430.
9. Atkinson T.J., Fudin J. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2020;31(2):219–231. DOI: 10.1016/j.pmr.2020.01.002.
10. Gupta A., Bah M. NSAIDs in the Treatment of Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(11):62. DOI: 10.1007/s11916-016-0591-7.
11. Shatsky M. Evidence for the use of intramuscular injections in outpatient practice. *Fam Physician*. 2009;79(4):297–300.
12. Dougados M., Listrat V., Duchesne L., Amor B. Comparative efficacy of ketoprofen related to the route of administration (intramuscular or per os). A double-blind study versus placebo in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1992;59(11):769–773.
13. Nuutinen L.S., Laitinen J.O., Salomäki T.E. A risk-benefit appraisal of injectable NSAIDs in the management of postoperative pain. *Drug Saf*. 1993;9(5):380–393. DOI: 10.2165/00002018-199309050-00006.
14. Wick E.C., Grant M.C., Wu C.L. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg*. 2017;152(7):691–697. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0898.
15. Hoy S.M. Diclofenac Sodium Bolus Injection (Dyloject (TM)): A Review in Acute Pain Management. *Drugs*. 2016;76(12):1213–1220. DOI: 10.1007/s40265-016-0619-7.
16. Vadivelu N., Gowda A.M., Urman R.D. et al. Ketorolac tromethamine — routes and clinical implications. *Pain Pract*. 2015;15(2):175–193. DOI: 10.1111/papr.12198. Epub 2014 Apr 16.
17. Martinez L., Ekman E., Nakhla N. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. *Clin Ther*. 2019;41(12):2612–2628. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.10.002.
18. McNicol E.D., Ferguson M.C., Schumann R. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD012498. DOI: 10.1002/14651858.CD012498.pub2.
19. Sawyer G.A., Anderson B.C., Raukar N.P., Fadale P.D. Intramuscular ketorolac injections in the athlete. *Sports Health*. 2012;4(4):319–327. DOI: 10.1177/1941738112439686.
20. Matava M.J. Injectable Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Sport. *Clin J Sport Med*. 2018;28(5):443–450. DOI: 10.1097/JSM.0000000000000602.
21. Van der Gaag W., Roelofs P., Enthoven W. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD013581. DOI: 10.1002/14651858.CD013581.
22. Sproviero E., Albamonte E., Costantino C. et al. Efficacy and safety of a fixed combination of intramuscular diclofenac 75 mg + thiocolchicoside 4 mg in the treatment of acute low back pain: a phase III, randomized, double blind, controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54(5):654–662. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04923-1.
23. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clin Drug Investig*. 2007;27(8):533–543. DOI: 10.2165/00044011-200727080-00002.
24. Babej-Dölle R., Freytag S., Eckmeyer J. et al. Parenteral dipyrrone versus diclofenac and placebo in patients with acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994;32(4):204–209.
25. Rotman-Pikielny P., Levy Y., Eyal A., Shoenfeld Y. Pyomyositis or "injectiositis" — Staphylococcus aureus multiple abscesses following intramuscular injections. *Isr Med Assoc J*. 2003;5(4):295–296.
26. Quincer E., Jaggi P. Nicolau Syndrome: A Rare Complication following Intramuscular Injection. *J Pediatr*. 2019;212:238–238.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.04.004. Epub 2019 May 3.
27. Geyik S., Geyik M., Yigiter R. et al. Preventing Sciatic Nerve Injury due to Intramuscular Injection: Ten-Year Single-Center Experience and Literature Review. *Turk Neurosurg*. 2017;27(4):636–640. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.16956-16.1.
28. Rynnestad T., Kvam A.M. Streptococcal myositis and tissue necrosis with intramuscular administration of diclofenac (Voltaren). *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39(8):1128–1130. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1995.tb04243.x.
29. Kortelainen M.L., Särkioja T. Fatal complications of intramuscular and intra-articular injections. *Z Rechtsmed*. 1990;103(7):547–554. DOI: 10.1007/BF01254408.
30. Ahrens N., Schewior L., Garbe E. et al. Massive haemolysis after intramuscular diclofenac in a patient who apparently tolerated oral medication. *Vox Sang*. 2004;86(1):71–74. DOI: 10.1111/j.0042-9007.2004.00389.x.
31. Tarloff D., Lamacraft G., Joubert G. The prevalence of skin scars in patients previously given intramuscular diclofenac injections attending the Pain Clinic at Universitas Academic Hospital, Bloemfontein, South Africa. *S Afr Med J*. 2017;107(2):101–105. DOI: 10.7196/SAMJ.2017.v107i2.12012.
32. Lardelli P.F., Jermini L.M.M., Milani G.P. et al. Nicolau syndrome caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic literature review. *Int J Clin Pract*. 2020;74(10): e13567. DOI: 10.1111/ijcp.13567.
33. Strom B.L., Berlin J.A., Kinman J.L. et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA*. 1996;275(5):376–382.
34. Chang C.H., Chen H.C., Lin J.W. et al. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(7):763–771. DOI: 10.1002/pds.2140.
35. Shau W.-Y., Chen H.-C., Chen S.-T. et al. Risk of new acute myocardial infarction hospitalization associated with use of oral and parenteral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a case-crossover study of Taiwan's National Health Insurance claims database and review of current evidence. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:4. DOI: 10.1186/1471-2261-12-4.
36. Meloxicam (Электронный ресурс) URL: https://www.drugs.com/search.php?searchterm=meloxicam&page_number=2 (дата обращения: 12.08.2020).
37. Карагеев А.Е. Мелоксикам: «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов. *Терапевтический архив*. 2014;86(5):99–104. [Karateev A.E. Meloxicam: "golden mean" of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;86(5):99–104 (in Russ.)].
38. Bekker A., Klopping C., Collingwood S. Meloxicam in the management of post-operative pain: Narrative review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018;34(4):450–457. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_133_18.
39. Christensen S.E., Cooper S.A., Mack R.J. et al. A Randomized Double-Blind Controlled Trial of Intravenous Meloxicam in the Treatment of Pain Following Dental Impaction Surgery. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(5):593–605. DOI: 10.1002/jcph.1058. Epub 2018 Jan 12.
40. Shantiaee Y., Javaheri S., Movahhedian A. et al. Efficacy of preoperative ibuprofen and meloxicam on the success rate of inferior alveolar nerve block for teeth with irreversible pulpitis. *Int Dent J*. 2017;67(2):85–90. DOI: 10.1111/idj.12272.
41. Orozco-Solis M., García-Ávalos Y., Pichardo-Ramírez C. et al. Single dose of diclofenac or meloxicam for control of pain, facial swelling, and trismus in oral surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(1):e127–134. DOI: 10.4317/medoral.20925.

