



PMJ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
РЕВМАТОЛОГИЯ

MAIN TOPIC
RHEUMATOLOGY



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАУ 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 Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАУ 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

Демикова Наталья Сергеевна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 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

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

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

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

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

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

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО 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, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

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

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

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

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО 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

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

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

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

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

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

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

РМЖ.**Медицинское обозрение**

Т. 6, № 3, 2022

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

М.В. Челюканова

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

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

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

Тираж 50 000 экз. Заказ № 313109

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)Свидетельство о регистрации средства
массовой информации«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).
Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовСтатьи доступны под лицензией Creative Commons
«Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,614

Дата выхода в свет

29.04.2022

Главный редактор номера — профессор А.М. Лиля

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Нейропатический компонент боли
у больных остеоартритом**

О.Г. Филимонова

113

**Ассоциация саркопении и атеросклероза
сонных артерий у больных мужского пола
пожилого возраста с остеоартритом
коленного сустава**

Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Т.А. Раскина,

М.В. Летаева, О.С. Малышенко, М.В. Королева,

Ю.В. Аверкиева, И.И. Григорьева

120

**Результаты неинтервенционного
клинического исследования «Колибри»
по оценке эффективности и безопасности
применения препарата АМБЕНЕ® БИО
у пациентов с первичным и вторичным
остеоартритом различной локализации**

А.Ю. Феклистов, Л.Д. Воробьева, О.Г. Алексеева,

А.В. Сухинина, И.А. Андрианова, И.В. Меньшикова,

В.Н. Сороцкая, Е.Г. Зоткин

126

**Особенности течения гипермобильного
синдрома в постковидном периоде
и ведение пациентов**

И.А. Викторова, Д.С. Иванова, М.В. Моисеева,

Р.Ш. Кочимов, А.М. Адырбаев

133

**Эффективность фебуксостата
у пациентов с подагрой в зависимости
от функции почек**

М.С. Елисеев, О.В. Желябина,

М.Н. Чикина, М.М. Тхакоков

140

ОБЗОРЫ**Хондроитина сульфат
в терапии остеоартрита**

С.П. Якупова, Э.А. Федорова

148

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА**Эозинофильный фасцит:
современный взгляд на диагностику и лечение**

А.А. Акимова, М.А. Травин,

Е.А. Лятегина, М.А. Королев

153

СОБЫТИЯ**Резолюция Регионального экспертного
совета главных ревматологов Москвы
и Московской области «Место нового
блокатора рецептора ИЛ-6 — препарата
левилимаб в терапии пациентов
с ревматоидным артритом»**

159

EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, 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

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

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

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

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

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

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

Arkadii L. Verfkin, 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Russian Medical Inquiry

T.6, № 3, 2022

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

Marina V. Chelyukanova

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

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Elektrozavodskaya str.,
Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50,000 copies. Order № 313109

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law
No. 436-FZ «On Protection of Children from Information
Harmful to Their Health and Development»
do not apply to this journal.The editorial office is not responsible
for the content of advertising materials.
Published articles are not returned and are
the property of the editorial office.The opinion of the editorial office does
not always coincide with the views of the authors.All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

Open price

Date of issue:

April 29, 2022

Chief Editor of the Issue — professor Aleksandr M. Lila

Contents

ORIGINAL RESEARCH

**Neuropathic pain component
in patients with osteoarthritis**
O.G. Filimonova 113

**Association of sarcopenia
and carotid atherosclerosis in elderly
male patients with knee osteoarthritis**
*L.I. Alekseeva, E.A. Taskina, T.A. Raskina,
M.V. Letaeva, O.S. Malysenko, M.V. Koroleva,
Yu.V. Averkieva, I.I. Grigorieva* 120

**Results of a non-interventional study
"Colibri" to evaluate the efficacy
and safety of AMBENE® BIO in patients
with primary and secondary
osteoarthritis of various localization**
*A.Yu. Feklistov, L.D. Vorobyova, O.G. Alekseeva,
A.V. Sukhinina, I.A. Andrianova, I.V. Menshikova,
V.N. Sorotskaya, E.G. Zotkin* 126

**Course patterns and patient
management with joint hypermobility
syndrome in the post-COVID-19 period**
*I.A. Viktorova, D.S. Ivanova, M.V. Moiseeva,
R.Sh. Kochimov, A.M. Adyrbayev* 133

**Febuxostat efficacy in patients
with gout depending on kidney function**
*M.S. Eliseev, O.V. Zhelyabina,
M.N. Chikina, M.M. Thakokov* 140

REVIEW ARTICLES

**Chondroitin sulfate
in the treatment of osteoarthritis**
S.P. Yakupova, E.A. Fedorova 148

CLINICAL PRACTICE

**Eosinophilic fasciitis:
a modern view of diagnosis and treatment**
*A.A. Akimova, M.A. Travin,
E.A. Letyagina, M.A. Korolev* 153

EVENTS

**Resolution of the Regional Expert
Council of the leading rheumatologists
of Moscow and the Moscow Region "Levilimab:
new IL-6 receptor blocker in the treatment
of patients with rheumatoid arthritis"** 159

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-113-119

Нейропатический компонент боли у больных остеоартритом

О.Г. Филимонова

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: хроническая суставная боль при остеоартрите (ОА) является важным фактором дезадаптации. Согласно современным представлениям при данной патологии чаще всего присутствуют два варианта боли: ноцицептивная и ноципластическая. О вкладе нейропатического компонента (НК) в формирование болевого синдрома известно гораздо меньше.

Цель исследования: изучить особенности болевого синдрома у пациентов с ОА, в том числе выявить НК у таких больных, оценить его влияние на качество жизни.

Материал и методы: в проспективное исследование включен 31 пациент (средний возраст 62,9±6,7 года, 26 (83,9%) женщин) с ОА коленного и/или тазобедренного сустава I–III стадии. Стаж суставного синдрома соответствовал продолжительности болевого синдрома и варьировал от 2 мес. до 30 лет, составив в среднем 10,6±9,9 года. Все пациенты проходили общеклиническое обследование. Для обнаружения НК боли (НКБ) проводилось неврологическое обследование с применением опросников DN4 и painDETECT. Уровень качества жизни определяли по опроснику EQ-5D.

Результаты исследования: НКБ был обнаружен почти у половины (48%) обследованных. При этом выраженность рентгенологических изменений в суставах не зависела от его наличия. Однако в присутствии нейропатической составляющей достоверно чаще встречались следующие проявления в зоне наиболее пораженного сустава ($p<0,05$): жжение, онемение, чувство удара электрическим током, пониженная чувствительность к покалыванию, пощипывание, чувство ползания мурашек и/или покалывание. Такой симптом, как зуд, практически не встречался, а частота пониженной чувствительности к прикосновению в группах достоверно не отличалась. Согласно опроснику EQ-5D более низкие показатели наблюдались у пациентов с наличием НКБ, у них достоверно хуже была оценка подвижности, повседневная активность. У таких больных также чаще наблюдались тревожно-депрессивные симптомы ($p<0,05$).

Заключение: для адекватного лечения болевого синдрома нужно определять у пациентов с ОА наличие НКБ и использовать в комплексной терапии антидепрессанты и антиконвульсанты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, хронический болевой синдром, ноцицептивная боль, ноципластическая боль, нейропатический компонент боли, качество жизни.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Филимонова О.Г. Нейропатический компонент боли у больных остеоартритом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):113–119. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-113-119.

Neuropathic pain component in patients with osteoarthritis

O.G. Filimonova

Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

ABSTRACT

Background: chronic joint pain in osteoarthritis (OA) is an important factor of maladaptation. According to modern concepts, there are two variants presented in this pathology: nociceptive and nociplastic. Much less is known about the contribution of the neuropathic component (NC) to the pain syndrome formation.

Aim: to study the pain syndrome patterns in patients with OA, as well as to identify NC in such patients and its impact on the life quality.

Patients and Methods: the prospective study included 31 patients (mean age — 62.9±6.7 years, 26 (83.9%) women) with stage I–III OA of the knee and/or hip joint. The course of the articular syndrome corresponded to the pain syndrome course and ranged from 2 months to 30 years, averaging 10.6±9.9 years. All patients underwent general clinical examination. To detect neuropathic pain component (NPC), a neurological examination was performed using the DN4 and painDETECT questionnaires. The level of life quality was determined by the EQ-5D questionnaire.

Results: NPC was detected in almost half (48%) of the examined patients. At the same time, the severity of radiological changes in the joints did not depend on its presence. However, in the presence of NC, the following manifestations were significantly more common in the area of the most affected joint ($p<0.05$): burning, numbness, electric shock, hypoesthesia, tingling, a feeling of crawling and/or tingling. There was practically no such symptom as itching, while the frequency of hypoesthesia in the groups did not significantly differ. According to the EQ-5D questionnaire, lower indicators were observed in patients with the NPC, their mobility assessment and daily activity were significantly worse. Mixed anxiety–depressive disorder were also observed ($p<0.05$) in such patients.

Conclusion: for adequate treatment of pain syndrome, it is necessary to determine the presence of NPC in patients with OA and use antidepressants and anticonvulsants in complex therapy.

KEYWORDS: osteoarthritis, chronic pain syndrome, nociceptive pain, nociplastic pain, neuropathic pain component, life quality.

FOR CITATION: Filimonova O.G. Neuropathic pain component in patients with osteoarthritis. Russian Medical Inquiry. 2022;6(3):113–119 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-113-119.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата является остеоартрит (ОА), который часто ограничивает повседневную активность и снижает качество жизни пациентов [1]. В настоящее время наблюдается опасная тенденция к увеличению заболеваемости ОА среди трудоспособного населения. По данным Минздрава России, за период с 2013 по 2017 г. количество больных ОА возросло на 3,7%. На сегодняшний день в Российской Федерации данным заболеванием страдают более 4 млн человек [2]. В связи с тем, что принимают во внимание именно обнаруженные и зафиксированные случаи ОА, можно предположить, что данные показатели не отражают истинного числа больных. По оценкам масштабных исследований распространенности нозологий за 2019 г., ОА страдают около 7% населения планеты, в общей сумме это более 500 млн больных [3].

Именно суставная боль при данной патологии является важным фактором дезадаптации [4]. У 40% больных ОА с рентгенологическими изменениями в суставах практически отсутствует болевой синдром, тогда как у других пациентов отмечается выраженная боль при отсутствии явных изменений в пораженных суставах [5].

Источником боли при данной патологии являются хрящевые элементы сустава, в том числе костные структуры, синовиальная оболочка и околосуставные ткани. При повреждении клеточных структур происходит раздражение периферических ноцицепторов биологическими веществами. Во внеклеточную среду из клеток тканей выделяются гистамин, серотонин, лейкотриены, эндотелины, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли α , простагландины, оксид азота. Локально в области повреждения с болевыми рецепторами взаимодействуют брадикинин и каллидин, поступающие из плазмы крови в ткани сустава.

Однако при патологических влияниях на афферентные терминалы ноцицепторы также могут возбуждаться. Тогда в поврежденных структурах обнаруживаются нейрокинины (например, субстанция Р, кальцитонин ген-связанный пептид), которые выделяются из поверхностных нервных окончаний С-волокон. Вследствие этого повышается проницаемость стенок кровеносных сосудов с увеличением их просвета. Нейрокинины способствуют высвобождению из макрофагов и эндотелия тканевых раздражителей, в результате чего развивается воспаление неинфекционного нейrogenного генеза с возбуждением ноцицептивных окончаний [6].

Согласно современным данным при ОА чаще всего отмечаются два варианта хронической боли. Не вызывает сомнения, что наиболее часто встречается ноцицептивная боль, возникающая в основном при воспалении тканей сустава в результате раздражения болевых рецепторов на периферии, она играет охранительную роль [7, 8]. Главное значение в появлении при дегенеративных изменениях ноципластической боли, ранее имевшей название дисфункциональной, центральной сенситизации, придают усилению в ЦНС сигналов с развитием гиперчувствительности вследствие подавления нисходящих ингибирующих путей и повышенной активности систем восприятия болевых ощущений [9, 10]. Однако в последнее время появились исследования, показывающие наличие у значительного количества пациентов с ОА и нейропатической составляющей болевого синдрома, который появляется из-за повреждения отделов центральной или перифери-

ческой нервной системы, а не из-за раздражения болевых рецепторов [4, 8].

В исследовании J.R. Hochman et al. [11] было обнаружено, что 34% больных ОА коленных суставов предъявляют жалобы нейропатического характера. При объективном обследовании у таких пациентов находят следующие нейропатические составляющие: чувствительность к небольшому давлению, возникновение боли в ответ на нетипичный раздражитель, снижение порога болевой чувствительности. Также было показано, что у 28% пациентов с ОА коленных суставов встречается именно нейропатическая боль, причем ее выраженность коррелирует с тяжестью ОА, количеством болезненных суставов, проявлениями депрессии [12].

Эти исследования немногочисленны, а в клинической практике врачу часто приходится иметь дело со смешанным характером боли у лиц, страдающих ОА, что требует определения ее характера для назначения адекватной патогенетической терапии [13].

Цель исследования: изучить особенности болевого синдрома у пациентов с ОА, в том числе выявить нейропатический компонент (НК) у таких больных, оценить его влияние на качество жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование был включен 31 пациент с подтвержденным диагнозом ОА коленных и тазобедренных суставов. При наличии нескольких пораженных суставов оценивали наиболее беспокоящий. Все пациенты проходили курс лечения по поводу ОА в терапевтическом отделении ЧУЗ «КБ «РЖД-медицина» г. Кирова». Показаниями к госпитализации служили выраженный болевой синдром или его усиление на фоне амбулаторного лечения, синовит или рецидивирующий синовит, выраженные нарушения функции.

Критерии включения: достоверный диагноз ОА согласно классификационным критериям ACR; I–III рентгенологическая стадия ОА коленных или тазобедренных суставов; возраст от 25 до 80 лет; подписанное пациентом информированное согласие.

Критерии невключения: наличие у пациента с ОА сопутствующего ревматического воспалительного заболевания, в том числе аутоиммунного, психической патологии; IV рентгенологическая стадия ОА коленных или тазобедренных суставов; инфекционные заболевания; беременность и лактация.

Включенным в исследование пациентам было проведено общеклиническое обследование, измерение объема движений в суставах в градусах. Выраженность болевого синдрома оценивали по стандартной визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

С целью выявления НК боли (НKB) проводили клинико-неврологическое обследование с применением диагностических опросников DN4 и rainDETECT.

Для того чтобы обнаружить боль нейропатического генеза, существуют различные комбинированные шкалы и специфические опросники, позволяющие оценить объективные неврологические симптомы и жалобы субъективного характера. Самым удобным для практического применения считается опросник DN4 [14], включающий 10 вопросов. Если общая сумма баллов (количество ответов «да») составляет 4 и более, это говорит о том, что выявлен-

ный болевой синдром у пациента — нейропатического вида или присутствует НК (при гетерогенной ноцицептивно-нейропатической боли). Чувствительность данного опросника DN4 — 82,9% [15], что позволяет применять его для скринингового обнаружения болевых синдромов нейропатического характера.

Опросник painDETECT [16] создан для использования медицинским персоналом. Он представляет собой схематическое изображение расположения болевых нарушений с ВАШ и дополнительный опросник для выявления спонтанных и спровоцированных симптомов боли нейропатического характера. С помощью рисунка также можно оценить особенности боли: непрерывная, приступообразная, непрерывная с приступами и др. Данный опросник в полном объеме описывает разнообразные характеристики боли и помогает оценить динамику болевых ощущений на фоне терапии. Вопросы опросника оцениваются по 5-балльной шкале. Отрицательный результат фиксируется при количестве баллов от 0 до 12, неопределенный (НК может присутствовать) — при 13–18 баллах, вероятность наличия НК 90% — при 19–38 баллах [17]. Диагностическая значимость данной методики равна 83%. Опросник painDETECT, как и DN4, адаптирован для русского языка и прошел лингвистическую валидацию.