42. Calvo A.M., Sakai V.T., Giglio F.P. et al. Analgesic and anti-inflammatory dose-response relationship of 7.5 and 15 mg meloxicam after lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(1):26–31. Epub 2006 Nov 16.
43. Yang M., Wang H.T., Zhao M. et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(40):e1592. DOI: 10.1097/MD.0000000000001592.
44. Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology.* 2015;23(1):1–16.
45. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One.* 2018 13(11): e0204746. DOI: 10.1371/journal.pone.0204746. eCollection 2018.
46. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Мелоксикам в России: 20 лет вместе. *Терапевтический архив.* 2016;88(12):149–158. [Karateev A.E., Nasonov E.L. Meloxicam in Russia: 20 years together. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016;88(12):149–158 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20168812149-158.
47. Bergese S.D., Melson T.I., Candiotti K.A. et al. A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety of Intravenous Meloxicam Following Major Surgery. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(8):1062–1072. DOI: 10.1002/cpdd.666. Epub 2019 Feb 20.
48. Narjes H., Türck D., Busch U. et al. Pharmacokinetics and tolerability of meloxicam after i.m. administration. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41(2):135–139. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1996.tb00171.x.
49. Euller-Ziegler L., Vélicitat P., Bluhmki E. et al. Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm Res.* 2001;50(Suppl 1):S5–9. DOI: 10.1007/PL00022377.
50. Colberg K., Hettich M., Sigmund R., Degner F.L. The efficacy and tolerability of an 8-day administration of intravenous and oral meloxicam: a comparison with intramuscular and oral diclofenac in patients with acute lumbago. *German Meloxicam Ampoule Study Group. Curr Med Res Opin.* 1996;13(7):363–377.
51. Bosch H.C., Sigmund R., Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Curr Med Res Opin.* 1997;14(1):29–38.
52. Combe B., Vélicitat P., Garzón N., Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res.* 2001;50(Suppl 1):S10–6. DOI: 10.1007/PL00022374.
53. Auvinet B., Ziller R., Appelboom T., Velicitat P. Comparison of the onset and intensity of action of intramuscular meloxicam and oral meloxicam in patients with acute sciatica. *Clin Ther.* 1995;17(6):1078–1098. DOI: 10.1016/0149-2918(95)80086-7.
54. Алексеев В.В., Подчуфарова Е.В. Применение мелоксикама (мова-лиса) в лечении люмбоишиалгического синдрома. *Боль.* 2004;(4):49–53. [Alekseev V.V., Podchufarova E.V. The use of meloxicam (movalis) in the treatment of lumboschialgic syndrome. *Bol'.* 2004;4:49–53.
55. Borghi B., Aurini L., White P.F. et al. Treatment of recent onset low back pain with periradicular injections of meloxicam: a randomized, double blind, placebo controlled cross-over study. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(5):590–598. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12221-8.
56. Aurini L., Borghi B., White P.F. et al. Treatment of chronic cervicobrachial pain with periradicular injection of meloxicam. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82(4):411–418.
57. Каратеев А.Е., Лила А.М., Погожева Е.Ю. и др. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования «КАРАМБОЛЬ» (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии). *Современная ревматология.* 2019;13(2):31–37. [Karateev A.E., Lila A.M., Pogozheva E.Yu. et al. Factors affecting the effectiveness of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute pain in the lower back. Results of the multicenter observational study "CARAMBOL" (Clinical Analysis of the Results of Analgesia with Meloxicam and its Safety in Acute Lumbodynia). *Sovremennaya revmatologiya.* 2019;13(2):31–37 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-31-37.
58. Каратеев А.Е., Лила А.М., Загородный Н.В. и др. Острая боль в раннем периоде после травм в амбулаторной практике: возможность медикаментозного контроля. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования РАПТОР (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов). *Терапевтический архив.* 2020;92(5):69–77. [Karateev A.E., Leela A.M., Zagorodny N.V. et al. Acute pain in the early period after trauma in outpatient practice: the possibility of drug control. Results of the multicenter observational study RAPTOR (Rational Analgesia After Trauma: Evaluation of Outcomes). *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020;92(5):69–77 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000678.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Каратеев Андрей Евгеньевич — 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; ORCID iD 0000-0002-1391-0711.

Контактная информация: Каратеев Андрей Евгеньевич, e-mail: aekarat@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.09.2020, поступила после рецензирования 05.10.2020, принята в печать 20.10.2020.

ABOUT THE AUTHOR:

Andrey E. Karateev — Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Morbid Physiology and Clinical Polymorphism of Musculoskeletal Diseases, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1391-0711.

Contact information: Andrey E. Karateev, e-mail: aekarat@yandex.ru. **Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 21.09.2020, revised 05.10.2020, accepted 20.10.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-525-528

Дебют системной красной волчанки у мужчины пожилого возраста

Д.С. Аганов, М.М. Топорков, И.С. Свинцицкая, Е.Н. Цыган, Д.И. Сопова

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

РЕЗЮМЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание с широким спектром клинических и лабораторных проявлений, которое обычно встречается у женщин. Чаще всего заболевание развивается в возрасте 20–30 лет, очень редко СКВ может развиться и после 50 лет. Клинические проявления у пациентов старшего возраста отличаются от таковых при типичном дебюте, что послужило основанием для выделения особого варианта болезни — СКВ пожилых. В дебюте СКВ с поздним началом часто наблюдаются потеря массы тела, лихорадка, миалгии, артралгии, поражение легких, серозиты, сердечно-сосудистые, гемолитические и иммунологические нарушения. Несмотря на благоприятное течение СКВ у лиц пожилого возраста по сравнению с «классической» СКВ, отмечается более низкая выживаемость, чем при СКВ с ранним началом. Причинами смерти у больных СКВ в пожилом возрасте являются инфекционные и сосудистые осложнения, нежелательные эффекты проводимой гормональной и цитостатической терапии, онкогематологические и коморбидные заболевания. Авторами описан случай дебюта СКВ с поздним началом у мужчины в возрасте 67 лет. В результате комплексного обследования верифицирована СКВ, назначена терапия с применением эфферентных методов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системная красная волчанка с поздним началом, перикардит, плеврит, серозит, синдром Роуэлла, эфферентная терапия, плазмаферез.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аганов Д.С., Топорков М.М., Свинцицкая И.С. и др. Дебют системной красной волчанки у мужчины пожилого возраста. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):525–528. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-525-528.

Onset of systemic lupus erythematosus in an elderly man

D.S. Aganov, M.M. Toporkov, I.S. Svintsitskaya, E.N. Tsygan, D.I. Sopova

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

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune inflammatory disorder with a wide range of clinical and laboratory manifestations which occurs predominantly in young women. The most common age of onset is 20–30 years. However, SLE occasionally occurs after the age of 50 years. The clinical signs of SLE are different from those of a typical disease. As a result, a separate form, SLE in the elderly, was identified. SLE in the elderly often manifests as weight loss, fever, myalgia, arthralgia, pulmonary lesions, serositis, cardiovascular, hemolytic, and hematological disorders. The clinical course of late-onset SLE is usually favorable compared to classic SLE. However, poor survival is reported in these patients compared to early-onset SLE. The causes of death in late-onset SLE are infectious and vascular complications, the adverse effects of hormonal and cytostatic therapies, hematological and comorbid disorders. The authors describe a 67-year-old man with late-onset SLE. A set of tests verified the diagnosis. Efferent treatment was recommended.

KEYWORDS: late-onset SLE, pericarditis, pleuritis, serositis, Rowell syndrome, efferent therapy, plasmapheresis.

FOR CITATION: Aganov D.S., Toporkov M.M., Svintsitskaya I.S. et al. Onset of systemic lupus erythematosus in an elderly man. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):525–528. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-525-528.

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1].

Характерной особенностью СКВ является многообразие клинических проявлений и вариантов течения заболевания. Принято считать СКВ болезнью молодых женщин, так как она наиболее часто развивается у женщин репродуктивного возраста, хотя может быть выявлена в любом возрасте [2]. В последние десятилетия приводятся данные о развитии СКВ в возрасте после 50 лет (так называемая СКВ с поздним началом). По данным литературы, на этот возрастной

период приходится от 2% до 20% всех случаев СКВ [3–5]. Более поздний возраст начала СКВ ассоциирован со скрытым, нередко атипичным дебютом и течением болезни, с отсутствием характерных высыпаний в форме бабочки, фотосенсибилизации, феномена Рейно, поражения почек [4, 6], что во многом затрудняет верификацию диагноза и является причиной несвоевременной диагностики СКВ, особенно при неосведомленности врачей в отношении особенностей данного заболевания у лиц пожилого возраста.

В дебюте СКВ с поздним началом часто наблюдаются следующие симптомы: потеря массы тела, миалгии, лихорадка, артралгии, поражение сердечно-сосудистой системы, легких, серозиты, гемолитические и иммунологические нарушения [4], что требует проведения дифференциальной диагностики с широким спектром забо-

леваний, прежде всего инфекционных и онкологических. По мнению E. Karoubi Nordon et al. [7] диагностические критерии «классической» СКВ не совсем применимы для диагностики СКВ в пожилом возрасте, что ведет к запоздалой верификации диагноза.

Во многих работах подчеркивается, что тяжесть СКВ уменьшается с возрастом [3, 4, 8–11]. Так, в исследовании Но et al. [11] при СКВ с поздним началом у пациентов наблюдалось более легкое течение болезни с незначительным числом серьезных рецидивов. Aljohani et al. [8] наблюдали при СКВ пожилых снижение распространенности нефрита до 9,3% случаев по сравнению с 21,9% при раннем начале заболевания.

В то же время пациенты пожилого и старческого возраста имеют ряд общесоматических заболеваний, что сказывается негативно на прогнозе и переносимости лечения. Кроме того, необходим тщательный анализ получаемой пациентами терапии с целью выявления лекарственных препаратов, которые потенциально могут приводить к развитию лекарственной СКВ. К таким препаратам относятся β -блокаторы, прокаинамид, гидралазин, изониазид, метилдопа, карбамазепин, сульфаниламиды, D-пеницилламин, интерферон- α и моноклональные антитела к ФНО- α [12].

Несмотря на благоприятное течение СКВ с дебютом в пожилом возрасте, у этого контингента больных отмечается более низкая выживаемость, чем при заболевании с ранним началом. Причиной смерти у больных с СКВ в пожилом возрасте являются инфекционные и сосудистые осложнения, нежелательные эффекты гормональной и цитостатической терапии, онкогематологические и коморбидные заболевания.

Таким образом, поздний возраст начала СКВ оказывает сильное модифицирующее влияние на клиническую картину, течение заболевания, ответ на лечение и прогноз. В данной статье мы приводим случай дебюта СКВ у мужчины пожилого возраста.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 67 лет, считает себя больным с июня 2018 г., когда на фоне полного благополучия появилась субфебрильная лихорадка. Амбулаторно наблюдался у терапевта по месту жительства. С июля 2018 г. отметил присоединение артралгий в мелких суставах кистей с дальнейшим вовлечением лучезапястных, локтевых, плечевых суставов, повышение температуры до 38 °С. Пациент самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако они были неэффективны.

Проходил стационарное обследование и лечение в терапевтическом стационаре в период с 04.07.2018 по 23.07.2018 с предварительным диагнозом: недифференцированный артрит. При поступлении отметили артриты проксимальных межфаланговых суставов II–III–IV обеих кистей, отеки голеней до нижней трети, субфебрильная лихорадка. Аускультативно дыхание было жестким, выслушивались единичные сухие хрипы на форсированном выдохе в нижних отделах легких. Лабораторно отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 25 мм/ч, С-реактивного белка (СРБ) — до 65 мг/мл. Проводилась инфузионно-метаболическая терапия. С 5-го дня госпитализации у пациента отмечались нарастание интенсивности суставного синдрома, присоединение болей в грудной клетке при дыхании, подъем температуры до 39 °С. Данных за острую сердечно-сосудистую патологию не обнаружили.

По результатам рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) была выявлена инфильтрация в S8 правого легкого, назначена антибактериальная терапия (моксифлоксацин 400 мг/сут). В связи с отсутствием положительной динамики на 4-е сут антибактериальной терапии выполнена компьютерная томография (КТ) ОГК, выявлены очаги инфильтрации S5, 8, 9, 10 левого легкого, двусторонний гидроторакс (справа 15 мм, слева 8 мм), наличие жидкости в перикарде (11 мм). По данным ЭКГ, в динамике появились признаки субэпикардального повреждения миокарда в заднебоковом отделе стенки левого желудочка. Повышения кардиоспецифических ферментов не наблюдалось. Значительно повысилась острофазовая активность заболевания: СОЭ увеличилась до 50 мм/ч, уровень СРБ — до 211 мг/мл. Выполнены фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия, КТ органов брюшной полости и малого таза, исследование крови на онкомаркеры, исключены онкологические, эндокринные заболевания, туберкулез, гемобластозы.

23.07.2018 пациент был переведен в клинику факультетской терапии Военно-медицинской академии с целью верификации диагноза. При поступлении состояние средней степени тяжести в связи с наличием у пациента синдрома интоксикации (похудание на 11 кг за 1 мес., лихорадка до 38,8 °С), суставного синдрома воспалительного характера (артриты мелких суставов кистей, лучезапястных суставов, артралгии локтевых, плечевых суставов с гипотрофией мышц кистей, верхних конечностей), поражения легких (дыхание жесткое, ослабленное в базальных отделах; частота дыхания 23 в минуту, сатурация — 96%), признаков венозной недостаточности и недостаточности кровообращения (НК) (варикозно-расширенные вены нижних конечностей, отеки до средней трети голеней). Отмечалось повышение СОЭ до 23 мм/ч, уровня СРБ — до 94 мг/мл. Прокальцитонинотест от 24.07.2018 — 1,26 нг/мл. При посеве крови и мочи роста микроорганизмов не выявлено. Результаты общего анализа мочи — в пределах референсных значений. По данным повторной КТ ОГК от 23.07.2018 зарегистрировали нарастание объема жидкости в плевральной полости (до 20 мм слева, до 15 мм справа) и полости перикарда (до 18 мм); уменьшение объема инфильтрации легких. На ЭКГ — синусовая тахикардия 114/мин. Диффузные изменения процессов реполяризации передней перегородки, верхушки, боковой стенки. На Эхо-КГ: приклапанная аортальная регургитация, митральная и трикуспидальная регургитация 1-й степени. Локальных признаков нарушений сократимости не выявлено. Снижение глобальной систолической функции до 49%, замедленная релаксация миокарда левого желудочка (на фоне тахикардии). Расхождение листков перикарда за задней стенкой левого желудочка — 12 мм, за правым предсердием — 10 мм.

В течение первых 2 сут пациент был консультирован инфекционистом, пульмонологом, кардиохирургом, торакальным хирургом, фтизиатром, специалистом по гнойным инфекциям, сепсису. Выставлен диагноз: Нозокомиальная полисегментарная пневмония S5, S8, S9, S10 левого легкого, тяжелое течение. Криптогенный сепсис от 23.07.2018, оценка степени тяжести пневмонии по шкале SMART-COP — 2 балла, дыхательная недостаточность (ДН) 2-й степени. Пациенту была назначена антибактериальная терапия (дорипрекс, метронидазол, ванкомицин), продолжена инфузионно-метаболическая терапия, НПВП. Несмотря на проводимую терапию, в течение последующих 4 сут положительной дина-

мики не отмечалось. Сохранялись фебрильная лихорадка и суставной синдром, высокая лабораторная активность (СОЭ — до 50 мм/ч, СРБ — до 120 мг/мл), повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ — 124,2 ЕД/л; АСТ — 126,5 ЕД/л). Было выполнено исследование крови на маркеры диффузных болезней соединительной ткани, выявлено повышение АНФ до 1:10000 (мелкогранулярный тип свечения), АТ к двуспиральной ДНК — 58 МЕ/мл, иммуноблот АНА (Sm, SS-A, Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, PCNA, dsDNA, AMA-M2, нуклеосомы, гистоны, AMA-M2) — отрицательно.

С учетом наличия у пациента 4 критериев (серозит, артрит, иммунологические нарушения: повышение АНА и АТ к двуспиральной ДНК) из 11 критериев СКВ Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology, ACR), а также с учетом индекса повреждения, разработанного Международной организацией сотрудничества клиник системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics, SLICC) в 2012 г., равно 5 баллов, пациенту был поставлен диагноз: Системная красная волчанка. В плане медикаментозной терапии пациенту выполнялась пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 500–1000–1000 мг в/в капельно в течение 3 дней. Назначены преднизолон 40 мг/сут (0,5 мг/кг/сут), азатиоприн 50 мг/сут, плаквенил 400 мг/сут. На фоне проводимой терапии по данным КТ ОГК от 30.07.2018 в динамике инфильтративные изменения обоих легких разрешились, уменьшился объем жидкости в плевральных полостях: слева до 12 мм и справа до 12,5 мм и в полости перикарда до 3 мм. В связи с сохраняющимся отеком правой голени пациент консультирован сосудистым хирургом, выполнено УЗИ сосудов нижних конечностей, выявлен флеботромбоз левой подколенной, малой подкожной вен в стадии частичной реканализации. ХВН 3-й степени. Выполнена КТ ангиография ОГК, выявлены признаки массивной двусторонней ТЭЛА с сохраненным пристеночным кровотоком. Таким образом, с учетом полученных данных выставлен окончательный диагноз.

Основной: Системная красная волчанка, острое течение, высокая активность (индекс SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) — 11 баллов) с поражением легких (пневмонит, двусторонний плеврит), сердца (перикардит, миокардиодистрофия), суставов (артрит, артралгии), мышц (миалгии), лихорадка, иммунологические нарушения (АНФ 1:10000, АТ к двуспиральной ДНК 78 МЕ/мл).