Для изучения качества жизни пациентов использовали удобную в применении шкалу EQ-5D, состоящую из двух частей [18]. Основная часть включает 5 показателей, характеризующих ежедневную активность человека: 1 — свобода перемещения в пространстве (MO — mobility); 2 — способность к самообслуживанию (SF — self care); 3 — привычная деятельность в повседневной жизни (UA — usually activity); 4 — наличие боли или дискомфорта (PD — pain and discomfort); 5 — присутствие симптомов тревоги и депрессии (AD — anxiety and depression). По каждому показателю можно определить 3 варианта изменений: 1 балл — нет нарушений, 2 балла — нарушения выражены умеренно, 3 балла — нарушения явно выражены.

При анализе данного опросника можно выявить более 200 вариаций, выраженных 5-значным кодом (например, 22112). Следующая часть опросника — ВАШ, представляющая собой линейку-вертикаль с делениями от 0 до 100, которая отображает общее состояние здоровья пациента. Значение «0» говорит о самом плохом его состоянии, «100» — о максимально хорошем самочувствии. Данные показатели оцениваются в момент заполнения опросника.

Всем пациентам были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) парентерально или перорально, физиотерапевтическое лечение, у некоторых пациентов применялась местная терапия с использованием локальных форм глюкокортикоидов.

Для анализа полученных показателей использовали компьютерные программы Excel 7.0 и специализированный статистический пакет SPSS 17.0. Достоверность различий определяли с помощью методов описательной статистики, использовали критерий Стьюдента, Манна — Уитни. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большинство обследованных составили женщины — 26 (83,9%), возраст пациентов находился в пределах от 28 до 79 лет (в среднем $62,9 \pm 6,7$ года). Стаж суставного синдрома соответствовал продолжительности болевого синдрома

Таблица. Клиническая характеристика больных ОА
Table. Clinical characteristics of patients with OA

Параметр Parameter	Пациенты с НКБ (n=15) Patient with NPC (n=15)	Пациенты без НКБ (n=16) Patient without NPC (n=16)
Пол: женщины/мужчины Gender: female / male	13/2	13/3
Возраст, лет / Age, years	$65,3 \pm 4,7$	$60,6 \pm 7,9$
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	$29,3 \pm 3,4$	$29,5 \pm 4,4$
Длительность заболевания, лет / Disease course, years	$10,9 \pm 9,0$	$10,4 \pm 11,1$
Гонартроз / Gonarthrosis	12	13
Стадия гонартроза I/II/III Gonarthrosis stage I/II/III	3/8/1	3/8/2
Коксартроз / Coxarthrosis	10	8
Стадия коксартроза I/II/III Coxarthrosis stage I/II/III	4/6/0	6/2/0
Боль по ВАШ, баллов Pain assessment according to VAS scale, points	$4,7 \pm 1,9$	$4,1 \pm 1,3$
Коморбидные заболевания Comorbid diseases	10	5*

* $p < 0,05$.

и варьировал от 2 мес. до 30 лет (в среднем $10,6 \pm 9,9$ года). У большинства пациентов гонартроз и коксартроз соответствовали I и II стадии по Kellgren — Lawrence. Средние значения индекса массы тела (ИМТ) составили $29,4 \pm 3,9$ кг/м², что соответствует избыточной массе тела.

При анализе выраженности болевого синдрома по ВАШ было выявлено, что в основном у пациентов преобладала умеренно выраженная боль ($4,4 \pm 1,2$ балла). После изучения данных анкетирования по опроснику DN4 все больные были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 15 человек с суммой баллов 4 и более (НКБ присутствует), во вторую группу — 16 человек с количеством баллов менее 4 (НКБ не обнаружен). Таким образом, НКБ был выявлен у 48% пациентов.

Сравнительный анализ показал, что группы статистически значимо не различались по возрасту пациентов, показателям длительности суставного синдрома и ИМТ (см. таблицу). III стадия коксартроза зафиксирована не была, III стадия гонартроза наблюдалась в единичных случаях (1 человек в группе с НКБ и 2 — в группе без НКБ), т. е. наличие нейропатических симптомов не влияло на тяжесть рентгенологических изменений. Уровень боли по ВАШ в суставах в группе НКБ был выше на 13%, однако достоверных различий не выявлено.

Из сопутствующей патологии в обеих группах наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь: у 7 (46,7%) пациентов с НКБ и у 4 (25%) пациентов без НКБ. Также были зафиксированы единичные случаи хронического бронхита, хронического гастрита, дивертикулярной болезни кишечника вне обострения. В целом количество пациентов с коморбидной патологией было выше в группе НКБ ($p < 0,05$).

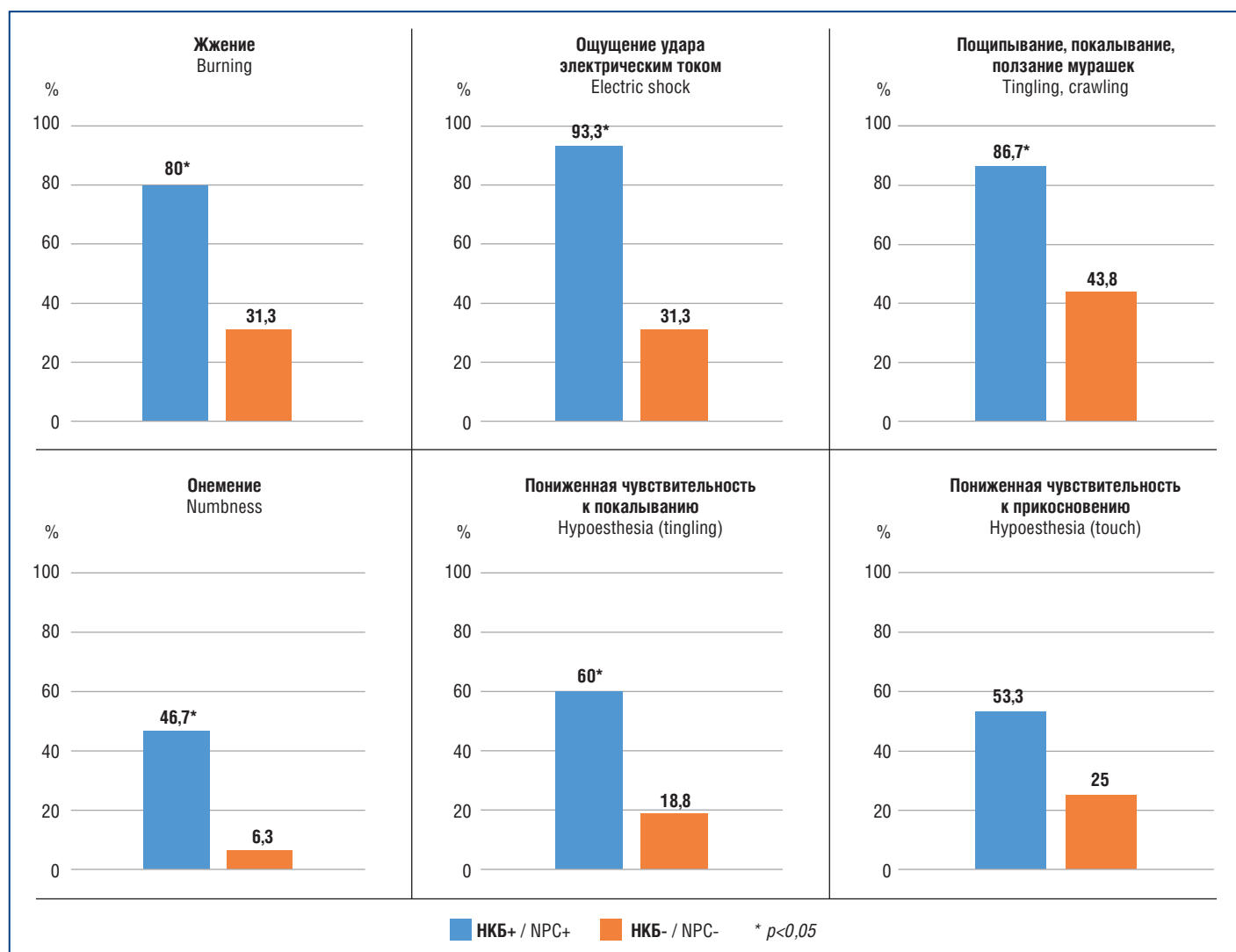


Рис. 1. Встречаемость сенсорных расстройств у больных ОА

Fig. 1. Sensory disorders in patients with OA

При изучении данных по опроснику DN4 было выявлено, что у пациентов с НКБ статистически значимо чаще ($p < 0,05$) встречались следующие проявления в зоне наиболее пораженного сустава: жжение, онемение, ощущение удара электрическим током, сниженная чувствительность к покалыванию, пощипывание, чувство ползания мурашек и/или покалывание. Такой симптом, как зуд практически не встречался, а частота пониженной чувствительности к прикосновению в группах достоверно не отличалась (рис. 1).

При анализе показателей опросника rainDETECT у пациентов с наличием НКБ наблюдалась более высокая встречаемость вызванной боли при нажатии и иррадиации болевых ощущений без достоверных различий. Интенсивность боли в настоящий момент была умеренной, выраженность наиболее сильного приступа за 4 нед., предшествовавшие госпитализации, соответствовала очень сильной боли, по данным показателям группы статистически значимо не отличались.

При изучении качества жизни по шкалам EQ-5D обнаружены нарушения различной выраженности в повседневной деятельности больных. Ярко выраженные нарушения в группе НКБ присутствовали у 3 (20%) человек: 2 пациента испытывали крайне сильную боль, 1 — максималь-

ную тревогу и депрессию. В группе без НКБ 3-балльные показатели зафиксированы у 2 человек: у 1 — в повседневной деятельности, у 1 — в психоэмоциональной сфере. Достоверных различий в максимальной степени изменения здоровья между группами не выявлено. Умеренно выраженные нарушения подвижности и ежедневной рутинной деятельности наблюдались у всех пациентов с НКБ, нарушения способности к самообслуживанию — у 14 (93,3%) человек. Умеренно выраженную боль испытывали 13 (86,7%) человек с НКБ, умеренную тревогу или депрессию — 5 (33,3%). В группе без НКБ умеренные изменения при перемещении в пространстве отметили 15 (93,8%) пациентов, при самообслуживании — 13 (81,3%), в ежедневной активности — 14 (87,5%). У всех пациентов данной группы боль была умеренно выраженной, у 37,5% отмечались средневыраженные нарушения в психической сфере.

В целом, согласно опроснику EQ-5D, более низкие показатели наблюдались у пациентов с НКБ. В группе пациентов с НКБ достоверно хуже была оценка подвижности, повседневная активность. У таких больных также чаще наблюдались тревожно-депрессивные симптомы (рис. 2). Исключение составили изменения по SF- и PD-показателям опросника ($p > 0,05$).

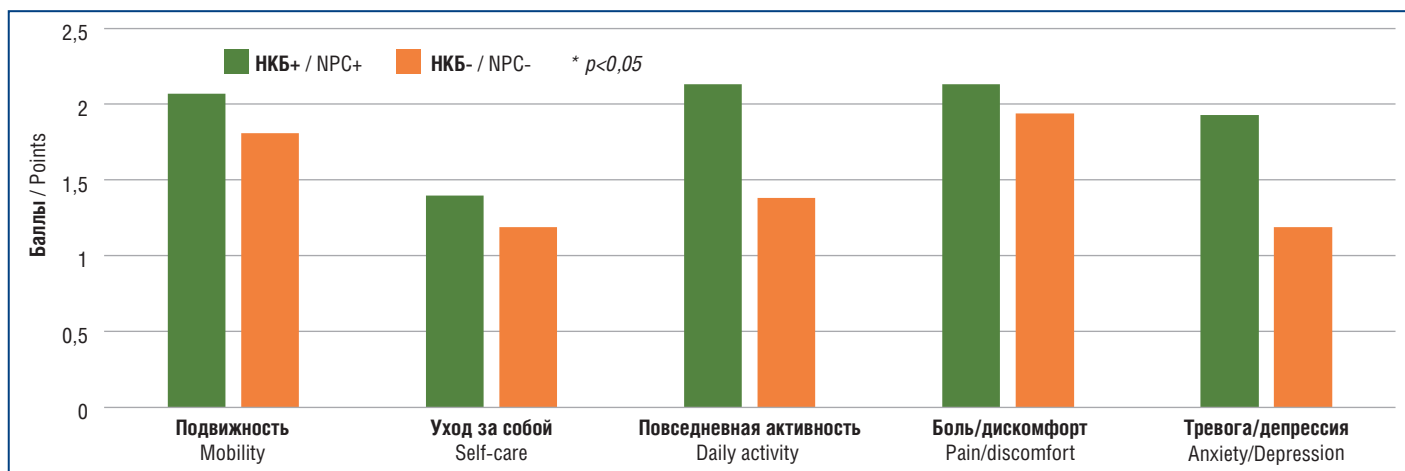


Рис. 2. Качество жизни пациентов с ОА по EQ-5D в зависимости от наличия НКБ

Fig. 2. Life quality of patients with OA according to EQ-5D, depending on the presence of NPC

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронической болью называют боль, которая продолжается 3 мес. и более или сохраняется после восстановления поврежденных тканей. Однако часто распознавание и устранение причин повреждения не приводят к купированию болевых ощущений, не всегда наблюдается положительная корреляция болевого синдрома с тяжестью изменений в архитектонике тканей или данная связь определенного характера не имеет [19].

В последнее время широко высказывается мнение, что боль хронического характера является не патогномичным симптомом какого-либо заболевания, а отдельной нозологией, часто требующей специфической комбинированной терапии, которая направлена и на этиологические, и на патогенетические факторы [7]. Почему же происходит хронизация боли, а боль хронического характера трудно поддается лечению традиционными обезболивающими препаратами? Объяснением может служить патофизиологический механизм развития различных нозологий, который имеет сложный, комплексный характер.

Обнаружена четкая корреляция между индивидуальной выраженностью, переносимостью болевого синдрома и психической сферой пациента. Значимое влияние на ощущение боли оказывают состояние стресса, неактивные способы уменьшения боли, проблемы в семье или на работе, инсомния. Дополнительными факторами, определяющими воздействие на выраженность боли и результативность назначаемого лечения, являются собственные взгляды и принципы пациента, стереотипы его поведения и понимание особенностей получаемой терапии [6, 19].

При объективном обследовании больных с болями ноцицептивного характера практически всегда выявляются области первичной и вторичной гипералгезии (зоны с более высокой чувствительностью болевых рецепторов). Гипералгезия первичного генеза возникает в участке повреждения структур тканей, область гипералгезии вторичного характера часто находится в близко лежащих зонах без повреждения. Явление сенситизации ноцицепторов, т. е. увеличение их чувствительности к воздействию температурных и механических раздражителей, считается ключевым механизмом возникновения первичной гипералгезии [20]. Этот вид сенситизации отмечается при раздражении ноцицептивных С-волокон, выделяющих нейропептиды, которые, в свою очередь, провоцируют бурные биохимические реак-

ции после соединения с определенными рецепторными терминалами на афферентных ноцицептивных волокнах. Таким образом, нервное окончание становится гораздо чувствительным к внешним раздражителям и возбуждается при воздействии меньшей силы.

В настоящее время нет единого мнения о том, имеет ли хроническая суставная боль при ОА нейропатический характер [21]. Присутствие НК говорит о том, что повреждены нервные окончания, находящиеся в тканях сустава, что само по себе вызовет болевые ощущения. Это имеет большое значение, так как механизмы развития и принципы лечения болевого синдрома ноцицептивного и нейропатического генеза различаются.

Единичные исследования, посвященные изучению экспериментального ОА у животных, подтвердили наличие нейропатической составляющей боли, так как у них была обнаружена патология малых чувствительных окончаний [22].

В последнее время опубликованы исследования, выявляющие роль НК в формировании болевого синдрома при ОА [20, 23]. В патогенезе такой боли кроме механического фактора и воспаления, видимо, играют роль пол, возраст, стаж суставного синдрома, национальность, социальное и семейное положение, ожирение, психоэмоциональное состояние [19]. Активно изучаются особенности их влияния на выраженность хронического болевого синдрома.