Осложнения: Вероятный антифосфолипидный синдром: флеботромбоз левой подколенной, малой подкожной вен в стадии частичной реканализации. ХВН 3-й степени. Тромбоз эмболия легочных артерий, сегментарных А1, А2, А3, А4, А5, А6, А8, А9, А10 справа, А4, А5, А8, А9, А10 слева. Нозокомиальная полисегментарная пневмония S5, S8, S9, S10 левого легкого, тяжелое течение. SMART-COP 3 балла. ДН 1-й степени. Криптогенный сепсис от 23.07.2018 (купирован 01.08.2018).

С учетом положительной динамики по данным КТ ОГК на фоне проводимой антибактериальной и глюкокортикоидной терапии пневмоническая инфильтрация расценена как сочетание инфекции с пневмонитом при дебюте СКВ. Отсутствие антител к фосфолипидам, вероятно, может быть обусловлено как проводимой терапией, так и развитием тромбоза.

Общая длительность стационарного периода составила 24 дня. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями приема на амбулаторном этапе азатиоприна 50 мг/сут (при нормализации печеночных показателей увеличение дозы до 100 мг), плаквенила 400 мг/сут, преднизолона 40 мг/сут, с постепенным снижением дозировки под наблюдением ревматолога по месту жительства.

В дальнейшем за медицинской помощью не обращался. При исследовании ОАМ, ОАК и биохимического анализа крови на амбулаторном этапе все показатели — в пределах нормальных значений. В ноябре 2018 г. проходил плановое обследование и лечение в клинике факультетской терапии, в результате установлена низкая степень активности по индексу SELENA-SLEDAI (0 баллов). Результаты анализов крови и мочи находились в пределах нормальных значений; СРБ — 0 мг/л. Переносимость и ответ на проводимую терапию были расценены как удовлетворительные. По результатам контрольной КТ ОГК от 16.11.2018 данных за ТЭЛА не получено, однако были зарегистрированы пневмофиброзные изменения обоих легких. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не выявлено. КТ-картина соответствовала эмфиземе легких. При выписке было рекомендовано продолжить проводимую терапию.

С 23.12.2018 пациент на фоне снижения дозы преднизолона стал отмечать появление единичных папул в зоне декольте с тенденцией к прогрессированию, сопровождающихся умеренным зудом. Прием антигистаминных препаратов не сопровождался положительной динамикой. При выполнении ОАМ, клинического и биохимического анализов крови от 18.01.2019 все показатели — в пределах нормальных значений.

С 23.01.2019 пациент поступил на очередное стационарное обследование и лечение в клинику факультетской терапии. При осмотре в первую очередь обращали на себя внимание пятна красно-бурого цвета, папулы и крупнопластинчатое шелушение в области лица, волосистой части головы, туловища, спины, плеч, наружной поверхности предплечий, тыльной поверхности кистей, бедер, голеней. Пациент был консультирован дерматологом, с целью верификации диагноза выполнена биопсия кожи. При иммунологическом обследовании: АНФ от 15.01.2019 — 1:2560 (мелкогранулярный тип свечения), АТ к двуспиральной ДНК — 60 МЕ/мл, иммуноблот АНА (Sm, SS-A, Ro-52, SS-B, Scl-70, PM-Scl, Jo-1, PCNA, dsDNA, AMA-M2, нуклеосомы, гистоны) — отрицательно. ОАМ в пределах нормы. В гемограмме регистрировалась лейкопения до $3,0 \times 10^9$ /л, повышение СОЭ — 35 мм/ч. Констатируется умеренное обострение СКВ (рецидив кожного синдрома, лейкопения, индекс SELENA-SLEDAI — 3 балла). С учетом вышеизложенного пациенту было выполнено 3 операции каскадной плазмофильтрации с целью иммунорекоррекции, детоксикации и повышения чувствительности к пульс-терапии метилпреднизолоном в суммарной дозе 3,0 г. На фоне проводимой терапии был достигнут регресс кожного синдрома. По результатам биопсии кожи было установлено, что гистологические изменения более всего соответствуют синдрому Роуэлла, для которого характерны клинические проявления красной волчанки и многоформной экссудативной эритемы.

В результате проведенного дообследования выставлен окончательный диагноз: Системная красная волчанка, рецидивирующе-ремиттирующее течение, умеренное обострение, низкой активности (индекс

SELENA-SLEDAI — 3 балла) с поражением кожи (многоформная эксссудативная эритема, капилляриты), легких (пневмофиброз, эмфизема), сердца (миокардиодистрофия), с гемолитическими нарушениями (лейкопения), иммунологическими нарушениями (АНФ 1:2560). ДН 0. НК 0. Вероятный антифосфолипидный синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами был продемонстрирован нетипичный дебют СКВ у мужчины пожилого возраста с развитием пульмонита, полисерозита, синдрома интоксикации с последующим присоединением суставного, мышечного, кожного синдромов, иммунологических и гематологических нарушений. Диагностический поиск проводился с использованием всех доступных лабораторных и инструментальных методов обследования, привлечением специалистов разного профиля для верификации диагноза. Показаны эффективность сочетания пульс-терапии метилпреднизолоном с каскадной плазмофильтрацией, что позволяет не только достичь клинико-лабораторной ремиссии заболевания, но и минимизировать дозу поддерживающей глюкокортикостероидной терапии [13], а также необходимость динамического наблюдения ревматологом за пациентом на амбулаторном этапе с целью оценки динамики заболевания, переносимости, эффективности и своевременной коррекции базисной терапии.

Литература/References:

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. by E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.)].
2. Cervera R., Khamashta M., Hughes G.R.V. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):869–874. DOI: 10.1177/0961203309106831.
3. Alonso M., Martinez-Vazquez F. et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus*. 2012;21:1135–1148. DOI: 10.1177/0961203312450087.
4. Boddaert J., Amoura Z., Wechsler B. et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(6):348–359. DOI: 10.1097/01.md.0000147737.57861.7c.
5. 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):1053–1058. DOI: 10.1007/s10067-013-2238-y.
6. Padovan M., Govoni M., Castellino G. et al. Late onset systemic lupus erythematosus: no substantial differences using different cut off ages. *Rheumatol Int*. 2007;27(8):735–741. DOI: 10.1007/s00296-006-0284-3.
7. Karoubi Nordon E., Hayem G., Mentre F. et al. Letter to the Editor: Late onset systemic lupus erythematosus: A new approach. *Lupus*. 2007;16:1011–1014. DOI: 10.1177/0961203307071148.
8. Aljohani R., Gladman D., Su J., Urowitz M. Disease evolution in late-onset and early-onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017;26(11):1190–1196. DOI: 10.1177/0961203317696593.
9. Appenzeller S., Pereira D., Costallat L. Greater accrual damage in late-onset systemic lupus erythematosus: a long-term follow-up study. *Lupus*. 2008;17(11):1023–1028. DOI: 10.1177/0961203308089695.
10. Mok C., Mak A., Chu W., To C., Wong S. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:218–224. DOI: 10.1097/01.md.0000170022.44998.d1.
11. Ho C.T.K., Mok C.C., Lau C.S., Wong R.W. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis*. 1998; 57:437–440.
12. Katz U., Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev*. 2010;10(1):46–50. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.07.005.
13. Kronbichler A., Brezina B., Quintana L.F. Efficacy of plasma exchange and immunoabsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):38–49. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.08.010.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аганов Дмитрий Сергеевич — к.м.н., старший ординатор клиники факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-5082-9322.

Топорков Михаил Михайлович — к.м.н., преподаватель кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-7417-7509.

Свиницкая Ирина Сергеевна — к.м.н., старший преподаватель кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Цыган Екатерина Николаевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0001-8323-4926.

Сопова Дарья Игоревна — курсант VI курса IV факультета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-0823-6435.

Контактная информация: Свиницкая Ирина Сергеевна, e-mail: sonirinadoc@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 30.09.2020, поступила после рецензирования 16.10.2020, принята в печать 29.10.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Dmitriy S. Aganov — *Cand. of Sci. (Med.)*, senior resident of the Clinics of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5082-9322.

Mikhail M. Toporkov — *Cand. of Sci. (Med.)*, lecturer of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7417-7509.

Irina S. Svintsitskaya — *Cand. of Sci. (Med.)*, senior lecturer of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Ekaterina N. Tsygan — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8323-4926.

Dar'ya I. Sopova — student of the 6th course of the 4th faculty, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0823-6435.

Contact information: Irina S. Svintsitskaya, e-mail: sonirinadoc@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 30.09.2020, revised 16.10.2020, accepted 29.10.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-529-534

Опыт применения генно-инженерного биологического препарата в лечении пациентки с болезнью Шегрена

И.С. Свинцицкая, К.Ю. Волков, В.В. Тыренко, Д.И. Сопова

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

РЕЗЮМЕ

Болезнь Шегрена (БШ) — хроническое медленно прогрессирующее аутоиммунное заболевание, связанное с выработкой аутоантител к компонентам ядра клеток и характеризующееся В-клеточной гиперреактивностью. Заболевание проявляется преимущественно поражением экзокринных желез и рядом симптомов со стороны других органов и систем. Наличие резистентных форм БШ с системными проявлениями при неэффективности стандартной терапии глюкокортикостероидами и базисной противовоспалительной терапии является показанием к началу проведения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). При БШ основной перспективной мишенью является В-клетка, так как ей отводится важная роль в патогенезе данного заболевания. Наличие у пациента обширной коморбидной патологии не является противопоказанием для проведения анти-В-клеточной терапии. В статье представлен клинический случай развития БШ у женщины 68 лет и опыт применения ГИБТ в процессе лечения. В результате терапии ритуксимабом отмечена выраженная положительная клиническая динамика в виде уменьшения сухости слизистых оболочек полости рта и глаз, повышения толерантности к физической нагрузке, купирования боли в животе и одышки. По результатам лабораторных исследований также отмечена положительная динамика в виде снижения острофазовой и иммунологической активности заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Шегрена, аутоиммунная патология, генно-инженерная биологическая терапия, анти-В-клеточная терапия, «сухой» синдром, ксеростомия, ксерофтальмия, ритуксимаб.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Свинцицкая И.С., Волков К.Ю., Тыренко В.В., Сопова Д.И. Опыт применения генно-инженерного биологического препарата в лечении пациентки с болезнью Шегрена. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(8):529–534. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-529-534.

Experience with an engineered biological therapy for Sjogren's syndrome

I.S. Svintsitskaya, K.Yu. Volkov, V.V. Tyrenko, D.I. Sopova

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

ABSTRACT

Sjogren's syndrome (SS) is a chronic slowly progressive autoimmune disorder caused by the production of anti-nuclear antibodies and B cell hyperactivity. This disease affects exo-crine glands and involves a number of other organs and systems. In SS with systemic manifestations that is resistant to standard corticosteroids and basic anti-inflammatory treatment, engineered biological therapies are recommended. B cells having an important pathogenic role in SS are the most promising therapeutic target. Multiple comorbidities should not be considered the contraindications to anti-B-cell therapy. The paper addresses a case study of SS in a 68-year-old woman and authors' experience with engineered biological therapy (rituximab). Rituximab treatment resulted in the significant clinical improvement as demonstrated by the reduction in dry mouth and dry eye symptoms, the improvements in exercise tolerance, abdominal pain relief, and improved dyspnea. Laboratory tests also showed the reduction in the acute phase and immunological activity of SS.

KEYWORDS: Sjogren's syndrome, autoimmune disorder, engineered biological therapy, anti-B-cell therapy, dryness, xerostomia, xerophthalmia, rituximab.

FOR CITATION: Svintsitskaya I.S., Volkov K.Yu., Tyrenko V.V., Sopova D.I. Experience with an engineered biological therapy for Sjogren's syndrome. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):529–534. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-529-534.

ВВЕДЕНИЕ

Появление генно-инженерных биологических препаратов открыло перед ревматологами широкие возможности в лечении аутоиммунных заболеваний. Стремительное развитие биотехнологий привело к тому, что в настоящее время ежегодно появляются все новые и новые молекулы для так называемой биологической терапии. Молекулы эти

способны таргетно блокировать определенные медиаторы воспаления (антицитокиновая терапия) или иммунокомпетентные клетки, например CD20-лимфоциты (анти-В-клеточная терапия).

Ритуксимаб, изначально разработанный для лечения В-клеточных лимфом, в последующем хорошо себя зарекомендовал и в терапии ревматических заболеваний, свя-

занных с выработкой большого количества аутоантител. В первую очередь, это ревматоидный артрит (РА), который является зарегистрированным показанием для применения ритуксимаба (как оригинального препарата, так и ряда его биосимиляров), далее в показаниях к проведению терапии оригинальным препаратом появились такие заболевания, как АНЦА-ассоциированные васкулиты. Был продемонстрирован хороший эффект в достижении контроля над заболеванием при РА, что позволило расширить рамки применения препарата и при других аутоиммунных заболеваниях. Появляются сообщения об успешном применении ритуксимаба в лечении таких нозологий, как системная красная волчанка (СКВ), дермато- и полимиозит, системная склеродермия (ССД) и болезнь Шегрена (БШ), однако ритуксимаб в этих случаях применяется пока еще off-label, по решению врачебной комиссии.

Коллектив нашей клиники также имеет разносторонний опыт применения ритуксимаба как при РА, так и при АНЦА-васкулитах (гранулематоз с полиангиитом и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом), СКВ, ССД. В настоящей статье мы хотели бы уделить особое внимание применению препарата при БШ и описать собственное наблюдение пациентки, успешно получающей терапию ритуксимабом по поводу этого заболевания в течение 2 лет.

БОЛЕЗнь ШЕГРЕНА

БШ — хроническое медленно прогрессирующее аутоиммунное заболевание, связанное с выработкой аутоантител к компонентам ядра клеток, характеризующееся В-клеточной гиперреактивностью, проявляющееся преимущественно поражением экзокринных желез (слюнных, слезных), а также поражением со стороны других органов и систем. Распространенность БШ варьирует от 0,1% до 3,3% в общей популяции и от 2,8% до 4,8% среди лиц старше 50 лет. Женщины заболевают в 10–25 раз чаще, чем мужчины. Заболевание дебютирует в возрасте 20–50 лет [1].

Большинство исследователей рассматривают БШ как следствие иммунопатологических реакций на вирусные антигены. Выделение вирусных частиц из пораженной ткани слюнных желез, наличие антивирусных антител в крови при БШ, выявление феномена молекулярной мимикрии между вирусами и аутоантигенами позволяют предполагать возможное участие вирусов в развитии данного заболевания. Обсуждают этиологическую роль вирусов, обладающих сialотропным (цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса 6-го типа) и лимфотропным (ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа) действием. Тем не менее прямых доказательств вирусной этиологии заболевания не существует [1–5].

Для БШ характерен аутоиммунный генез развития заболевания. Основные аутоиммунные феномены включают очаговую лимфоплазмочитарную инфильтрацию эпителиальных желез и поликлональную В-клеточную активацию с образованием органоспецифических и/или неспецифических аутоантител, поликлональных и моноклональных иммуноглобулинов, преимущественно IgM [1–5]. Хотя Т-лимфоциты изначально считались ключевыми клетками в развитии аутоиммунного процесса, сейчас имеются доказательства того, что В-клетки играют не меньшую роль. Наличие, а иногда и преобладание CD4⁺ Т-клеток в инфильтратах слюнных желез подчеркивает их потенциальный вклад в патогенез БШ. Повышенное

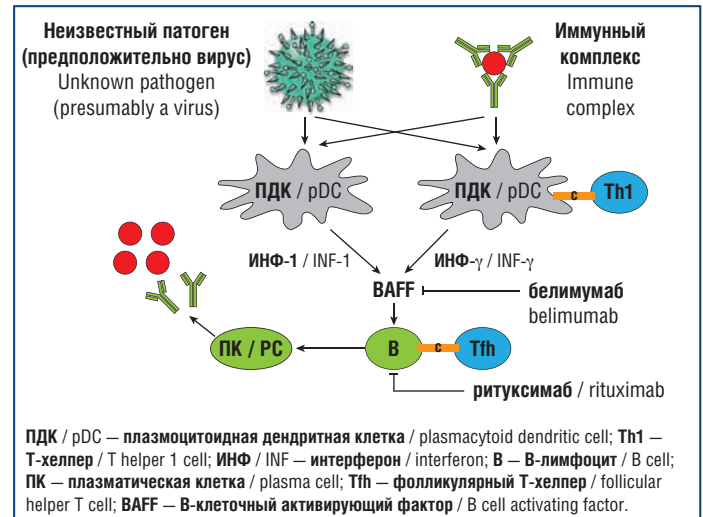


Рис. 1. Схема патогенеза синдрома Шегрена с точками приложения действия биологических препаратов [2]

Fig. 1. Schematic showing an overview of the pathogenesis of Sjogren's syndrome with the targets for biologicals [2]

содержание этих клеток ассоциируется с более высокой степенью воспаления в секретирующих эпителиальных структурах. В-лимфоциты при БШ являются адаптивными иммунными клетками и отвечают за секрецию антител и антигенную презентацию [2–5].