По данным литературы, НКБ встречается у больных ОА с высокой частотой. В исследовании Е.Ф. Туровской и соавт. [20] из 80 пациентов с ОА коленных суставов симптомы сенсорной боли встречались у 30% больных. Наличие НКБ у таких пациентов было связано с выраженностью боли по ВАШ, данными шкалы WOMAC, уровнем тревоги по опроснику HADS. Также зависимость между структурными изменениями сустава и преобладанием одного компонента боли показали данные УЗИ коленных суставов и рентгенографии. Присутствие НКБ сопровождалось более частыми ощущениями пощипывания, удара током, онемения, зуда. При объективном обследовании пациентов с НКБ обнаружены вызванные нейропатические симптомы, такие как гиперпатия (высокая чувствительность к давлению), гипералгезия (низкий болевой порог чувствительности) или аллодиния (боль появляется в ответ на раздражитель неболевого характера).

Е.С. Филатова и соавт. [8] при обследовании 160 пациентов с ОА выявили, что НКБ присутствует у 37,5% больных. У этих пациентов также наблюдался более высокий балл по ВАШ, больший индекс WOMAC и более низкое качество жизни по опроснику EQ-5D ($p < 0,001$). При клинико-неврологическом обследовании поражения соматосенсорной нервной системы обнаружено не было. При анализе чувствительных нарушений у пациентов с НКБ выявлено, что у большей части из них (86,7%) имелись гипералгезия, гипестезия, аллодиния. Причем данные проявления зафиксированы не только в области больных суставов, но и в районе бедра, голени в разных комбинациях [8].

Настоящее исследование было направлено на выявление НКБ у пациентов с ОА коленных или тазобедренных суставов, находившихся на стационарном лечении. НКБ был выявлен с еще более высокой частотой — почти у половины (48,4%) больных ОА. Это может быть связано с тем, что на лечении находились пациенты с выраженной болью, у которых предшествующая терапия на амбулаторном этапе была неэффективной. При выявлении симптомов нейропатической боли у пациентов наблюдалось более низкое качество жизни и повышение выраженности симптомов депрессии и/или тревоги. Также у пациентов с НКБ преобладали изменения чувствительности нервных окончаний, в том числе онемение, жжение, ощущение удара электрическим током, пощипывание, ползание мурашек и понижение чувствительности к покалыванию.

Предполагалось, что возраст коррелирует с более высокой частотой НКБ из-за большей продолжительности заболевания. Однако в исследовании J.R. Hochman et al. [11] пациенты из группы с нейропатической составляющей боли были моложе остальных [11]. По нашим данным, пациенты с НКБ были старше пациентов без НКБ на 7,5%, однако достоверными эти различия не были. Выявленные несоответствия требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании подтверждено, что хроническая боль при поражении суставов у пациентов с ОА часто имеет смешанный характер. Наряду с преобладающим ноцицептивным компонентом присутствуют явления центральной сенситизации, а также нейропатический вариант боли. При наличии НКБ появляются изменения чувствительных окончаний в области пораженного сустава, не соответствующие воспалительным и структурным изменениям, снижается качество жизни пациентов и возрастает уровень тревожности.

Следовательно, назначенная терапия в основном оказывает действие на болевой синдром ноцицептивного характера (НПВП), тогда как на нейропатические проявления влияние будет недостаточным. Можно предположить, что при обнаружении НКБ у больных ОА для повышения эффективности терапии необходимо применять антидепрессанты или антиконвульсанты.

Литература

1. Насонов Е.Л., ред. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
2. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019;13(4):11–17. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17.

3. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. Современная ревматология. 2021;15(5):68–75. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75.
4. Филатова Е.С. Анализ болевого синдрома у больных ревматоидным артритом и остеоартритом коленных суставов. РМЖ. 2018;7:23–27.
5. Nidhi S., Ejindu V., Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for Local and Central pain processing. Rheumatology (Oxford). 2011;50(12):2157–2165. DOI: 10.1093/rheumatology/ker283.
6. Кукушкин М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению. Consilium Medicum. 2017;19(2):110–117.
7. Kosek E., Cohen M., Baron R. et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? Pain. 2016;157(7):1382–1386. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000507.
8. Филатова Е.С., Лиля А.М. Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли. Современная ревматология. 2021;15(2):43–49. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49.
9. Trouvin A.P., Perrot S. New concepts of pain. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2019;33(3):101415. DOI: 10.1016/j.berh.2019.04.007.
10. Yunus M.B. Editorial review: An update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. Curr Rheumatol Rev. 2015;11(2):70–85. DOI: 10.2174/157339711102150702112236.
11. Hochman J.R., French M.R., Birmingham S.L. The nerve of osteoarthritis pain. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(7):1019–1023. DOI: 10.1002/acr.20142.
12. Hochman J.R., Gagliese L., Davis A.M., Hawker G.A. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(6):647–654. DOI: 10.1016/j.joca.2011.03.007.
13. Freynhagen R., Arevalo Parada H., Calderon-Ospina C.A. et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. Curr Med Res Opin. 2019;35(6):1011–1018. DOI: 10.1080/03007995.2018.1552042.
14. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005;114(1–2):29–36. DOI: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
15. Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Карманные рекомендации по диагностике и фармакотерапии. Приложение к журналу «Медицинский совет». №17/2017. М.: ООО «Группа Ремедиум»; 2018.
16. Freynhagen R., Baron R., Gockel U., Tolle T. painDETECT: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006;22(10):1911–1920. DOI: 10.1185/030079906X132488.
17. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. 3-е изд. М.: Медицина; 2018.
18. Акулова А.И., Гайдукова И.З., Ребров А.П. Валидация версии 5L опросника EQ-5D в России. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):351–355. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-351-355.
19. Lim A.Y., Doherty L. What of guidelines for osteoarthritis? Int J Rheum Dis. 2011;14(2):136–144. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01609.x.
20. Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):526–529. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-526-529.
21. Soni A., Batra R.N., Gwilym S.E. et al. Neuropathic features of joint pain: a community-based study. Arthritis Rheum. 2013;65(7):1942–1949. DOI: 10.1002/art.37962.
22. McDougall J.J., Andruski B., Schuelert N. et al. Unravelling the relationship between age, nociception and joint destruction in naturally occurring osteoarthritis of Dunkin Hartley guinea pigs. Pain. 2009;141(3):222–232. DOI: 10.1016/j.pain.2008.10.013.
23. Gwilym S.E., Keltner J., Warnaby C.E. et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. Arthritis Rheum. 2009;61(9):1226–1234. DOI: 10.1002/art.24837.

References

1. Nasonov E.L., ed. Russian clinical guidelines. Rheumatology. М.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
2. Balabanova R.M., Dubinina T.V. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. Modern Rheumatology Journal. 2019;13(4):11–17 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17.

3. Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):68–75 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-68-75.
4. Filatova E.S. Analysis of pain syndrome in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis of the knee. *RMJ*. 2018;7:23–27 (in Russ.).
5. Nidhi S., Ejindu V., Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for Local and Central pain processing. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2157–2165. DOI: 10.1093/rheumatology/ker283.
6. Kukushkin M.L. Mechanisms of development of chronic pain. Approaches to prevention and treatment. *Consilium Medicum*. 2017;19(2):110–117 (in Russ.).
7. Kosek E., Cohen M., Baron R. et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157(7):1382–1386. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000507.
8. Filatova E.S., Lila A.M. Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain. *Modern rheumatology*. 2021;15(2):43–49 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49.
9. Trouvin A.P., Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101415. DOI: 10.1016/j.berh.2019.04.007.
10. Yunus M.B. Editorial review: An update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(2):70–85. DOI: 10.2174/157339711102150702112236.
11. Hochman J.R., French M.R., Bermingham S.L. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):1019–1023. DOI: 10.1002/acr.20142.
12. Hochman J.R., Gagliese L., Davis A.M., Hawker G.A. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):647–654. DOI: 10.1016/j.joca.2011.03.007.
13. Freynhagen R., Arevalo Parada H., Calderon-Ospina C.A. et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(6):1011–1018. DOI: 10.1080/03007995.2018.1552042.
14. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1–2):29–36. DOI: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
15. Danilov An.B., Danilov Al.B. Pain management. Pocket recommendations for diagnosis and pharmacotherapy. Appendix to the journal "Medical Council" No. 17/2017. M.: Remedium Group LLC; 2018 (in Russ.).
16. Freynhagen R., Baron R., Gockel U., Tolle T. painDETECT: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911–1920. DOI: 10.1185/030079906X132488.
17. Belova A.N. Scales, tests and questionnaires in neurology and neurosurgery. 3rd ed. M.: Medicine; 2018 (in Russ.).
18. Akulova A.I., Gaydukova I.Z., Rebrov A.P. Validation of the EQ-5D-5L version in Russia. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):351–355 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-351-355.
19. Lim A.Y., Doherty L. What of guidelines for osteoarthritis? *Int J Rheum Dis*. 2011;14(2):136–144. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2011.01609.x.
20. Turovskaya E.F., Alekseeva L.L., Filatova E.G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis of the knee joint. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):526–529 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-526-529.
21. Soni A., Batra R.N., Gwilym S.E. et al. Neuropathic features of joint pain: a community-based study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1942–1949. DOI: 10.1002/art.37962.
22. McDougall J.J., Andruski B., Schuelert N. et al. Unravelling the relationship between age, nociception and joint destruction in naturally occurring osteoarthritis of Dunkin Hartley guinea pigs. *Pain*. 2009;141(3):222–232. DOI: 10.1016/j.pain.2008.10.013.
23. Gwilym S.E., Keltner J., Warnaby C.E. et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1226–1234. DOI: 10.1002/art.24837.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Филимонова Оксана Григорьевна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; 610027, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID iD 0000-0002-3604-3358.

Контактная информация: Филимонова Оксана Григорьевна, e-mail: fioks24@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.01.2022.

Поступила после рецензирования 14.02.2022.

Принята в печать 14.03.2022.

ABOUT THE AUTHOR:

Oksana G. Filimonova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Kirov State Medical University; 112, Karl Marks str., Kirov, 610027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3604-3358.

Contact information: Oksana G. Filimonova, e-mail: fioks24@mail.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 20.01.2022.

Revised 14.02.2022.

Accepted 14.03.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-120-125

Ассоциация саркопении и атеросклероза сонных артерий у больных мужского пола пожилого возраста с остеоартритом коленного сустава

Л.И. Алексеева^{1,2}, Е.А. Таскина¹, Т.А. Раскина³, М.В. Летаева³, О.С. Малышенко³, М.В. Королева³, Ю.В. Аверкиева³, И.И. Григорьева⁴

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

⁴ГАУЗ «КГКБ № 4», Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить ассоциацию саркопении и атеросклероза сонных артерий у больных мужского пола пожилого возраста с остеоартритом (ОА) коленного сустава.

Материал и методы: в исследование включены 36 пациентов (средний возраст 68,9 (66; 71) года) с установленным диагнозом ОА коленного сустава II–III стадии по классификации Kellgren — Lawrence. Диагностика саркопении проводилась на основании рекомендаций Европейской рабочей группы по изучению саркопении у пожилых людей (EWGSOP, 2010) с определением трех параметров: мышечной силы, мышечной массы и мышечной функции. Выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий оценивали методом цветного дуплексного сканирования с исследованием толщины комплекса интима-медиа (ТИМ), наличия атеросклеротических бляшек и степени стеноза артерии. Сравнительный анализ проводили в 3 группах: 1-я — 10 больных без саркопении, 2-я — 12 пациентов с пресаркопенией и 3-я — 14 больных с саркопенией.

Результаты исследования: ТИМ в группе больных с саркопенией была статистически значимо ($p=0,005$) больше аналогичного показателя у мужчин без саркопении. У большинства включенных в исследование больных (23, 63,9%) зарегистрировано атеросклеротическое поражение сонных артерий. Наиболее тяжелое поражение сонных артерий с множественными атеросклеротическими бляшками и стенозом 50% и более достоверно чаще определялось у пациентов с саркопенией — 35,7% по сравнению с группой больных с пресаркопенией (8,3%, $p=0,015$) и без саркопении (10,0%, $p=0,013$). По результатам корреляционного анализа установлена значимая отрицательная взаимосвязь между степенью тяжести каротидного атеросклероза и скелетно-мышечным индексом ($r=-0,227$, $p=0,047$).

Заключение: взаимосвязь атеросклероза сонных артерий и нарушения композиционного состава тела у мужчин с ОА коленного сустава позволяет обсуждать атеросклероз и саркопению как два состояния, имеющих общие патогенетические механизмы и потенциально усиливающих риск возникновения неблагоприятных исходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: саркопения, пресаркопения, атеросклероз сонных артерий, остеоартрит, пожилой возраст, мужской пол.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Раскина Т.А. и др. Ассоциация саркопении и атеросклероза сонных артерий у больных мужского пола пожилого возраста с остеоартритом коленного сустава. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3): 120–125. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-120-125.

Association of sarcopenia and carotid atherosclerosis in elderly male patients with knee osteoarthritis

L.I. Alekseeva^{1,2}, E.A. Taskina¹, T.A. Raskina³, M.V. Letaeva³, O.S. Malysenko³, M.V. Koroleva³, Yu.V. Averkieva³, I.I. Grigorieva⁴

¹Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

⁴Kemerovo City Clinical Hospital No. 4, Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the association of sarcopenia and carotid atherosclerosis in elderly male patients with knee osteoarthritis (OA).

Materials and Methods: the study included 36 patients (mean age — 68.9 (66; 71) years) with an established diagnosis of grade II–III knee OA according to the Kellgren–Lawrence scale. Diagnosis of sarcopenia was conducted on the basis of the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP, 2010) recommendations with the determination of three parameters: muscle strength, muscle mass and muscle function. The severity of carotid atherosclerotic lesions was assessed by duplex color scanning with examination of the intima-media thickness (IMT), the presence of atherosclerotic plaques and the degree of aortic stenosis. Comparative analysis was performed in 3 groups: group 1 — 10 patients without sarcopenia, group 2— 12 patients with presarcopenia, and group 3 — 14 patients with sarcopenia.

Results: IMT in group 3 with sarcopenia was statistically significantly ($p=0.005$) higher versus the same indicator in men without sarcopenia. The majority (23 (63.9%)) of the patients included in the study had carotid atherosclerotic lesions. The most severe carotid lesion with multiple atherosclerotic plaques and stenosis not less than 50% was significantly more commonly detected in patients with sarcopenia: 35.7% versus group 2 with presarcopenia (8.3%, $p=0.015$) and without sarcopenia (10.0%, $p=0.013$). According to the correlation analysis, a significant negative association was established between the severity of carotid atherosclerosis and the musculoskeletal index ($r=-0.227$, $p=0.047$).

Conclusion: the association between carotid atherosclerosis and body composition disorders in men with knee OA allows discussing atherosclerosis and sarcopenia as two conditions with common pathogenetic mechanisms that potentially increase the risk of adverse outcomes.

KEYWORDS: sarcopenia, presarcopenia, carotid atherosclerosis, osteoarthritis, elderly, male.

FOR CITATION: Alekseeva L.I., Taskina E.A., Raskina T.A. et al. Association of sarcopenia and carotid atherosclerosis in elderly male patients with knee osteoarthritis. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(3):120–125 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-120-125.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения, вызванные атеросклеротическим поражением сосудов, являются лидерами в группе хронических неинфекционных заболеваний по влиянию на летальность, продолжительность и качество жизни в данной нозологической группе [1]. Согласно прогнозам к 2030 г. общая сердечно-сосудистая смертность приблизится к порогу в 24 млн случаев ежегодно, при этом практически половина в структуре летальности будет принадлежать заболеваниям, вызванным атеросклеротическим поражением сосудов [2].

С другой стороны, важной тенденцией современной демографии является увеличение продолжительности жизни и глобальное старение населения. По прогнозам экспертов Организации объединенных наций, число людей в возрастной категории старше 65 лет к середине текущего столетия возрастет до 30% от общего населения планеты и составит практически 2 млрд человек [3]. В этой связи особую значимость для современной медицины приобретает развитие гериатрической медицинской помощи, основным объектом воздействия которой являются гериатрические синдромы — сложные многофакторные состояния, формирующиеся в ответ на возраст-ассоциированное снижение функционирования органов и систем [4]. Из более чем трех десятков описанных в литературе гериатрических синдромов одна из ведущих ролей принадлежит синдрому саркопении. Показано, что его развитие ассоциируется со снижением качества жизни и повышенным риском летального исхода. Согласно данным Американского центра по контролю заболеваемости (Center for Disease Control and Prevention, CDC) саркопения входит в пятерку основных факторов риска заболеваемости и смертности среди лиц старше 65 лет [4, 5].