Одним из ключевых факторов в этом процессе является В-клеточный активирующий фактор (B-cell activating factor, BAFF) — цитокин, который способствует пролиферации и созреванию В-клеток и в первую очередь индуцируется интерферонами (рис. 1). Высказываются предположения, что некоторые вирусы (например, вирус Эпштейна — Барр) активируют toll-подобные рецепторы (toll-like receptor, TLR), приводящие к гиперпродукции интерферона. Отмечено, что у пациентов с БШ уровень BAFF в крови и слюнных железах значительно повышен, что коррелирует с высокой иммунологической активностью заболевания и с более высоким риском развития В-клеточной лимфомы [2–5]. С учетом вышеизложенного BAFF может быть потенциальной мишенью для терапии БШ. Первые результаты исследований по анти-BAFF-терапии (беллимуаб) показали значительное снижение активности заболевания через 1 год от начала терапии, оцениваемое по индексу The EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI) [3].

Не существует типичной клинической картины БШ, так как у многих пациентов имеется различная степень вовлечения органов и систем в патологический процесс. Клинические симптомы можно разделить на 3 группы: симптомы, связанные с поражением секретирующих эпителиальных структур («сухой» синдром), общие симптомы и системные проявления заболевания [1–5].

«Сухой» синдром — это сочетание сухости кожи, глаз (ксерофтальмия), полости рта (ксеростомия), глотки и/или гортани, которые являются классическими симптомами БШ. У женщин также наблюдается сухость влагалища [2]. Ксеростомия зачастую способствует развитию кандидоза полости рта (33%), поражению пародонта [2]. Ксерофтальмия вследствие хронического раздражения может привести к разрушению эпителия роговицы и инфицированию глазного яблока. Кроме того, «сухой» синдром может включать в себя охриплость голоса, непродуктивный кашель [1–5]. Наиболее распространенным общим сим-

птомом является усталость, которая встречается у 70–80% пациентов с БШ [2]. Также распространены среди них депрессия и тревожные расстройства.

Системные (экстрагандалярные) проявления наблюдаются примерно у 70% пациентов с БШ. Экстранодальная MALT-лимфома среди таких проявлений встречается наиболее часто. Она может трансформироваться в высокоагрессивную крупноклеточную лимфому, способную стать непосредственной причиной смерти пациента [1–5]. К факторам риска развития лимфом относятся такие клинические симптомы, как одностороннее увеличение слюнных желез, лимфаденопатия, спленомегалия, васкулит кожи, криоглобулинемия и развитие гломерулонефрита [1–5].

Поражение суставов при БШ преимущественно проявляется симметричной, интермиттирующей, неэрозивной артропатией [2]. Артрит встречается реже. В основном в патологический процесс вовлекаются проксимальные межфаланговые (35%), пястно-фаланговые (35%) и лучезапястные суставы (30%) [1–5]. Синдром Рейно нередко выявляют в дебюте БШ, он протекает относительно доброкачественно у большинства больных. Поражение легких в виде интерстициального пневмонита, альвеолярного легочного фиброза, лимфоидной инфильтрации легких с формированием фокусов инфильтрации — самые характерные изменения при БШ (20%). По сравнению с СКВ реже развиваются экссудативные плевриты и перикардиты. Бактериальные, вирусные и грибковые пневмонии нередко осложняют течение интерстициального поражения легких [1–5]. Поражение почек у больных БШ включает в себя широкий спектр проявлений, из которых наиболее распространенным является интерстициальный нефрит [2]. Последовательный скрининг функции почек имеет важное значение, так как почечная недостаточность (СКФ < 60 мл/мин) встречается примерно в 24% случаев [2]. У пациентов с БШ в патологический процесс вовлекается как центральная, так и периферическая нервная система. У многих пациентов неврологические симптомы предшествуют появлению других клинических симптомов болезни. БШ может быть ассоциирована с гепатитом С (12%), аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (10%), аутоиммунным хроническим активным гепатитом (2%) и первичным билиарным циррозом печени (5%).

Диагноз БШ базируется на классификационных критериях SICCA (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance, 2012):

1. Наличие анти-SSA/Ro- и/или SSB/La-антиядерных антител, или позитивные ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарный фактор (АНФ).
2. В биоптате малых слюнных желез наличие очаговой лимфоцитарной инфильтрации (≥ 1 фокуса в 4 мм²).
3. Наличие сухого кератоконъюнктивита — ≥ 3 баллов по шкале окраски глазного эпителия флюоресцеином и лиссаминовым зеленым (следует исключить антиглаукомные глазные капли, угнетающие продукцию внутриглазной жидкости, операции на роговице и блефаропластику).

Заболевание может быть классифицировано как синдром Шегрена при соответствии двум из трех критериев при исключении облучения головы и шеи, инфицирования вирусом гепатита С, ВИЧ-инфекции, саркоидоза, амилоидоза, IgG4-связанного заболевания, РА, СКВ, ССД и других аутоиммунных заболеваний [4].

Лечение проводят в зависимости от наличия железистых и внежелезистых проявлений и иммуновоспалительной активности заболевания. Для лечения железистых проявлений используют локальную терапию «сухого» синдрома (увлажняющие заместители, иммуномодулирующие препараты), стимуляторы эндогенной секреции слюнных и слезных желез [6]. Для лечения системных внежелезистых проявлений БШ используются глюкокортикостероиды (ГКС), алкилирующие цитостатические (хлорамбуцил), циклофосфан, метотрексат, микофенолата мофетил, биологические препараты. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) используются при наличии артралгий или артритов. Метотрексат применяют также при лечении артрита при БШ [7]. Применение ГКС показано при тяжелых кожных проявлениях, вовлечении в патологический процесс легких, почек, нервной системы. В случае если эффект от глюкокортикоидной терапии недостаточен или имеется непереносимость глюкокортикоидов вследствие развития побочных эффектов, назначаются микофенолата мофетил, циклоспорин А, азатиоприн [8–10]. Наличие резистентных форм БШ с системными проявлениями заболевания при неэффективности стандартной ГКС и базисной противовоспалительной терапии является показанием к началу проведения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). При этом при данном заболевании основной перспективной мишенью является В-клетка, т. к. ей отводится важная роль в патогенезе БШ [11–13].

Ритуксимаб — препарат, представляющий собой химерные моноклональные антитела к маркеру В-лимфоцитов CD20⁺, разработан для терапии неходжкинских лимфом, а в настоящее время активно используется в лечении многих аутоиммунных заболеваний. CD20⁺ экспрессируется на мембране В-лимфоцитов, начиная с пре-В-лимфоцитов и до зрелых В-клеток. Данный маркер отсутствует на плазмочитах и стволовых клетках, что определяет отсутствие выраженного снижения уровня иммуноглобулинов и низкую частоту оппортунистических инфекций при его применении. Эта молекула обратимо взаимодействует с CD20-рецепторами на поверхности В-лимфоцита, ингибируя его активность и подавляя способность к выработке антител [14–17].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Нами представлено клиническое наблюдение пациентки с БШ. Основная цель демонстрации — показать эффективность использования генно-инженерной анти-В-клеточной терапии у пациентки с высокой острофазовой и иммунологической активностью заболевания и обширной коморбидной патологией.