В настоящее время чрезвычайно актуальными являются вопросы взаимосвязи различных состояний, в том числе атеросклероза и различных нарушений композиционного состава тела, с целью персонализации терапии.

Исследования последних лет демонстрируют широкую распространенность феномена саркопении при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. За последнее десятилетие опубликованы результаты множества исследовательских работ, свидетельствующие, что заболевания атеросклеротического генеза и нарушения композиционного состава тела имеют сходные факторы риска и общие патогенетические механизмы развития [6–11], а сочетание этих состояний объясняется не только возраст-ассоциированными дегенеративными изменениями в организме.

Пациенты с остеоартритом (ОА) подвержены высокому риску развития саркопении. Доказано, что мышечная

слабость является важным фактором, определяющим боль и инвалидность при ОА. Снижение мышечной массы нижних конечностей часто наблюдается у пациентов с ОА, что приводит к увеличению риска падений [12]. Прогрессирующая мышечная слабость при ОА также связана с атрофией мышечных волокон, при этом результаты исследований демонстрируют уменьшение площади поперечного сечения мышц на 12–19% у пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов [13]. В ряде работ установлено, что пациенты 60 лет и старше с ОА имели меньшую мышечную массу или объем мышц, чем пациенты контрольных групп [14, 15].

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

Цель исследования: оценить ассоциацию саркопении и атеросклероза сонных артерий у больных мужского пола пожилого возраста с ОА коленного сустава.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одномоментное исследование включены 36 больных мужского пола в возрасте 60 лет и старше с диагнозом ОА коленного сустава II или III рентгенологической стадии по Kellgren — Lawrence в соответствии с критериями ACR (1991).

Критерии не включения: внутрисуставное введение препаратов в течение последних 6 нед., прием глюкокортикоидов более 3 мес. до исследования, перенесенные травмы и/или операции на коленном суставе, наличие у пациента состояний, отрицательно влияющих на мышечную силу и функцию конечностей.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

Согласно рекомендациям EWGSOP (2010) [4] измеряли мышечную массу, мышечную силу и функцию скелетных мышц. Мышечную функцию оценивали с использованием батареи коротких тестов, снижением мышечной функции считали итоговый результат ≤ 8 баллов. Мышечную силу исследовали с использованием кистевого динамометра, учитывали наилучший из двух результатов. Мышечную массу оценивали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии на 64-срезовом компьютерном томографе Somatom Sensation 64 (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Пресаркопению устанавливали при снижении мышечной массы, саркопению — при снижении мы-

шечной силы в сочетании со снижением мышечной массы. Всем пациентам выполняли дуплексное сканирование на аппарате Sonos 2500 (США) с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) и оценкой наличия атеросклеротических бляшек и степени стеноза артерии.

Для оценки структурного состояния сосудистой стенки сонных артерий использовали классификацию Российского кардиологического научно-производственного комплекса (РКНПК): 0 — без атеросклеротического поражения, 1 — единичная атеросклеротическая бляшка (АСБ) со стенозом <50%, 2 — множественные АСБ со стенозом <50%, 3 — единичная АСБ со стенозом ≥50%, 4 — множественные АСБ со стенозом ≥50% [16].

В соответствии с рекомендациями EWGSOP (2010) [4] больные ОА были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=10) — без саркопении, 2-я группа (n=12) — с пресаркопенией, 3-я группа (n=14) — с саркопенией.

Как видно в таблице, у больных пожилого возраста с ОА коленного сустава ведущее место в структуре коморбидной патологии занимали сердечно-сосудистые заболевания: артериальная гипертензия — у 21 (58,3%) человека, ишемическая болезнь сердца — у 17 (47,2%). У большинства больных в изучаемых группах стабильная стенокардия напряжения соответствовала функциональному классу (ФК) II.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I стадии чаще регистрировалась в группах пациентов без саркопении и с пресаркопенией по сравнению с пациентами с саркопенией, а ХСН II стадии — у пациентов с пресаркопенией. У большинства больных в каждой из групп ХСН соответствовала ФК II.

На втором месте в структуре коморбидной патологии регистрировались хроническая обструктивная болезнь легких — у 13 (36,1%) пациентов и заболевания пищеварительной системы: хронический холецистит — у 11 (30,6%), хронический панкреатит — у 10 (27,8%), желчнокаменная болезнь — у 8 (22,2%). Реже выявлялись заболевания почек: хронический пиелонефрит — у 8 (22,2%), мочекаменная болезнь — у 6 (16,7%).

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica версии 6.1.478.0 (StatSoft Inc., США). Все непараметрические показатели представлены в виде медианы и 1-го и 3-го квартилей (Me (Q1; Q3)). Качественные показатели представляли в абсолютных и относительных (%) величинах. Сравнение двух групп по количественным показателям выполняли с помощью критерия Манна — Уитни. Для сравнения номинальных переменных использовали точный критерий Фишера. Направление и тесноту корреляционной связи оце-

Таблица. Клинико-демографическая характеристика пациентов пожилого возраста с ОА коленного сустава
Table. Clinical and demographic characteristics of elderly patients with knee OA

Показатель / Indicator	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3	Итого / Total
Возраст, лет, Me (Q1; Q3) / Age, years, Me (Q1; Q3)	60,1 (55; 65)	64,3 (61; 69)	63,5 (59; 68)	68,9 (66; 71)
Рост, см, Me (Q1; Q3) / Height, cm, Me (Q1; Q3)	169,8 (164; 175)	174,5 (170; 178)	171 (167; 179)	173 (167; 178)
Масса тела, кг, Me (Q1; Q3) / Body weight, kg, Me (Q1; Q3)	92,5 (84,5; 99,3)	81,2 (76,1; 90,0)	80,1 (69,3; 90,6)	86 (76,0; 95,7)
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q1; Q3) Body mass index, kg/m ² , Me (Q1; Q3)	31,0 (28,7; 34,2)	27,1 (24,5; 30,0)	26,6 (24,0; 29,3)	28,5 (25,0; 31,1)
Рентгенологическая стадия по Kellgren — Lawrence, n (%) X-ray grade according to Kellgren-Lawrence scale, n (%)				
II	5 (50,0)	6 (50,0)	8 (57,1)	19 (52,8)
III	5 (50,0)	6 (50,0)	6 (42,9)	17 (47,2)
Продолжительность ОА, лет, Me (Q1; Q3) OA course, years, Me (Q1; Q3)	12,0 (8,0; 22,4)	11,8 (7,1; 21,3)	13,7 (6,2; 20,3)	12,7 (6,3; 18,3)
Стенокардия, n (%): / Angina pectoris, n (%):				
нет / no	6 (60,0)	5 (41,6)	8 (57,1)	19 (52,8)
I ФК / FC I	1 (10,0)	2 (16,7)	1 (7,1)	4 (11,1)
II ФК / FC II	3 (30,0)	2 (16,7)	3 (21,4)	8 (22,2)
III ФК / FC III	0 (0)	3 (25,0)	2 (14,3)	5 (13,9)
ФК ХСН, n (%): / CHF FC, n (%):				
I	1 (10,0)	2 (16,7)	1 (7,1)	4 (11,1)
II	2 (20,0)	4 (33,3)	3 (21,4)	9 (25,0)
Стадия ХСН, n (%): / CHF stage, n (%):				
I	1 (10,0)	2 (16,7)	1 (7,1)	4 (11,1)
II	2 (20,0)	4 (33,3)	3 (21,4)	9 (25,0)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) History of myocardial infarction, n (%)	1 (10,0)	2 (16,7)	3 (21,4)	6 (16,7)
ОНМК в анамнезе, n (%) / History of ACVA, n (%)	0 (0)	1 (8,3)	2 (14,3)	3 (8,3)
Гипертоническая болезнь, n (%) / Hypertension, n (%)	5 (50,0)	8 (66,7)	8 (57,1)	21 (58,3)

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Note. CHF — chronic heart failure, FC — functional class, ACVA — acute cerebrovascular accident.

нивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена и множественной линейной регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что большинство включенных в исследование пациентов (28, 77,8%) имели величину ТИМ, превышающую рекомендованное Американским союзом эхокардиографии (2008) пороговое значение ТИМ для мужчин старше 50 лет — 0,9 мм.

По результатам изучения ТИМ в зависимости от состояния мышечного аппарата показано, что абсолютная величина ТИМ у мужчин без саркопении составила 1,2 (1,1; 1,2) мм ($p < 0,001$), с пресаркопенией — 1,2 (1,1; 1,2) мм ($p < 0,001$), с саркопенией — 1,2 (1,2; 1,3) мм ($p < 0,001$). Установлено, что ТИМ в группе больных с саркопенией была выше ТИМ мужчин без саркопении ($p = 0,005$) и ТИМ пациентов с пресаркопенией, однако в последнем случае различия не достигали уровня статистической значимости ($p = 0,067$).

У большинства включенных в исследование больных (23, 63,9%) зарегистрировано атеросклеротическое поражение сонных артерий (см. рисунок). Около трети пациентов (13, 36,1%), включенных в исследование, не имели признаков атеросклероза сонных артерий.

При изучении вариантов поражения сонных артерий (в соответствии с классификацией РКНПК) в зависимости от состояния мышечного аппарата установлено, что АСБ в сонных артериях отсутствовали в группе пациентов без саркопении — у 3 (30,0%) и определялись у больных с пресаркопенией и саркопенией — у 3 (25,0%) и 3 (21,4%) соответственно. При сравнительном анализе частоты отсутствия АСБ значимых различий между изучаемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).

Единичная АСБ со стенозом $< 50\%$ выявлена у 2 (20,0%), 3 (25,0%) и 2 (14,3%) пациентов в 1, 2 и 3-й группах соответственно, без значимых различий между ними ($p > 0,05$).

Множественные АСБ со стенозом $< 50\%$ зарегистрированы у 1 (10,0%) пациента без саркопении, у 3 (25,0%) — с пресаркопенией и у 1 (7,1%) — с саркопенией. Значимых различий по частоте при данном варианте поражения сонных артерий не установлено ($p > 0,05$).

Единичная АСБ со стенозом 50% и более выявлена у 2 (20,0%) пациентов без саркопении против 1 (8,3%) и 1 (7,1%) в группах больных с пресаркопенией и саркопенией, однако достоверных различий между изучаемыми группами не обнаружено ($p > 0,05$).

Поражение сонных артерий с множественными АСБ и стенозом 50% имело место у мужчин с саркопенией по сравнению с группой больных с пресаркопенией (35,7% против 8,3%, $p = 0,015$) и без саркопении (35,7% против 10,0%, $p = 0,013$). Группы пациентов без саркопении и с пресаркопенией по частоте данного варианта поражения сонных артерий были сопоставимы.

Несмотря на наличие АСБ в сонных артериях пациентов всех 3 групп, необходимо отметить, что наиболее тяжелые формы атеросклеротического поражения сонных артерий (множественные АСБ, стенозы 50% и более) чаще регистрировались у мужчин с саркопенией.

По результатам корреляционного анализа установлена достоверная отрицательная взаимосвязь между ТИМ и общей площадью скелетной мускулатуры на уровне LIII

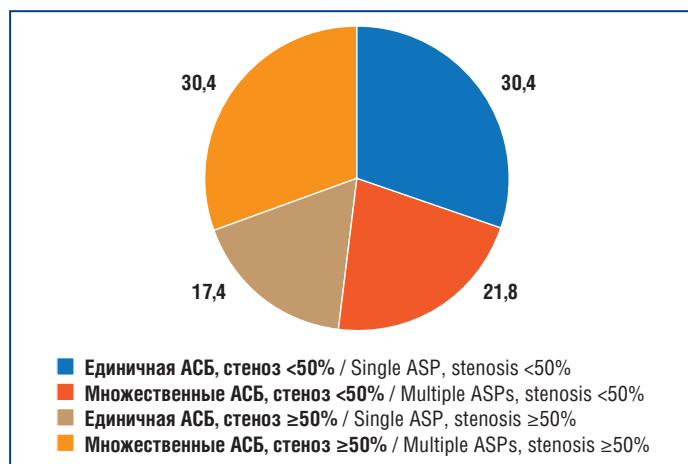


Рисунок. Структура атеросклеротического поражения сонных артерий у обследованных пациентов (%)

Figure. The structure of carotid atherosclerotic lesions in the examined patients (%)

($r = -0,311$, $p = 0,005$), ТИМ и скелетно-мышечным индексом ($r = -0,282$, $p = 0,012$).

Аналогичная корреляционная зависимость определена между ТИМ и показателями кистевой динамометрии правой и левой руки ($r = -0,297$, $p = 0,008$ и $r = -0,245$, $p = 0,029$). Значимых взаимосвязей между ТИМ и показателями мышечной функции не выявлено ($p > 0,05$).

Для оценки влияния параметров состояния мышечного аппарата на ТИМ была выполнена множественная регрессия с пошаговым включением предикторов, где ТИМ была основной исследуемой переменной, а параметры мышечной массы, силы и функции — влияющими переменными.

По результатам линейного регрессионного анализа была получена модель без достоверности β -параметров ($t_{\text{расч.}} < t_{\text{табл.}}$), что не позволило интерпретировать ее как полезную.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на «молодость» проблемы вторичной саркопении, результаты ряда исследований свидетельствуют о повышенном риске развития инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий и кальцификации аорты и коронарных артерий у лиц с саркопенией [8, 10]. На сегодняшний день имеется достаточное количество исследований, подтверждающих более тяжелое течение атеросклеротического процесса у лиц с саркопенией не только в сонных [6, 8, 17, 18], но и в коронарных и периферических артериях [19, 20].

Так, по данным Датского регистра больных с ангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, за 11 лет наблюдения погибли 15,6% пациентов, при этом в группе с дефицитом массы тела отмечалось двукратное увеличение риска летального исхода [21]. Полученные авторами данные подтверждают имеющееся мнение о том, что показатель индекса массы тела с возрастом в большей степени является маркером не ожирения, а белковых резервов организма и имеет непосредственное влияние на состояние мышечной массы. В обзоре и метаанализе 11 клинических исследований Y. Zhang et al. [22], опубликованном в 2021 г., установлена широкая распространенность саркопении среди лиц, страдающих сердечной недостаточностью. Так, об-

щая частота выявления данного феномена варьировала в диапазоне от 10% до 69%, встречаясь при этом более чем у половины пациентов на стационарном этапе лечения (55%, 95% доверительный интервал (ДИ) 43–66%) и у четверти — на амбулаторном этапе (26%, 95% ДИ 16–37%).

В настоящей работе установлено, что величина ТИМ у больных с саркопенией значительно превышала аналогичный показатель у пациентов без саркопении, что согласуется с данными J.E. Heo et al. [17], которые при обследовании 595 мужчин и 1274 женщин в возрасте 30–64 лет установили, что ТИМ сонных артерий значительно увеличивалась по мере снижения индекса аппендикулярной тощей массы. Аналогичная закономерность получена в исследованиях M. Arnold et al. [6] и Y. Cao et al. [8], продемонстрировавших достоверную ассоциацию снижения мышечной массы с увеличением ТИМ, и M. Ochi et al. [18], установивших значимую ассоциацию повышенной жесткости артериальной стенки с мышечной массой нижних конечностей.

Наличие АСБ в сонных артериях во всех группах было сопоставимо, что весьма закономерно, поскольку основной причиной возникновения стенозов является именно наличие АСБ у всех больных независимо от состояния мышечного аппарата, однако наиболее тяжелые формы атеросклероза сонных артерий регистрировались у больных с саркопенией. Данные результаты согласуются с результатами работ M. Arnold et al. [6], где также не выявлено значимых ассоциаций между наличием АСБ и изменением параметров мышечной массы, и J.E. Heo et al. [17], установивших, что частота встречаемости АСБ в сонных артериях была сопоставима у пациентов как с низкой, так и с нормальной мышечной массой.

Отдельный интерес представляет выявленная инверсивная взаимосвязь между величиной ТИМ и показателями мышечной силы. К настоящему моменту имеются сведения о способности мышечной массы выступать в роли наиболее раннего предиктора атеросклеротического поражения коронарного русла. В исследовании X. Melo et al. [23] при обследовании 191 девочки в возрасте 11–12 лет установлено, что дети с низкой мышечной силой имели достоверно наиболее высокие показатели ТИМ и артериального давления, что свидетельствует о взаимосвязи мышечной силы с кардиоваскулярным риском уже в детском возрасте. Аналогичная закономерность в популяции мужчин пожилого возраста продемонстрирована в проспективном исследовании M.E. den Ouden et al. [24]. Авторами установлено, что исходно низкая мышечная сила верхних конечностей была ассоциирована с достоверным увеличением ТИМ по истечении 4-летнего периода наблюдения. Сходные данные в мужской когорте пациентов получили H. Yamanashi et al. [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, взаимосвязь атеросклероза сонных артерий и нарушения композиционного состава тела у мужчин с ОА коленного сустава позволяет рассматривать атеросклероз и саркопению как два состояния, имеющих общие патогенетические механизмы и потенциально усиливающих риск возникновения неблагоприятных исходов. Одним из направлений последующих исследований может стать изучение этой взаимосвязи при различных клинических вариантах ОА.

Литература / References

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459–1544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
2. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2019. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/324835> (access date: 23.07.2021).
3. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and Advance Tables. Working Paper No. ESA/P/WP/248. New York: United Nations; 2017. (Electronic resource.) URL: <https://nonews.co/wp-content/uploads/2018/09/WPP2017.pdf> (access date: 23.06.2021).
4. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing*. 2010;39:412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
5. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
6. Arnold M., Linden A., Clarke R. et al. Carotid intima-media thickness in healthy individuals is strongly linked to lean body mass. *Eur Heart J*. 2017;38(suppl_1):3455. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx504.P3455.
7. Campos A.M., Moura F.A., Santos S.N. et al. Sarcopenia, but not excess weight or increased caloric intake, is associated with coronary subclinical atherosclerosis in the very elderly. *Atherosclerosis*. 2017;258:138–144. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.005.
8. Cao Y., Zhong M., Zhang Y. et al. Presarcopenia Is an Independent Risk Factor for Carotid Atherosclerosis in Chinese Population with Metabolic Syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:81–88. DOI: 10.2147/DMSO.S235335.
9. Kelley G.A., Kelley K.S. Is sarcopenia associated with an increased risk of all-cause mortality and functional disability? *Exp Gerontol*. 2017;96:100–103. DOI: 10.1016/j.exger.2017.06.008.
10. Xia M.F., Chen L.Y., Wu L. et al. Sarcopenia, sarcopenic overweight/obesity and risk of cardiovascular disease and cardiac arrhythmia: A cross-sectional study. *Clin Nutr*. 2021;40(2):571–580. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.06.00.
11. Yamanashi H., Kulkarni B., Edwards T. et al. Association between atherosclerosis and handgrip strength in non-hypertensive populations in India and Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(7):1071–1078. DOI: 10.1111/ggi.13312.
12. Shorter E., Sannicandro A.J., Poulet B. et al. Skeletal Muscle Wasting and Its Relationship With Osteoarthritis: a Mini-Review of Mechanisms and Current Interventions. *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(8):40. DOI: 10.1007/s11926-019-0839-4.
13. Silva J.M.S., Alabarse P.V.G., Teixeira V.O.N. et al. Muscle wasting in osteoarthritis model induced by anterior cruciate ligament transection. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196682. DOI: 10.1371/journal.pone.0196682.
14. Chu S.-F., Liou T.-H., Chen H.-C. et al. Relative Efficacy of Weight Management, Exercise, and Combined Treatment for Muscle Mass and Physical Sarcopenia Indices in Adults with Overweight or Obesity and Osteoarthritis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2021;13(6):1992. DOI: 10.3390/nu13061992.
15. Шостак Н.А., Мурадянц А.А., Кондрашов А.А. Саркопения и перекрестные синдромы — значение в клинической практике. *Клиницист*. 2016;10(3):10–14. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14. [Shostak N.A., Muradyantz A.A., Kondrashov A.A. Sarcopenia and Overlapping Syndromes: Their Value in Clinical Practice. *The Clinician*. 2016;10(3):10–14 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-10-14.
16. Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. М.: Атмосфера; 2008. [Rogoza A.N., Balahonova T.V., Chihladze N.M. Modern methods for assessing the state of blood vessels in patients with arterial hypertension. M.: Atmosfera; 2008 (in Russ.)].
17. Heo J.E., Kim H.C., Shim J.S. et al. Association of appendicular skeletal muscle mass with carotid intima-media thickness according to body mass index in Korean adults. *Epidemiol Health*. 2018;40:e2018049. DOI: 10.4178/epih.e2018049.

18. Ochi M., Kohara K., Tabara Y. et al. Arterial stiffness is associated with low thigh muscle mass in middle-aged to elderly men. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):327–332. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.026.
19. Ko B.J., Chang Y., Jung H.S. et al. Relationship Between Low Relative Muscle Mass and Coronary Artery Calcification in Healthy Adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(5):1016–1021. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307156.
20. Pizzimenti M., Meyer A., Charles A.L. et al. Sarcopenia and peripheral arterial disease: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(4):866–886. DOI: 10.1002/jcsm.12587.
21. Azimi A., Charlot M.G., Torp-Pedersen C. et al. Moderate overweight is beneficial and severe obesity detrimental for patients with documented atherosclerotic heart disease. *Heart*. 2013;99(9):655–660. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303066.
22. Zhang Y., Zhang J., Ni W. et al. Sarcopenia in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1007–1017. DOI: 10.1002/ehf2.13255.
23. Melo X., Santa-Clara H., Santos D.A. et al. Independent Association of Muscular Strength and Carotid Intima-Media Thickness in Children. *Int J Sports Med*. 2015;36(8):624–630. DOI: 10.1055/s-0034-1398678.
24. Den Ouden M.E., Schuurmans M.J., Arts I.E. et al. Atherosclerosis and physical functioning in older men, a longitudinal study. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(1):97–104. DOI: 10.1007/s12603-012-0424-2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Алексеева Людмила Ивановна — д.м.н., начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

Таскина Елена Александровна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0001-8218-3223.

Раскина Татьяна Алексеевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А.

Летаева Марина Васильевна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А; ORCID iD 0000-0003-3907-7120.

Малышенко Ольга Степановна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А; ORCID iD 0000-0001-8272-3736.

Королева Марина Валерьевна — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А; ORCID iD 0000-0002-0184-7997.

Аверкиева Юлия Валерьевна — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А; ORCID iD 0000-0001-8020-4545.

Григорьева Инесса Игоревна — врач-ревматолог ГАУЗ «КГКБ № 4»; 650024, Россия, г. Кемерово, ул. Базовая, д. 12А.

Контактная информация: Летаева Марина Васильевна, e-mail: letaeva@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.03.2022.

Поступила после рецензирования 29.03.2022.

Принята в печать 21.04.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Lyudmila I. Alekseeva — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Metabolic Bone and Joint Diseases, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

Elena A. Taskina — C. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Department of Metabolic Bone and Joint Diseases, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8218-3223.

Tatiana A. Raskina — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russian Federation.

Marina V. Letaeva — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3907-7120.

Olga S. Malysenko — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8272-3736.

Marina V. Koroleva — C. Sc. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0184-7997.

Yulia V. Averkieva — C. Sc. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8020-4545.

Inessa I. Grigorieva — rheumatologist, Kemerovo City Clinical Hospital No. 4; 12A, Bazovaya str., Kemerovo, 650024, Russian Federation.

Contact information: Marina V. Letaeva, e-mail: letaeva@yandex.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 02.03.2022.

Revised 29.03.2022.

Accepted 21.04.2022.

17

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»

18 Рекламa



Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru



DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132

Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации

А.Ю. Феклистов¹, Л.Д. Воробьева¹, О.Г. Алексеева¹, А.В. Сухинина¹, И.А. Андрианова¹,
И.В. Меньшикова², В.Н. Сороцкая³, Е.Г. Зоткин¹

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ФГБОУ ВО ТулГУ, Тула, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности терапии лекарственным препаратом АМБЕНЕ® БИО у пациентов с остеоартритом (ОА) крупных и мелких суставов различной локализации при применении двумя курсами в течение 48 нед. с перерывом в 24 нед.

Материал и методы: в исследование было включено 118 пациентов с установленным диагнозом ОА крупных (гонартроз) или мелких суставов кистей рук. Пациенты получали АМБЕНЕ® БИО по 1 мл 1 р/сут в течение 20 дней согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Допускалось внутрисуставное введение препарата при гонартрозе по 1–2 мл в целевой сустав с интервалом 3–4 дня курсом 5–6 инъекций. Терапия проводилась двумя курсами, повторный курс осуществлялся через 6 мес. До и через 30±7, 210±7 и 330±14 дней от начала лечения проводили комплексное обследование пациентов с оценкой выраженности боли по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и оценкой индекса WOMAC. Первичным критерием анализа эффективности служила степень контроля над болью при движении, оцениваемая испытуемыми по ВАШ через 30±7 дней от начала лечения (через 10 дней после завершения первого курса), по сравнению с исходным значением.

Результаты исследования: исходно боль при движении составляла 64,7 мм, через 30±7 дней от начала лечения боль снизилась до 41,6 мм ($p<0,05$). Среди пациентов с гонартрозом наблюдалась существенная положительная динамика по всем шкалам индекса WOMAC (боль, скованность, нарушение функции, общий показатель), а также регистрировалось значимое уменьшение боли по ВАШ, особенно сразу после завершения 20-дневного курса терапии. Результаты оценки боли, скованности и функции мелких суставов свидетельствовали о том, что терапия препаратом АМБЕНЕ® БИО оказала существенный положительный эффект у пациентов с ОА мелких суставов кистей рук. Не было зафиксировано случаев серьезных нежелательных явлений.

Выводы: терапия препаратом АМБЕНЕ® БИО у больных ОА мелких и крупных суставов позволяет добиться статистически значимого уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения функционального состояния сустава у большинства пациентов. Терапия препаратом АМБЕНЕ® БИО характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, SYSADOA, хондропротектор, гонартроз, артроз мелких суставов кисти, коморбидность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Феклистов А.Ю., Воробьева Л.Д., Алексеева О.Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):126–132. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132.

Results of a non-interventional study "Colibri" to evaluate the efficacy and safety of AMBENE® BIO in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localization

A.Yu. Feklistov¹, L.D. Vorobyova¹, O.G. Alekseeva¹, A.V. Sukhinina¹, I.A. Andrianova¹,
I.V. Menshikova², V.N. Sorotskaya³, E.G. Zotkin¹

¹Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³Tula State University, Tula, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the efficacy and safety of therapy with AMBENE® BIO (in two courses for 48 weeks with a pause of 24 weeks) in patients with osteoarthritis of large and small joints of various localization.

Patients and Methods: 118 patients with the established diagnosis of gonarthrosis or hand osteoarthritis of the hands were included in the study. Patients received AMBENE® BIO 1 ml once a day for 20 days according to the patient information leaflet. In gonarthrosis, intra-articular

injection 1–2 ml into the target joint with an interval of 3–4 days during a course of 5–6 injections was prescribed. The therapy was conducted in two courses; the second course was conducted 6 months after. Before and after 30 ± 7 , 210 ± 7 and 330 ± 14 days from the treatment initiation, a comprehensive examination of patients was performed with an assessment of the pain severity on a 100 mm visual analog scale (VAS), the WOMAC index. The primary criterion for the analysis of efficacy was the degree of control over pain on movement, assessed by the subjects with the VAS 30 ± 7 days after the treatment initiation (after the end of the first course in 10 days) versus the baseline.

Results: initially, the pain on movement was 64.7 mm. After 30 ± 7 days from the treatment initiation, the pain decreased to 41.6 mm ($p < 0.05$). Among patients with gonarthrosis, there was a significant positive trend on all scales of the WOMAC index (pain, stiffness, dysfunction, general indicator), and a significant decrease in pain was recorded on a 100 mm VAS, in particular, immediately after the end of the 20-day therapy course. Evaluation results of pain, stiffness and small joints function indicated that therapy with AMBENE® BIO had a significant positive effect in patients with hand osteoarthritis. No cases of severe adverse events were recorded.

Conclusions: therapy with AMBENE® BIO in patients with osteoarthritis of small and large joints allows to achieve a statistically significant reduction in the pain syndrome severity and an improvement in the functional state of the joint in most patients. AMBENE® BIO therapy is characterized by a high safety profile and good tolerability.

KEYWORDS: osteoarthritis, SYSADOA, chondroprotector, gonarthrosis, hand osteoarthritis, comorbidity.

FOR CITATION: Feklistov A.Yu., Vorobieva L.D., Alekseeva O.G. et al. Results of a non-interventional study "Colibri" to evaluate the efficacy and safety of AMBENE® BIO in patients with primary and secondary osteoarthritis of various localization. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(3):126–132 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-126-132.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний костно-мышечной системы и поражает около 11–13% населения [1, 2]. Согласно данным, полученным в ходе Глобального исследования бремени болезней, травм и факторов риска (Global Burden of Disease Study), инициированного Всемирным банком и поддержанного Всемирной организацией здравоохранения, в 2017 г. повсеместно было зарегистрировано 303,1 млн случаев ОА тазобедренных и коленных суставов, а стандартизированные по возрасту показатели распространенности болезни увеличились с 1990 по 2017 г. на 9,3% [3]. В большинстве эпидемиологических исследований указывается на то, что ОА значительно чаще наблюдается у женщин, и в первую очередь среди наиболее возрастных групп [4–5]. Социально-экономическое значение ОА заключается в развитии стойкой утраты трудоспособности в молодом возрасте, а также способности к самообслуживанию и в снижении качества жизни людей старшего поколения. Результаты метаанализов исследований свидетельствуют о повышении риска смерти как от общих причин, так и от сердечно-сосудистых событий в когорте пациентов с ОА по сравнению с общей популяцией [6]. Вместе с тем стали возрастать затраты на лечение ОА, что прежде всего обусловлено необходимостью проведения эндопротезирования крупных суставов.

На протяжении последних двух десятилетий широко обсуждается вопрос о клинической гетерогенности ОА. Разделение его на отдельные субтипы/фенотипы важно для определения специфических факторов риска, имеющих приоритетное значение для развития и прогрессирования болезни, особенностей течения и исходов, а также подбора персонализированного лечения, включая немедикаментозные воздействия и лекарственную терапию. Наиболее распространенными фенотипическими вариантами ОА являются метаболический, возрастной, эстроген-зависимый, посттравматический, болевой, кристаллический, генетически детерминированный и некоторые другие. Выделение характерных черт указанных фенотипов находит свое отражение в исходах заболевания. Наличие совокупности факторов риска обуславливает более яркую клиническую картину и способствует развитию функциональных ограничений и структурных изменений в околосуставных мягких тканях, хряще и субхондральной

кости. При этом следует отметить, что в настоящее время должен превалировать мультимодальный подход, основанный на использовании комбинированной терапии с учетом доминирующего фенотипа ОА, наличия коморбидности и уже назначенной лекарственной терапии [7].

При этом лекарственная терапия ОА ограничена применением обезболивающих препаратов, включая НПВП, и симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA). Все они включены в отечественные клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения РФ (2021) [8], и Европейские рекомендации ESCO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2019) [9]. К этим препаратам относятся кристаллический глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои, гиалуриновая кислота. Известно, что все они обладают целым рядом биологических эффектов, заключающихся в противовоспалительном и хондропротективном действии, что реализуется в замедлении прогрессирования ОА. Особым преимуществом препаратов из группы SYSADOA следует считать их относительную безопасность, что в условиях коморбидности, обусловленной развитием хронической неинфекционной патологии у людей старшего возраста, позволяет избежать нежелательных лекарственных реакций [10].

Более 25 лет в качестве SYSADOA для лечения ОА используются инъекционные формы, содержащие сульфатированные глюкозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща, — хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды и микроэлементы. Эффективность этой группы была показана в нескольких клинических исследованиях [11–13].

Одним из таких препаратов является АМБЕНЕ® БИО. Это современный инъекционный хондропротектор российского производства, который содержит комплекс полипептидов, имеющих молекулярную массу 300–600 Да (цитомедины), мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, ионы натрия, калия, магния, железа, меди, цинка и производится по современной технологии биоэкстракции с использованием нано- и ультрафильтрации [14].