В нашей клинике под наблюдением находится пациентка Ч., 68 лет. Впервые к ревматологу она обратилась в 2008 г. с жалобами на боли спастического характера в левой половине живота, купирующиеся приемом габапентина и дюспаталина, боль и дискомфорт в эпигастрии, выраженную сухость во рту, учащенное мочеиспускание, ощущение затрудненного глотания, сухость конъюнктивы, периодическое чувство «стеснения» в грудной клетке, головную боль в затылочно-теменной области, шум в голове, пастозность голеней, одышку при физической нагрузке, раздражительность, плаксивость, беспокойный сон.

Диагноз БШ был установлен в 2010 г. С сентября 2010 г. пациентка получала ГКС, с декабря 2010 г. — азатиоприн (дозы препаратов не помнит). В апреле 2011 г.

была госпитализирована в клинику факультетской терапии для оценки эффективности лечения и его коррекции в связи с появившимися осложнениями от приема ГКС.

Основной диагноз: болезнь Шегрена. Хроническое течение с поражением глаз (ксерофтальмия), кожи и слизистых (ксеростомия).

Осложнения: остеопороз смешанного генеза (сенильный, глюкокортикостероидный, вторичный на фоне хронического аутоиммунного заболевания). Ятрогенный синдром Иценко — Кушинга.

Фоновый: гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск 4. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения II ФК. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз с нарушением ритма по типу частой желудочковой экстрасистолии. Стеноз аортального клапана 2-й степени. ХСН II ФК.

Сопутствующий: полиостеоартроз с преимущественным поражением коленных, тазобедренных и мелких суставов кистей. Хронический паренхиматозный панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью легкой степени. Жировой гепатоз 2-й степени с умеренным нарушением функции печени. Ожирение 3-й степени, алиментарно-конституциональное, фаза стабилизации. Нарушенная толерантность к глюкозе. Аутоиммунный тиреоидит. Эутиреоз. Дисциркуляторная энцефалопатия 2-й степени, смешанного генеза, преимущественно в вертебробазилярном бассейне, в виде рассеянной неврологической симптоматики. Синдром беспокойных ног. Астеноневротический синдром. Варикозная болезнь. Варикозное расширение подкожных вен правой нижней конечности. Хроническая венозная недостаточность 1-й степени. Консолидированный перелом наружной лодыжки правой голени с наличием фиксирующих металлоконструкций. Хронический субатрофический ринофарингит. Единственная правая почка. Нефрэктомия в 2007 г. по поводу новообразования левой почки. Хроническая болезнь почек С3б. Образование мочевого пузыря (полип).

Диагноз был поставлен на основании диагностических критериев заболевания (SICCA 2012 г.), а также ряда выполненных лабораторных и инструментальных исследований, в т. ч. УЗИ слюнных желез (диффузное, неоднородное изменение структуры слюнных желез, характерное для БШ) [18].

Проводимое лечение включало лечебно-охранительный режим, стол № 9, метипред 4 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут, гастропротекторы, ферменты, гипотензивные и сахароснижающие препараты, дезагреганты, венотоники. Проводилась также инфузионная метаболическая нейро-, гепато- и кардиотропная терапия. На фоне терапии была отмечена положительная динамика: стабилизировались показатели гемодинамики, достигнута компенсация углеводного обмена, повышена толерантность к физической нагрузке, улучшилось общее состояние. В октябре 2016 г. проводилось очередное стационарное лечение в клинике факультетской терапии, которое включало экстракорпоральную гемокоррекцию (3 сеанса плазмафереза). Также была скорректирована базисная терапия (метипред 4 мг/сут, азатиоприн 150 мг/сут). С ноября 2016 г. начала беспокоить боль в левой половине живота. Пациентка получала лечение в клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии по поводу дивертикулярной болезни толстого кишечника. Несмотря на проводимое лечение, сохранялась высокая иммунологическая актив-

ность заболевания (АНФ в титре 1:10000–1:20000), а также клинические проявления болезни в виде нарастающей сухости глаз, полости рта, кожных покровов. Присоединились осложнения проводимой глюкокортикоидной терапии в виде развития остеопороза с компрессионным переломом грудных позвонков, низкоэнергетического перелома левой лодыжки. Также следует отметить наличие обширного коморбидного фона у пациентки, что не позволяло интенсифицировать проводимую терапию.

Лабораторно у пациентки наблюдались следующие изменения:

Клинический анализ крови 07.10.2017: эритроциты — $4,11 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 132 г/л, тромбоциты — $380 \times 10^9/л$, СОЭ — 34 мм/ч, лейкоциты — $5,09 \times 10^9/л$, эозинофилы — 0%, базофилы — 1%, п/я — 1%, с/я — 49%, лимфоциты — 40%, моноциты — 9%, СРБ — 15,88 мг/л. *Коагулограмма:* протромбин — 120%, фибриноген — 5,72 г/л, МНО — 0,90. *Иммунологическое исследование крови:* IgM — 0,94 г/л, IgG — 16,32 г/л, IgA — 1,88 г/л, циркулирующие иммунные комплексы — 13 ед., АНФ титр >1:10000. *Иммуноблот антинуклеарных антител:* Ro-52 +++, СЕНТ В +++. *Развернутая иммунограмма 16.11.2017.* Анализ субпопуляций В-клеток свидетельствует об увеличении относительного/абсолютного содержания общих В-лимфоцитов, активированных В-клеток, В-клеток памяти, В-2-клеток и В-1-клеток, связанных с продукцией аутоантител. Выявлены признаки снижения основных субпопуляций Т-клеток (в большей степени Т-хелперов), характеризующиеся снижением относительного/абсолютного количества общих Т-клеток, активированных CD25⁺ Т-клеток, активированных HLA-DR⁺-Т-лимфоцитов и значительным дисбалансом в содержании основных субпопуляций Т-клеток. Наряду с этим отмечается повышение относительного и абсолютного количества NK-клеток, экспрессирующих α -цепь антигена CD8 и обладающих способностью многократно выполнять свою цитолитическую функцию.

В связи с прогрессированием заболевания на фоне проводимой комбинированной базисной цитостатической и глюкокортикоидной терапии, в частности нарастанием клинической симптоматики, высокой иммунологической активностью заболевания (по данным развернутой иммунограммы и иммуноблота антинуклеарных антител), в апреле 2018 г. принято решение об инициации ГИБТ с применением ритуксимаба. Выполнено введение препарата в дозе 1000 мг с интервалом в 2 нед. В дальнейшем повторные введения препарата продолжались через 6 мес. с интервалом 2 нед. (1-й год терапии). Со 2-го года лечения в связи с положительным клиническим эффектом было принято решение о редукции дозы до 1000 мг однократно 1 раз в 6 мес. В результате терапии ритуксимабом у пациентки отмечена выраженная положительная клиническая динамика в виде значительного уменьшения сухости слизистых оболочек полости рта и глаз, также повысилась толерантность к физической нагрузке, купированы боли в животе и одышка. Лабораторно также отмечена положительная динамика в виде снижения острофазовой и иммунологической активности заболевания.

Клинический анализ крови 07.02.2019: эритроциты — $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 140 г/л, тромбоциты — $220 \times 10^9/л$, СОЭ — 13 мм/ч, лейкоциты — $5,09 \times 10^9/л$, эозинофилы — 2%, базофилы — 1%, п/я — 1%, с/я — 59%, лимфоциты — 30%, моноциты — 7%, СРБ — 5,6 мг/л. *Коагулограмма:* протромбин — 110%, фибриноген — 3,75 г/л. *Иммуноло-*

гическое исследование крови: АНФ титр >1:1000. Иммуноблот антинуклеарных антител: Ro-52+, CENT B+.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует, что диагностика БШ достаточно сложна и требует проведения специальных исследований. При наличии у пациентов обширной коморбидной патологии проведение и интенсификация терапии стандартными БПВП и ГКС может сопровождаться развитием ятрогенных осложнений. Применение ритуксимаба у пациентов с БШ при отсутствии эффекта от стандартной базисной терапии в сочетании с ГКС может приводить к снижению клинических проявлений и иммунологической активности заболевания, тем самым препятствовать прогрессированию болезни, развитию тяжелых органных изменений. Наличие у пациента обширной коморбидной патологии не является противопоказанием для проведения анти-В-клеточной терапии, в частности терапии ритуксимабом.