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было проведено пострегистрационное многоцентровое неинтервенционное клиническое исследование «Колибри».

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности терапии лекарственным препаратом АМБЕНЕ® БИО (производитель — ООО «ПРОМОМЕД РУС») у пациентов с ОА крупных и мелких суставов различной локализации при применении двумя курсами в течение 48 нед. с перерывом в 24 нед.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 118 пациентов с установленным на первичном амбулаторном приеме диагнозом «остеоартрит крупных (гонартроз) или мелких суставов» (табл. 1).

Длительность участия пациентов в исследовании составила 330 ± 14 дней. Критериями включения в наблюдательную программу служили:

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании и адекватное сотрудничество в ходе его проведения;
- возраст 18 лет и старше;
- ОА коленных, тазобедренных или мелких суставов кистей I–III рентгенологической стадии по Kellgren — Lawrence;
- боль при движении ≥ 40 мм по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- прием стабильной дозы НПВП в течение не менее 4 нед. до начала исследования;
- желание и способность пациента принять участие в исследовании и выполнять предписания врача, направленные на достижение результата терапии и соблюдение требований исследования.

В исследование не включались пациенты с выраженными структурными изменениями в суставах, с осложненным течением какого-либо хронического заболевания, с хондрокальцинозом, патологией гемостаза, анемией, тромбоцитопенией и лейкопенией.

Пациенты получали АМБЕНЕ® БИО по 1 мл 1 р/сут в течение 20 дней согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Допускалось внутрисуставное введение препарата при гонартрозе по 1–2 мл в целевой сустав с интервалом 3–4 дня курсом 5–6 инъекций. Терапия проводилась двумя курсами, повторный курс осуществлялся через 6 мес. (рис. 1).

Первичным критерием анализа эффективности (первичной конечной точкой) служила степень контроля над болью при движении, оцениваемая испытываемыми по ВАШ через 30 ± 7 дней от начала лечения (через 10 дней после завершения первого курса), по сравнению с исходным значением.

В качестве вторичных критериев анализа эффективности (вторичных конечных точек) были выбраны следующие параметры:

Таблица 1. Медико-демографическая характеристика пациентов (n=118)

Table 1. Medical and demographic characteristics of patients (n=118)

Параметр Parameter	Показатель Indicator
Возраст (M±SD), лет Age (M±SD), years	60,94±9,74
Пол м/ж, n (%) / Gender m/f, n (%)	8 (6,7) / 110 (93,2)
Длительность заболевания (M±SD), мес. Disease course (M±SD), months	38,07±29,03
ИМТ (M±SD), кг/м ² / BMI (M±SD), kg/m ²	30,6±5,03
Гонартроз, n (%) / Gonarthrosis, n (%)	105 (89)
Артроз мелких суставов кистей, n (%) Hand osteoarthritis, n (%)	13 (11)

- 1) динамика индекса WOMAC для крупных суставов и баллов по шкале AUSCAN для мелких суставов через 30 ± 7 (визит 2), 210 ± 7 (визит 3) и 330 ± 14 (визит 4) дней от начала лечения по сравнению с исходными значениями по шкалам;
- 2) динамика боли в покое (по ВАШ) через 30 ± 7 , 210 ± 7 и 330 ± 14 дней от начала лечения по сравнению с исходными значениями;
- 3) динамика боли при движении (по ВАШ) через 210 ± 7 и 330 ± 14 дней от начала лечения по сравнению с исходными значениями;
- 4) общая оценка состояния здоровья врачом по ВАШ на фоне терапии через 30 ± 7 , 210 ± 7 и 330 ± 14 дней от начала лечения;
- 5) общая оценка состояния здоровья пациентом по ВАШ на фоне терапии через 30 ± 7 , 210 ± 7 и 330 ± 14 дней от начала лечения;
- 6) ответ на терапию по критериям OMERACT-OARSI (статусу «хорошего ответа» соответствовало улучшение показателей боли или функции на $\geq 50\%$ и ≥ 20 мм по ВАШ, «удовлетворительного ответа» — улучшение на 20% и 10 мм по ВАШ двух из трех следующих показателей: боль, функция, общая оценка состояния пациентом) через 30 ± 7 , 210 ± 7 и 330 ± 14 дней от начала лечения;
- 7) снижение потребности в сопутствующей терапии НПВП/анальгетиками через 30 ± 7 , 210 ± 7 и 330 ± 14 дней от начала лечения;
- 8) динамика изменений по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) коленных суставов: толщина синовиальной оболочки и наличие синовиальной жидкости в полости сустава через 210 ± 7 дней от начала лечения.

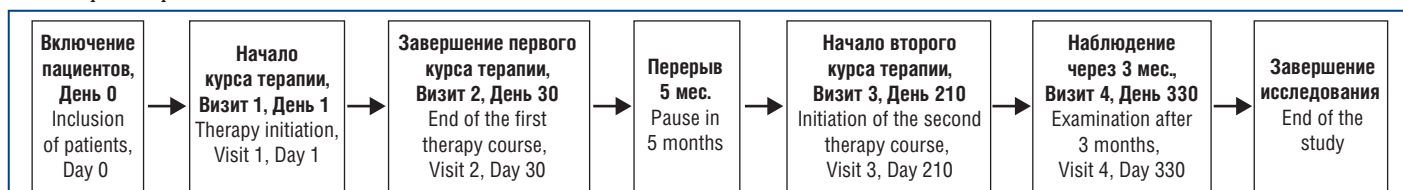


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Diagram presenting the study design

Безопасность оценивалась на каждом визите путем проведения медицинского осмотра и сбора данных о возможных нежелательных явлениях (НЯ).

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

1. *Клинический осмотр.* На каждого больного заполнялась индивидуальная регистрационная карта, включающая антропометрические данные (рост, масса тела, индекс массы тела), данные анамнеза, клинического осмотра, включая применение НПВП. Оценка боли и функциональной активности проводилась с использованием ВАШ, WOMAC (при поражении коленного сустава), AUSCAN (при поражении мелких суставов кистей) на каждом визите. Также на каждом визите оценивались общий эффект от проводимой терапии и суточная потребность в НПВП.
2. *Инструментальные методы.* Рентгенография кистей (при ОА кистей) и/или коленных суставов выполнялась при включении в исследование. Допускалось использование рентгеновских снимков, выполненных в других лечебных учреждениях. УЗИ пораженных суставов выполнялось при включении в исследование и через 210 ± 7 дней.
3. Безопасность терапии оценивалась на основании наличия и тяжести НЯ.

Результаты лечения препаратом АМБЕНЕ® БИО анализировались отдельно в каждой группе пациентов с ОА в зависимости от преимущественной локализации: с поражением коленных суставов и мелких суставов кистей.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ проводился с использованием программы Statistics v.23. Использовались методы описательной статистики с вычислением средних значений переменных, стандартных отклонений, а также с определением статистической значимости различий между средними значениями переменных с помощью метода Вилкоксона для распределения, отличающегося от нормального. При сравнении частот между группами использованы критерий χ^2 , критерий Фишера, критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Следует отметить, что количество пациентов, ответивших на терапию по критериям OMERACT-OARSI, было высоким (около 90%) и не различалось между группами.

Данные статистического анализа полученных результатов подтвердили достижение первичной конечной точки — выраженного снижения болевого синдрома при движении — уже после первого курса терапии. Достигнутые результаты удерживались в течение длительного времени. При этом после проведения второго курса терапии наблюдалась дальнейшая положительная динамика (рис. 2).

Среди пациентов с гонартрозом наблюдалась существенная положительная динамика по всем шкалам индекса WOMAC (боль, скованность, нарушение функции, общий показатель), а также регистрировалось значимое уменьшение боли по 100-мм ВАШ, особенно сразу после завершения 20-дневного курса терапии (табл. 2).

Различия между исходными и конечными значениями этих показателей были статистически значимыми

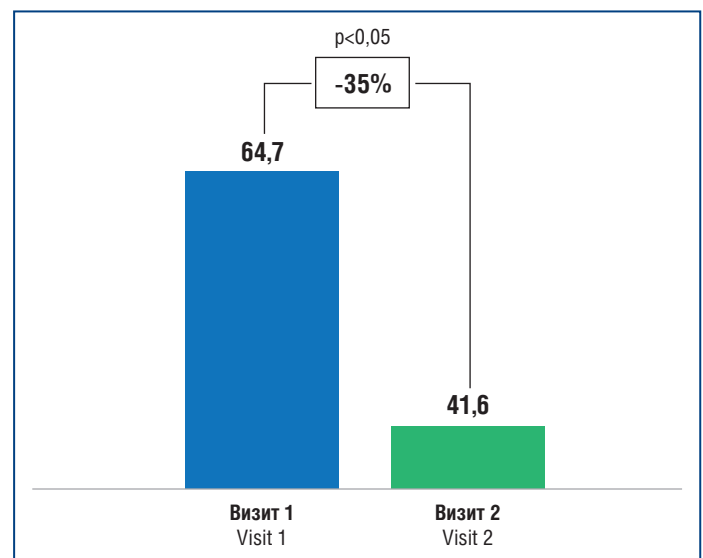


Рис. 2. Динамика выраженности болевого синдрома по ВАШ в движении (мм) (n=118)

Fig. 2. Tendency of the total score concerning the pain syndrome severity during movement according to the VAS (mm) (n=118)

Таблица 2. Динамика индекса WOMAC и выраженности боли у пациентов с ОА коленных суставов (n=105)

Table 2. Tendency of the WOMAC index and pain severity in patients with knee osteoarthritis (n=105)

Показатель Indicator	Визит 1 Visit 1	Визит 2 Visit 2	Визит 3 Visit 3	Визит 4 Visit 4
Боль в покое по ВАШ, мм / Pain at rest according to a 100 mm VAS	37,7±20,4	16,7±13,9*	16,9±17,7*	13,4±17,9*
Боль по WOMAC, баллов / Pain according to the WOMAC index, score	25,6±9,0	16,7±8,2*	23,1±27,0	17,5±13,6*
Скованность по WOMAC, баллов Stiffness according to the WOMAC index, score	9,8±5,5	6,7±3,7*	9,7±11,7	8,6±14,0*
Функция по WOMAC, баллов Physical function according to the WOMAC index, score	86,9±28,9	65,3±24,9	66,0±46,6	50,6±26,6*
Суммарный счет WOMAC, баллов Total score according to the WOMAC index, score	122,2±40,3	85,6±37,2	92,3±79,2	70,7±48,3*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем.

Note. * — $p < 0,05$ according to the baseline.

Таблица 3. Динамика индекса AUSCAN и выраженности боли у пациентов с ОА мелких суставов кистей (n=13)
Table 3. Tendency of the AUSCAN index and pain severity in patients with knee osteoarthritis (n= 13)

Показатель / Indicator	Визит 1 Visit 1	Визит 2 Visit 2	Визит 3 Visit 3	Визит 4 Visit 4
Боль при движении по ВАШ, мм / Pain on movement according to a 100 mm VAS	63,1±13,8	42,3±17,1*	43,3±17,7*	37,7±21,4*
Боль в покое по ВАШ, мм / Pain at rest according to a 100 mm VAS	36,9±18,0	22,0±17,4*	21,4±16,5*	17,7±16,7*
Боль по AUSCAN, баллов / Pain according to the AUSCAN index, score	213,5±100,9	144,7±88,0*	155,0±89,9*	130,4±85,5*
Скованность по AUSCAN, баллов / Stiffness according to the AUSCAN index, score	52,7±31,8	28,6±21,0*	32,1±27,1*	27,2±17,5*
Функция по AUSCAN, баллов / Physical function according to the AUSCAN index, score	412,2±191,7	313,3±187,0**	314,1±178,7**	272,2±194,9**
Суммарный счет AUSCAN, баллов / Total score according to the AUSCAN index, score	429,0±287,0	343,2±279,2*	301,2±276,0*	218,4±360,2*

Примечание. * — $p < 0,0001$; ** — $p = 0,008$ по сравнению с исходным показателем.

Note. * — $p < 0.0001$; ** — $p = 0.008$ according to the baseline.

($p < 0,005$). Важно отметить, что повторный курс инъекционной терапии, проведенный через 24 нед., оказал дополнительный положительный эффект, выразившийся в улучшении функции в целевом суставе и уменьшении боли в среднем на 24%.

По данным УЗИ после двух курсов терапии АМБЕНЕ® БИО наблюдалась тенденция к уменьшению толщины синовиальной оболочки ($p = 0,42$), при этом более чем у половины пациентов с ОА коленного сустава уменьшился или полностью исчез выпот в полости сустава, что свидетельствует о значительном снижении активности воспалительного процесса.

Больные с гонартрозом дали высокую оценку результативности проводимой терапии согласно критериям ответа OMERACT-OARSI. Так, уже после завершения первого курса терапии хороший эффект наблюдался в 65% случаев, а удовлетворительный — в 22% случаев. 103 пациента были полностью удовлетворены результатами терапии в течение длительного периода (48 нед.), более чем у 82% пациентов эффект от терапии сохранялся в течение года.

Потребность в постоянном приеме НПВП по сравнению с началом лечения снизилась с 73,4% до 45,8% больных ($p = 0,003$).

Таким образом, терапия АМБЕНЕ® БИО позволяет не только эффективно купировать болевой синдром у больных с ОА, но и повысить безопасность проводимого лечения за счет снижения риска развития НЯ на фоне приема НПВП.

Немногочисленную группу составили пациенты с поражением мелких суставов кистей рук. Интересно отметить, что пациенты этой группы (средний возраст $56,6 \pm 9,07$ года) оказались моложе пациентов с ОА коленных суставов (средний возраст $61,8 \pm 10,8$ года) примерно на 5 лет, однако длительность заболевания была такой же ($44,0 \pm 6,92$ и $42,3 \pm 26,2$ мес. соответственно).

Результаты оценки боли, скованности и функции мелких суставов свидетельствовали о том, что терапия препаратом АМБЕНЕ® БИО оказала существенный положительный эффект (табл. 3).

Выраженное, увеличившееся почти в 2 раза снижение скованности наблюдалось уже после первого курса терапии препаратом АМБЕНЕ® БИО, а лечебный эффект сохранялся в течение 6 мес. (рис. 3).

Также значимо уменьшилась интенсивность боли после первого и второго курсов терапии по сравнению с исход-

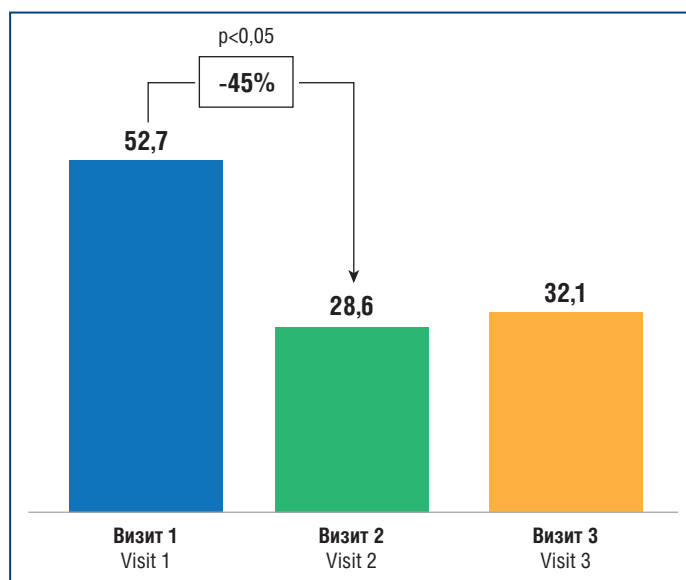


Рис. 3. Динамика скованности суставов по AUSCAN, баллы (n=13)

Fig. 3. Tendency of the total score concerning joint stiffness evaluation according to the AUSCAN index, score (n=13)

ной. Одновременно исследователями регистрировалось постепенное улучшение функции кисти.

Оценка ответа на терапию по критериям OMERACT-OARSI показала, что Визиту 3 хороший эффект от проводимой терапии наблюдался у 75% больных, к Визиту 4 — у 83,3%, и только у 1 пациента стабильно на протяжении исследования не отмечалось положительной динамики согласно опроснику.