Литература

1. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
2. Both T., Dalm V.A., van Hagen P.M., van Daele P.L. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness — From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci.* 2017;14(3):191–200. DOI: 10.7150/ijms.17718.
3. Seror R., Bowman S.J., Brito-Zeron P. et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD.* 2015;1:1–9. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
4. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
5. Mariette X., Criswell L.A. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:931–939. DOI: 10.1056/NEJMcp1702514.
6. Bowman S.J., Everett C.C., O'Dwyer J.L. et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(7):1440–1450. DOI: 10.1002/art.40093.
7. Carsons S.E., Vivino F.B., Parke A. et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(4):517–527. DOI: 10.1002/acr.22968.
8. Nocturne G., Cornec D., Seror R., Mariette X. Use of Biologics in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(3):407–417. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.03.001.
9. Gandolfo S., De Vita S. Double anti-B cell and anti-BAFF targeting for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118 (3):199–208.
10. Grigoriadou S., Chowdhury F., Pontarini E. et al. B cell depletion with rituximab in the treatment of primary Sjögren's syndrome: what have we learnt? *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118 (3):217–224.
11. Verstappen G.M., van Nimwegen J.F., Vissink A. et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017;182:62–71. DOI: 10.1016/j.clim.2017.05.002.
12. Gandolfo S., De Vita S. Emerging drugs for primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2019;24(2):121–132. DOI: 10.1080/14728214.2019.1634052.
13. Fisher B.A., Everett C.C., Rout J. et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjögren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):412–416. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212268.
14. Fasano S., Isenberg D.A. Present and novel biologic drugs in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118 (3):167–174.
15. Торгашина А.В., Васильев В.И. Эффективность ритуксимаба в терапии оптикмиелит-ассоциированного расстройства у пациентки с болезнью Шегрена. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):76–80. DOI: 10.26442/terarkh201890576-80.
16. Беневоленская С.С., Королькова А.А., Мячикова В.Ю. и др. Комбинированная биологическая терапия белимумабом и ритуксимабом у пациента с болезнью Шегрена. *Терапия.* 2019;5(8):140–150. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.140-150.
17. Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии иммунодепрессивных ревматических заболеваний. *Терапевтический архив.* 2019;91(8):98–107. DOI: 10.18565/therapy.2019.6.151-162.
18. Репин И.С., Васильева Ю.Н., Козлова М.В., Смысленова М.В. Ультразвуковое исследование околоушных слюнных желез у пациентов с синдромом Шегрена. *Dental Forum. ООО «Форум стоматологии».* 2015;3:58–62.

References

1. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).
2. Both T., Dalm V.A., van Hagen P.M., van Daele P.L. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness — From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci.* 2017;14(3):191–200. DOI: 10.7150/ijms.17718.
3. Seror R., Bowman S.J., Brito-Zeron P. et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD.* 2015;1:1–9. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
4. Russian clinical guidelines. *Rheumatology.* Ed. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
5. Mariette X., Criswell L.A. Primary Sjögren's syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378:931–939. DOI: 10.1056/NEJMcp1702514.
6. Bowman S.J., Everett C.C., O'Dwyer J.L. et al. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(7):1440–1450. DOI: 10.1002/art.40093.
7. Carsons S.E., Vivino F.B., Parke A. et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(4):517–527. DOI: 10.1002/acr.22968.
8. Nocturne G., Cornec D., Seror R., Mariette X. Use of Biologics in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(3):407–417. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.03.001.
9. Gandolfo S., De Vita S. Double anti-B cell and anti-BAFF targeting for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118 (3):199–208.
10. Grigoriadou S., Chowdhury F., Pontarini E. et al. B cell depletion with rituximab in the treatment of primary Sjögren's syndrome: what have we learnt? *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118 (3):217–224.
11. Verstappen G.M., van Nimwegen J.F., Vissink A. et al. The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome. *Clin Immunol.* 2017;182:62–71. DOI: 10.1016/j.clim.2017.05.002.
12. Gandolfo S., De Vita S. Emerging drugs for primary Sjögren's syndrome. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2019;24(2):121–132. DOI: 10.1080/14728214.2019.1634052.
13. Fisher B.A., Everett C.C., Rout J. et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjögren's syndrome: results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(3):412–416. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212268.
14. Fasano S., Isenberg D.A. Present and novel biologic drugs in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118 (3):167–174.
15. Torgashina A.V., Vasiliev V.I. The efficacy of rituximab in the treatment of optikmyelitis-associated disorder in a patient with Sjogren's disease. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018;90(5):76–80. DOI: 10.26442/terarkh201890576-80 (in Russ.).
16. Benevolenskaya S.S., Korolkova A.A., Myachikova V. Yu. et al. Combined biological therapy with belimumab and rituximab in a patient with Sjogren's disease. *Terapiya.* 2019;5(8):140–150. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.140-150 (in Russ.).
17. Nasonov E.L. New directions of pharmacotherapy of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019;91(8):98–107. DOI: 10.18565/therapy.2019.6.151-162 (in Russ.).
18. Repin I.S., Vasilyeva Yu.N., Kozlova M.V., Smylenova M.V. Ultrasound examination of the parotid salivary glands in patients with Sjogren's syndrome. *Dental Forum. Limited Liability Company "Forum of Dentistry".* 2015;3:58–62 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Свиницкая Ирина Сергеевна — к.м.н., старший преподаватель кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Волков Константин Юрьевич — старший ординатор ревматологического отделения; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0001-8310-5323.

Тыренко Вадим Витальевич — д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-0470-1109.

Сопова Дарья Игоревна — курсант 6 курса Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0002-0823-6435.

Контактная информация: Свиницкая Ирина Сергеевна, e-mail: sonirinadoc@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 01.10.2020, поступила после рецензирования 15.10.2020, принята в печать 29.10.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina S. Svintsitskaya — *Cand. of Sci. (Med.)*, senior lecturer of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1317-8276.

Konstantin Yu. Volkov — senior resident of Rheumatological Department, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8310-5323.

Vadim V. Tyrenko — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0470-1109.

Daria. I. Sopova — cadet of the 6th course, S.M. Kirov Military Medical Academy, 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0823-6435.

Contact information: Irina S. Svintsitskaya, e-mail: sonirinadoc@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no **conflict of interests.** Received 01.10.2020, revised 15.10.2020, accepted 29.10.2020.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте заменить на <http://www.gris.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль экспансивной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.gris.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: postmaster@doctormedia.ru.



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар против боли и воспаления

Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:^{1,2}



Реклама



Продemonстрировано преимущественное подавление Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления Простагландина E₂



**Boehringer
Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мовалис® (MOVALIS®).
МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки 7,5 мг или 15,0 мг (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения 15 мг (П N014482/01). **Фармако-терапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. **Код АТХ:** M01FC06. **Показания.** *Таблетки:* симптоматическое лечение: остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (у пациентов с массой тела \geq 60 кг); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. *Раствор:* стартовая терапия и краткосрочное симптоматическое лечение при: остеоартрите (артроз; дегенеративные заболевания суставов); ревматоидном артрите; анкилозирующем спондилите; других воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит), сопровождающихся болью. **Способ применения и дозы:** максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг, при ювенильном ревматоидном артрите – 7,5 мг в сутки. **Противопоказания (перечень всех противопоказаний представлен в инструкции по медицинскому применению):** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других НПВП из-за существующей вероятности перекрестной чувствительности (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии); активное желудочно-кишечное кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (для раствора для в/м введения). **Побочные эффекты:** анемия; другие реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; вертиго; боль в животе; диспепсия; диарея; тошнота; рвота; скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или концентрации билирубина); ангионевротический отек; зуд; кожная сыпь; повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу; изменение показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С (раствор для в/м введения), при температуре не выше 25 °С (таблетки). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**
PC-RU-100019 от 26.10.2020

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IUBMB Life. 2014 Dec;66(12):803-811.