На момент Визита 1 пациенты с ОА мелких суставов кистей рук в 100% случаев нуждались в постоянном приеме НПВП, а изучаемая схема терапии позволила Визиту 4 снизить данный показатель более чем в 2 раза (до 58,4%) ($p = 0,01$).

Исследование продемонстрировало высокий профиль безопасности и хорошую переносимость проводимой терапии. Не было зафиксировано случаев серьезных НЯ, потребовавших прервать курс лечения. В течение всего исследования не наблюдалось негативного влияния терапии препаратом АМБЕНЕ® БИО на показатели клинического и биохимического анализа крови.

Таким образом, проведенное исследование показало достижение всех выбранных конечных точек вне зависимости от локализации ОА, что говорит о высокой эффективности терапии препаратом АМБЕНЕ® БИО.

Применение современного отечественного инъекционно-го хондропротектора АМБЕНЕ® БИО в комплексной терапии ОА обеспечивает существенное улучшение состояния больных и способствует эффективному снижению боли за счет специально подобранного состава биологически активных веществ и широкого спектра фармакологических эффектов. Помимо хондроитина сульфата в его состав входят 15 аминокислот, пептиды, микро- и макроэлементы. Благодаря комплексному составу АМБЕНЕ® БИО хрящевая ткань получает дополнительный субстрат для синтеза новых структурных единиц, что критически важно для увеличения эффективности терапии. АМБЕНЕ® БИО оказывает патогенетическое действие на пораженные суставы и не только облегчает боль и восстанавливает нарушенное функционирование, но и способствует снятию воспаления, прекращению деградаци хряща и восстановлению хрящевой ткани.

Одним из преимуществ АМБЕНЕ® БИО является современная технология производства — биоэкстракция, которая позволяет получать препарат с определенным количеством действующего вещества (100 мг в 1 мл), полностью очищенный от примесей, с определенным размером пептидов и точным рН. Именно благодаря этой технологии АМБЕНЕ® БИО обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. Удобный короткий курс лечения препаратом позволяет обеспечить высокую приверженность терапии и сохранить результат в течение не менее 6 мес.

Выводы

1. Терапия препаратом АМБЕНЕ® БИО ОА мелких и крупных суставов позволяет добиться статистически значимого уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения функционального состояния сустава у большинства пациентов независимо от пола, возраста и сопутствующих заболеваний.
2. Применение АМБЕНЕ® БИО позволяет снизить потребность в НПВП и сократить кратность их приема, что особенно важно для коморбидных пациентов.
3. Высокая эффективность предлагаемой схемы терапии наблюдается при ОА как крупных, так и мелких суставов.
4. Анальгетический и хондропротективный эффекты препарата АМБЕНЕ® БИО наблюдаются уже после первого курса терапии, усиливаются после второго курса и сохраняются до 6 мес.
5. По данным УЗИ отмечается уменьшение выпота в полости коленных суставов и снижение толщины синовиальной оболочки через 12 мес., что свидетельствует о наличии противовоспалительного действия исследуемого препарата.
6. Терапия препаратом АМБЕНЕ® БИО характеризуется высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.
7. Полученные результаты подтверждают целесообразность выбранной схемы терапии и повторных курсов каждые полгода для поддержания достигнутого эффекта и замедления прогрессирования ОА.

Литература

1. Алексеева Л.И. Современное лечение остеоартроза. Фарматека. 2012;1:22–27.
2. Балабанова Р.М., Эрдез Ф. Ш. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–124. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
3. Buckwalter J.A., Martin J.A. Osteoarthritis. Adv Drug Deliv Rev. 2006;58(2):150–167. DOI: 10.1016/j.addr.2006.01.006.
4. Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q. et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(10):580–592. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.136.
5. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). Osteoarthritis Cartilage. 2013;21:16–21. DOI: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
6. Bruyere O., Cooper C., Pellitier J.P. et al. An algorithm recommendations for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2014;44(3):253–263. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
7. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(4):465–474. DOI: 10.1002/acr.21596.
8. Клинические рекомендации. Гонартроз. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1 (дата обращения: 10.02.2022).
9. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
10. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеоартроза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):641–653. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-641-653.
11. Гроппа Л., Мынзату И., Карасева М. и др. Эффективность Алфлутона у больных с деформирующим артрозом. Клиническая ревматология. 1995;3:20–22.
12. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):532–538. DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1545.
13. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2):174–177. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
14. Отчет по сравнительному исследованию фармакологической активности и местно-раздражающего действия препарата АМБЕНЕ® Био и зарегистрированного в РФ референтного препарата Алфлутоп. СПб., 2016.

References

1. Alekseeva L.I. Modern treatment of osteoarthritis. Pharmateka. 2012;1:22–27 (in Russ.).
2. Balabanova R.M., Erdes Sh.F. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):120–124 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
3. Buckwalter J.A., Martin J.A. Osteoarthritis. Adv Drug Deliv Rev. 2006;58(2):150–167. DOI: 10.1016/j.addr.2006.01.006.
4. Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q. et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(10):580–592. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.136.

5. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:16–21. DOI: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
6. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendations for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
7. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–474. DOI: 10.1002/acr.21596.
8. Clinical guidelines. Gonarthrosis. 2021. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1 (access date: 10.02.2022) (in Russ.).
9. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
10. Denisov L.N., Tsvetkova E.S., Golubev G.Sh. et al. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable in Russian clinical practice: A joint opinion of leading Russian specialists and ESCEO experts. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):641–653 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-641-653.
11. Groppa L., Mynzatu I., Karaseva M. et al. The effectiveness of Alflutop in patients with deforming arthrosis. *Klinicheskaya revmatologiya*. 1995;(3):20–22 (in Russ.).
12. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A. et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 1. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):532–538 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2013-1545.
13. Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A. et al. Multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Communication 2. Evaluation of the symptom-modifying effect of the drug. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174–177 (in Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2014-174-177.
14. Report on a comparative study of the pharmacological activity and local irritant effect of AMBENE®Bio and the reference drug Alflutop registered in the Russian Federation. SPb., 2016.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Феклистов Алексей Юрьевич — младший научный сотрудник лаборатории остеопороза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ORCID iD 0000-0002-7661-3124.

Алексева Ольга Геннадьевна — к.м.н., научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ORCID iD 0000-0003-3067-9175.

Воробьева Любовь Дмитриевна — к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории псориатического артрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ORCID iD 0000-0002-8626-8419.

Сухинина Анастасия Валерьевна — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ORCID iD 0000-0003-1505-7563.

Андрианова Ирина Александровна — к.м.н., научный сотрудник лаборатории аксиального спондилоартрита ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ORCID iD 0000-0003-0291-524X.

Меньшикова Ирина Вадимовна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОВ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России; 119048, Россия, г. Москва, ул. Трубечкая, д. 8; ORCID iD 0000-0003-3181-5272.

Сороцкая Валентина Николаевна — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ТулГУ; 300012, Россия, г. Тула, пр. Ленина, д. 92; ORCID iD 0000-0003-3684-7310.

Зоткин Евгений Германович — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ORCID iD 0000-0002-4579-2836.

Контактная информация: Зоткин Евгений Германович, e-mail: ezotkin@mail.ru.

Источник финансирования: исследование проведено при поддержке ООО «ПРОМОМЕД ДМ».

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.02.2022.

Поступила после рецензирования 21.03.2022.

Принята в печать 13.04.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexey Yu. Feklistov — Junior Researcher of the Laboratory of Osteoporosis, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7661-3124.

Olga G. Alekseeva — C. Sc. (Med.), Researcher of the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3067-9175.

Lyubov D. Vorobyova — C. Sc. (Med.), Junior Researcher of the Laboratory of Psoriatic Arthritis, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8626-8419.

Anastasia V. Sukhinina — radiologist of the Department of Radiation Diagnostics, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1505-7563.

Irina A. Andrianova — C. Sc. (Med.), Researcher of the Laboratory of Axial Spondyloarthritis, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0291-524X.

Irina V. Menshikova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

Valentina N. Sorotskaya — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Internal Diseases, Tula State University; 92, Lenin Ave, Tula, 300012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3684-7310.

Evgeniy G. Zotkin — Dr. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoye road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4579-2836.

Contact information: Evgeniy G. Zotkin, e-mail: ezotkin@mail.ru.

Funding Sources: the study was supported by PROMOMED DM LLC.

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

There is no conflict of interests.

Received 12.02.2022.

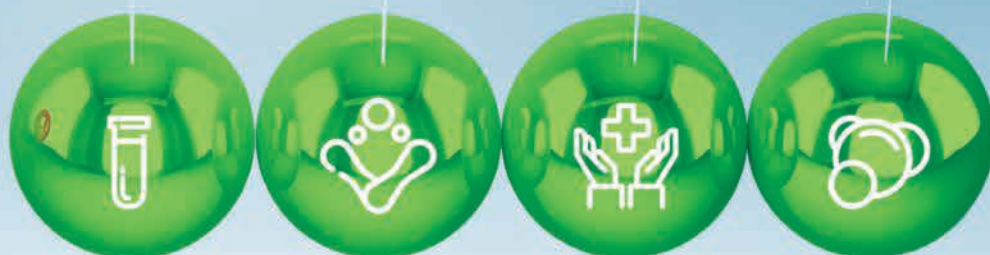
Revised 21.03.2022.

Accepted 13.04.2022.

РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

АМБЕНЕ®БИО

БЫСТРЫЙ ЗАПУСК ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ



КОРОТКИЙ КУРС 10 ИНЪЕКЦИЙ¹

ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ 6 МЕСЯЦЕВ БЕЗ БОЛИ²



ПРЕДСКАЗУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ
РАСТВОР С ТОЧНЫМ КОЛИЧЕСТВОМ
ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА (100 МГ В 1 МЛ)¹



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ЗА СЧЕТ ПОЛНОСТЬЮ ОЧИЩЕННОГО
ОТ ПРИМЕСЕЙ СОСТАВА²



**СИНЕРГИЯ ЧЕТЫРЕХ КОМПОНЕНТОВ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ –**
УМЕНЬШЕНИЕ БОЛИ, УЛУЧШЕНИЕ
ФУНКЦИЙ СУСТАВОВ, ЗАМЕДЛЕНИЕ
РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРИТА²



ЛУЧШЕ ДОСТУП К ПОРАЖЕННОЙ ТКАНИ
ПЕПТИДЫ НЕБОЛЬШОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО
ВЕСА (300-600 ДА)²

Препарат АМБЕНЕ®БИО, ЛП-004183, дата регистрационного удостоверения 19.08.2020.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ®БИО. Для способа применения: по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций по 1 инъекции через день в течение 20 дней.
2. Данилов А.Б., Лиля А.М., Феклистов А.Ю. Два взгляда на проблему остеоартрита и остеохондроза: сравнение подходов к терапии (пострелиз). РМЖ. 2021;7:74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13, стр. 1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28 www.promo-med.ru

Реклама

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-133-139

Особенности течения гипермобильного синдрома в постковидном периоде и ведение пациентов

И.А. Викторова¹, Д.С. Иванова¹, М.В. Моисеева¹, Р.Ш. Кочимов², А.М. Адырбаев^{1,3}¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия²БУЗОО «Городская поликлиника № 4», Омск, Россия³БУЗОО «КМХЦ» МЗОО, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести сравнительный анализ клинических проявлений и особенностей течения гипермобильного синдрома у пациентов, перенесших COVID-19, и у пациентов, не болевших COVID-19, а также потребностей в медикаментозных вмешательствах.

Материал и методы: в течение 2 мес. наблюдались 2 группы пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с гипермобильным синдромом: 1-я — перенесшие COVID-19 (n=37), 2-я — не болевшие COVID-19 (n=21). Критерием включения было отсутствие травм, а также воспалительных и острофазовых изменений в показателях крови, зафиксированных в амбулаторной карте. Оценивались все жалобы по органам и системам с выделением наиболее часто встречающихся, клинические проявления в постковидном периоде, интенсивность суставно-мышечного болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, уровни ситуативной и личностной тревожности — по тесту Спилбергера — Ханина, наличие депрессии — по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), качество жизни — по опроснику SF-36 v.2tm (версия на русском языке).

Результаты исследования: болевые ощущения (обозначенные как «сильная боль» и «очень сильная боль») в 1-й группе пациентов отмечались значительно чаще, чем во 2-й группе. Впервые появившиеся жалобы, характерные для вегетативной дистонии перманентного (сердцебиения, перебои в работе сердца, спонтанная одышка) и пароксизмального (панические атаки) характера значительно чаще встречались в 1-й группе. Выявлены ассоциации с более высоким уровнем тревожности и снижением качества жизни также в 1-й группе. Для купирования суставно-мышечных болей назначались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в стандартной терапевтической дозе на 7–10 дней. Неполное купирование боли, а также 2- и 3-кратные рецидивы суставно-мышечных болей отмечались у пациентов 1-й группы. Необходимость назначения противотревожного препарата тофизопам 50 мг 3 р/сут была обусловлена высоким и умеренным уровнем тревожности и наличием перманентных и пароксизмальных вегетативных проявлений в 1-й группе. Сохранением астенического синдрома было обусловлено назначение препарата, регулирующего метаболические процессы в ЦНС, — сульбутиамина по 200 мг утром и в обед на 4 нед. Через 1 мес. лечения тофизопамом и сульбутиамином наблюдалось достоверное снижение уровня тревожности, снижение интенсивности или купирование суставно-мышечной боли, улучшение качества жизни.

Заключение: назначение в дополнение к стандартной обезболивающей терапии НПВП адъювантной терапии в виде анксиолитика (тофизопам) и препарата, регулирующего метаболические процессы в ЦНС (сульбутиамин), пациентам, перенесшим COVID-19, с выраженной суставно-мышечной болью, вегетативными и тревожными расстройствами, приводит к значимому уменьшению или купированию суставно-мышечных болевых синдромов и улучшению качества жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипермобильность суставов, COVID-19, болевой суставной синдром, постковидный период.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Викторова И.А., Иванова Д.С., Моисеева М.В. и др. Особенности течения гипермобильного синдрома в постковидном периоде и ведение пациентов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):133–139. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-133-139.

Course patterns and patient management with joint hypermobility syndrome in the post-COVID-19 period

I.A. Viktorova¹, D.S. Ivanova¹, M.V. Moiseeva¹, R.Sh. Kochimov², A.M. Adyrbayev^{1,3}¹Omsk State Medical University, Russian Federation²City Outpatient Clinic No. 4, Omsk, Russian Federation³Clinical Medical and Surgical Center, Omsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to conduct a comparative analysis of the clinical manifestations and course patterns and needs for medical interventions in two groups of patients with joint hypermobility syndrome (JHS) (after COVID-19 and without it).

Patients and Methods: two groups of patients with JHS were observed for 2 months: those who had COVID-19 (n=37) and those without COVID-19 (n=21) aged 18 to 55 years. The inclusion criterion was the absence of injuries, as well as inflammatory and acute-phase changes in blood values recorded in the ambulatory medical record. All complaints were assessed by organs and systems with the identification of the most common ones: clinical manifestations in the post-COVID period, the intensity of the musculoskeletal pain syndrome according to the visual analog scale (VAS), the levels of situational and personal anxiety degree (according to the Spielberger-Hanin test), the exclusion of depression according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), life quality (according to the Russian version of the SF-36 v.2tm questionnaire).

Results: the severity of pain in the first group of patients in the categories of "moderate and high pain" was significantly more common versus the group 2 without COVID-19. For the first time, complaints concerning vegetative-vascular dystonia of permanent (heartbeat, tachycardia, spontaneous dyspnea) and paroxysmal (panic attacks) origins were significantly more common in the group of patients who experienced COVID-19. Associations with a higher level of anxiety and a decrease in the life quality were revealed in the group 1 who experienced COVID-19. To relieve musculoskeletal pain, a group of NSAIDs was commonly prescribed in a standard therapeutic dose for 7–10 days. Incomplete pain

relief, as well as two- and threefold relapses of musculoskeletal pain were noted in the group 1. The need for prescription of tofisopam anxiolytic 0.05 mg 3 times a day was due to the high and moderate levels of anxiety and permanent and paroxysmal vegetative manifestations in the group experienced COVID-19. The preservation of asthenic syndrome caused the need to prescribe a drug that regulates metabolic processes in the central nervous system: sulbutiamine 200 mg in the morning and at lunch for 4 weeks. After 1 month of treatment with tofisopam and sulbutiamine, there was a significant decrease in the anxiety level, a decrease in the intensity and relief of musculoskeletal pain, as well as an improvement in the life quality.

Conclusion: the administration of adjuvant therapy in the form of an anxiolytic (tofisopam) and a drug regulating metabolic processes in the central nervous system (sulbutiamine) to the standard analgesic therapy with NSAIDs in patients who have experienced COVID-19 with severe musculoskeletal pain, vegetative and anxiety disorders leads to a significant reduction or relief of musculoskeletal pain syndromes and an improvement in the life quality.

KEYWORDS: joint hypermobility syndrome, COVID-19, joint pain syndrome, post-COVID-19 period.

FOR CITATION: Viktorova I.A., Ivanova D.S., Moiseeva M.V. et al. Course patterns and patient management with joint hypermobility syndrome in the post-COVID-19 period. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(3):133–139 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-133-139.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — инфекционное заболевание, вызываемое SARS-CoV-2, которое влияет на течение (патоморфоз) неинфекционных заболеваний [1]. Во время пандемии COVID-19 были ограничены возможности предоставления медицинской помощи пациентам со многими хроническими неинфекционными заболеваниями. Пациенты с редкими заболеваниями соединительной ткани (синдром Элерса — Данло, синдром Марфана), а также с чаще встречающимся синдромом гипермобильности суставов наиболее чувствительны к неблагоприятным внешним воздействиям, что необходимо учитывать при планировании мероприятий в сфере здравоохранения в случае возможных чрезвычайных ситуаций [2].

Одним из основных механизмов повреждения органов и тканей при COVID-19 принято считать «цитокиновый шторм». Провоспалительные цитокины оказывают повреждающее действие, прежде всего, на сосуды, вызывая эндотелиальную дисфункцию, с максимальным повреждением в той части организма, где соединительная ткань дефектна (в так называемом *locus minoris*). При наследственных нарушениях соединительной ткани (синдроме Элерса — Данло, синдроме Марфана, гипермобильном синдроме) особая «ранимость» соединительной ткани проявляется множественными болевыми синдромами, сердечно-сосудистыми, дыхательными, суставными, гастроэнтерологическими, вегетативными расстройствами и психосоматическими проблемами [3]. Можно предположить, что у этих категорий пациентов последствия перенесенного COVID-19 будут более значимыми, чем в общей популяции [4, 5].

Цель исследования: сравнительный анализ клинических проявлений и особенностей течения гипермобильного синдрома у пациентов, перенесших COVID-19, и пациентов, не болевших COVID-19, и потребностей в медикаментозных вмешательствах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В поликлинику БУЗОО «ГКБ №1 им. Кабанова А.Н.» в течение 2021 г. обратилось 256 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с болевыми суставно-мышечными проявлениями. Из них были отобраны пациенты (n=102), у которых при проведении лабораторно-инструментальных исследований на предыдущем этапе не было выявлено признаков ревматических заболеваний, сопровождающихся суставным синдромом, и повышения острофазовых показателей крови (СОЭ, уровень С-реактивного белка). Отобраным пациентам были проведены тесты на гипермобильность суставов [6].

Критерии включения: 1) гипермобильность суставов от 4 до 9 баллов по критериям Бейтона [6]; 2) суставно-мышечный болевой синдром, включая артралгии и дорсалгии, без указания на их травматический генез; 3) отсутствие воспалительных и острофазовых изменений в показателях крови, зафиксированных в амбулаторной карте; 4) возраст пациентов от 18 до 55 лет включительно; 5) подписание добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: 1) ревматические заболевания, сопровождающиеся суставным синдромом; 2) травмы; 3) отказ пациента от участия в исследовании.

Было выявлено 58 человек с гипермобильностью суставов, что составило 21,5% от всех пациентов с суставными и мышечными болями. Среди них у 4 пациентов был диагностирован синдром Элерса — Данло (согласно Вильфраншским критериям), у 1 пациента — синдром Марфана (согласно Гентским критериям пересмотра 1996 г.).

Из 58 включенных в исследование пациентов 37 человек в течение 6 мес. после выявления гипермобильности суставов перенесли COVID-19, подтвержденный методом ПЦР. Было сформировано 2 группы пациентов с гипермобильным синдромом: 1-я — перенесшие COVID-19 (n=37), 2-я — без указаний в анамнезе на заболевание COVID-19 (n=21). Три человека с синдромом Элерса — Данло и 1 пациент с синдромом Марфана включены в 1-ю группу, 1 пациент с синдромом Элерса — Данло — во 2-ю группу.

Исследовались особенности течения суставного синдрома, другие клинические проявления, важность которых отмечали сами пациенты. Каждой группе были предложены оптимальные методы немедикаментозной и медикаментозной коррекции. Немедикаментозные методы включали: рациональную психотерапию; обучение корректной модели движений; упражнениям, выполняемым в домашних условиях для укрепления мышц, окружающих проблемные суставы и отделы позвоночника; тренировки равновесия и применение эластичных ортезов с целью улучшения проприоцепции. Обучение пациента проводилось по следующим правилам: 1) выбор удобного режима занятий с учетом занятости пациента, наличия командировок, дежурств (использовались упражнения, не требующие спортивных снарядов); 2) отсутствие боли при выполнении упражнений; 3) хорошее самочувствие на протяжении занятия.

Интенсивность мышечно-суставной боли измерялась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), представленной в виде отрезка с 10 делениями по 1 см. Слабая боль соответствовала отрезку до 3 см, боль средней интенсивности — от 3 до 6 см, сильная боль — от 7 до 9 см, очень силь-

ная боль — 10 см. Всем пациентам, перенесшим COVID-19, при интенсивном болевом синдроме назначались НПВП в стандартной терапевтической дозе перорально в течение 7–10 дней (по 2–3 курса), а также местно в виде геля на область суставов. В группе пациентов, не болевших COVID-19, НПВП были назначены только при выраженном болевом синдроме 4 пациентам (1 курс).

Экспериментально-психологическое обследование проводилось для выявления ассоциированной с синдромом гипермобильности суставов тревожности и исключения депрессии с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Определение уровня ситуативной и личностной тревожности проводилось по тесту Спилбергера — Ханина. При интерпретации показателей использовались следующие оценки: до 30 баллов — низкая тревожность, от 31 до 44 баллов — умеренная тревожность, 45 и более баллов — высокая тревожность.

Изучение качества жизни проводилось с использованием русской версии опросника SF-36 v.2tm, валидированной Межнародным центром исследования качества жизни г. Санкт-Петербурга. Каждая характеристика качества жизни оценивалась в диапазоне от 0 до 100 баллов.

Важной составляющей частью лечения было применение тофизопама и сульбутиамина у большей части пациентов, перенесших COVID-19.

Эффективность лечения оценивалась через 10 дней, 1 мес. и 2 мес.

В процессе статистической обработки данных использованы методы описательной статистики, графического анализа. Так как большая часть результатов имела распределение, отличное от нормального, то расчеты проводились с использованием непараметрических методов, а полученные данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Q1, Q3). Для сравнения двух независимых групп использован критерий Вальда — Вольфовица (Z), для сравнения двух связанных групп — критерий Вилкоксона (z), для сравнения средних более чем в двух зависимых группах — критерий Фридмана. Результаты сравнения считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Артралгии и дорсалгии отмечали все пациенты из 1-й и 2-й групп, однако выраженность болей по ВАШ была значимо выше в 1-й группе (табл. 1). Преимущественную локализацию болей в шейном, грудном отделах позвоночника, коленных, голеностопных, лучезапястных, плечевых суставах можно объяснить тем, что указанные суставы и отделы позвоночника испытывают наибольшую нагрузку при повседневной работе. Пациенты 1-й группы описывали эти боли как прокалывающие, гугчие, как ощущение иголок под кожей, удар током, прострел. Подобные описания характерны для нейропатических болей, однако заболеваний, при которых возможно появление таких болей (сахарный диабет, алкоголизм и др.), у пациентов не было. Учитывая данные литературы об особенностях течения COVID-19, можно предположить, что системная эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся образованием микротромбов, приводит к нарушению трофики нервных стволов и вызывает соответствующие клинические проявления.

При сборе анамнеза у пациентов 1-й группы особое внимание уделялось препаратам, которые они принимали в период болезни и которые могли способствовать возникновению

вышеуказанных симптомов. Так, было выявлено, что 4 (10,8%) пациента получали гидроксихлорохин, 9 (24,3%) — глюкокортикостероиды (ГКС) как минимум 3 нед. (максимально — 2 мес.). Один из пациентов сообщил о длительном приеме ГКС, так как после легкой формы COVID-19 у него развилась ревматическая полимиалгия, в связи с чем ГКС были назначены в дозе 15–20 мг на 1 год. Боль в суставах появилась после отмены ГКС у 2 пациентов более чем через 3 мес., у 7 пациентов — более чем через 6 мес.

Можно предположить, что антипролиферативный эффект ГКС проявился через несколько месяцев после их применения. У пациента, до выявления гипермобильности суставов принимавшего ГКС в течение 1 года по поводу ревматической полимиалгии, появились боли в тазобедренных суставах. На рентгенограммах обнаружена III стадия коксартроза, хондромалиция передневерхнего отдела вертлужной впадины и нагрузочной зоны головки бедренной кости 3–4-й степени, рекомендовано эндопротезирование.

Оценивая разные попытки патогенетического воздействия на SARS-CoV-2 (от гидроксихлорохина, в конечном итоге не показавшего эффективности, но и не наносившего существенного вреда суставам, до ГКС, нашедших широкое применение при лечении COVID-19 для подавления чрезмерного иммунного ответа организма), следует подчеркнуть, что ГКС являются значимым повреждающим фактором. Известно, что ГКС в дозировке выше 10 мг снижают выработку синовиальной жидкости, что способствует механическому разрушению сустава и формированию последующих выраженных заболеваний, требующих эндопротезирования суставов [7–10].

Значительной проблемой для таких пациентов стала ситуация в период пандемии COVID-19, когда учреждения здравоохранения в первую очередь оказывали помощь инфекционным больным. При этом очень большая доля пациентов с хроническими суставными болями не получала необходимой помощи [5, 11, 12].

В процессе исследования было выявлено, что интенсивность мышечно-суставной боли была выше, а спонтанная и связанная с физической нагрузкой одышка, сердцебиения и перебои в работе сердца, другие вегетативные расстройства перманентного типа, панические атаки выявлялись в 1-й группе значимо чаще, чем во 2-й (табл. 1). В связи с одышкой все пациенты, перенесшие COVID-19, обследовались в поликлинических условиях с проведением спирографии (показатели в пределах нормальных значений у 18 пациентов, незначительные обструктивные или рестриктивные нарушения — у 29), пульсоксиметрии (показатели в пределах 95–98%), теста с 6-минутной ходьбой (показатели соответствовали норме). Для оценки выраженности фиброзных изменений 6 пациентам была проведена повторная МСКТ легких. Выявлено субплевральное усиление периферического легочного интерстиция, что было расценено (при нормальных показателях спирографии, теста с 6-минутной ходьбой и пульсоксиметрии) как остаточные изменения поражения легких после COVID-19. Эти данные свидетельствуют об отсутствии явных органических изменений в легких, которые могли бы быть причиной спонтанной одышки ($n=5$) и одышки при физической нагрузке ($n=29$), беспокоившей лиц, перенесших COVID-19.

Динамика показателей качества жизни (SF-36) и боли по ВАШ представлена на рисунках 1 и 2. Если в 1-й группе основным методом лечения был медикаментозный — НПВП на 7–10 дней, то во 2-й группе, у подавляющего большин-

Таблица 1. Клинические проявления у пациентов групп исследования**Table 1.** Clinical manifestations in two follow-up groups

Клинические проявления Clinical manifestations	Группа перенесших COVID-19 / Group of patients experienced COVID-19 n (%)	Группа не имеющих в ана- мнезе COVID-19 / Group of patients without COVID-19 n (%)	Критерий Вальда — Вольфовица (Z) Wald Wolfowitz test (Z)	p
Дорсалгии / Dorsalgia	37 (100)	21 (100)	0,000	1,000
Артралгии / Arthralgias	37 (100)	21 (100)	0,000	1,000
Выраженность боли по ВАШ: Pain severity according to the VAS:				
слабая / mild	0	6 (28,6)	5,254	0,000
средней интенсивности / moderate intensity	12 (32,4)	11 (52,4)	2,640	0,008
сильная / severe	19 (51,4)	3 (14,3)	3,243	0,001
очень сильная / high	6 (16,2)	1 (4,8)	4,392	0,000
Панические атаки / Panic attacks	6 (16,2)	1 (4,8)	6,690	0,000
Тревожность: / Anxiety:				
низкая / low	4 (10,8)	9 (42,9)	3,818	0,000
умеренная / moderate	17 (46)	6 (28,6)	3,475	0,001
высокая / severe	16 (43,2)	6 (28,6)	3,576	0,000
Одышка спонтанная / Spontaneous dyspnea	15 (40,5)	1 (4,8)	4,966	0,000
Одышка при физической нагрузке Exertional dyspnea	29 (78,4)	4 (19,1)	4,392	0,000
Сердцебиения и перебои в работе сердца Heartbeats and tachycardia	23 (62,2)	7 (33,3)	3,243	0,001
Головная боль, головокружение Headache, dizziness	12 (32,4)	4 (19,1)	4,308	0,000
Снижение работоспособности, выносливости при физических нагрузках Performance and endurance decrement during physical exertion	37 (100)	5 (23,8)	6,523	0,000
Слабость, вялость, утомляемость Faintness, fatigue, tiredness	37 (100,0)	8 (38,1)	6,112	0,000
Нарушения сна / Sleep disorders	30 (81,1)	11 (52,4)	4,679	0,000
Снижение аппетита / Poor appetite	11 (29,7)	3 (14,3)	4,921	0,000

ства пациентов которой интенсивность мышечно-суставной боли изначально была слабой и умеренной, проводились немедикаментозные мероприятия — коррекция модели движения и укрепление мышц, окружающих проблемные суставы. Только 3 пациентам с сильной болью и 1 пациенту с очень сильной болью во 2-й группе были назначены НПВП на 7 дней, повторных курсов не потребовалось.

В течение 10 дней после назначения НПВП в 1-й группе у 29 человек боль уменьшилась, но не купировалась и через 1 нед. рецидивировала до первоначального уровня, что потребовало повторно применить НПВП. Через 2 нед. еще 1 курс медикаментозной терапии потребовался 15 пациентам для уменьшения и купирования болевых ощущений.

У пациентов 1-й группы НПВП оказывали достаточно быстрое, но кратковременное действие, что проявлялось недостаточным купированием и последующим рецидивированием мышечно-суставной боли при отмене препарата и даже ее усилением при сохраняющейся некорректной модели движения.

Исходные показатели интенсивности боли и качества жизни приведены в таблице 2. В 1-й группе получены изменения по 6 показателям опросника SF-36, а во

2-й группе — только по 4 показателям. Так, в 1-й группе пациентов достоверно выше показатель, характеризующий интенсивность боли, в то же время значимо ниже показатели ролевого физического функционирования, социального функционирования, общего состояния здоровья и психического здоровья.

При исследовании по HADS получены достоверные различия в уровне тревожности в двух группах: 13 (11; 14) против 9 (6; 10), $p < 0,05$ (рис. 3), а также исключена маскированная депрессия. При сравнении уровня ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилбергера — Ханина были выявлены статистически значимые межгрупповые отличия. Так, уровень ситуативной тревожности в 1-й группе пациентов составил 49 (39; 51), а во 2-й — 40 (35; 44) баллов ($p = 0,001$). Личностная тревожность в 1-й группе соответствовала 57 (52; 62), во 2-й группе — 44 (38; 55) баллам ($p = 0,05$). Эти данные подчеркивают значение развития устойчивых болевых синдромов на фоне тревожных расстройств. Кроме того, для большинства пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих болевой суставной синдром и дорсалгию, характерны перманентные или пароксизмальные вегетативные расстройства. Примечатель-

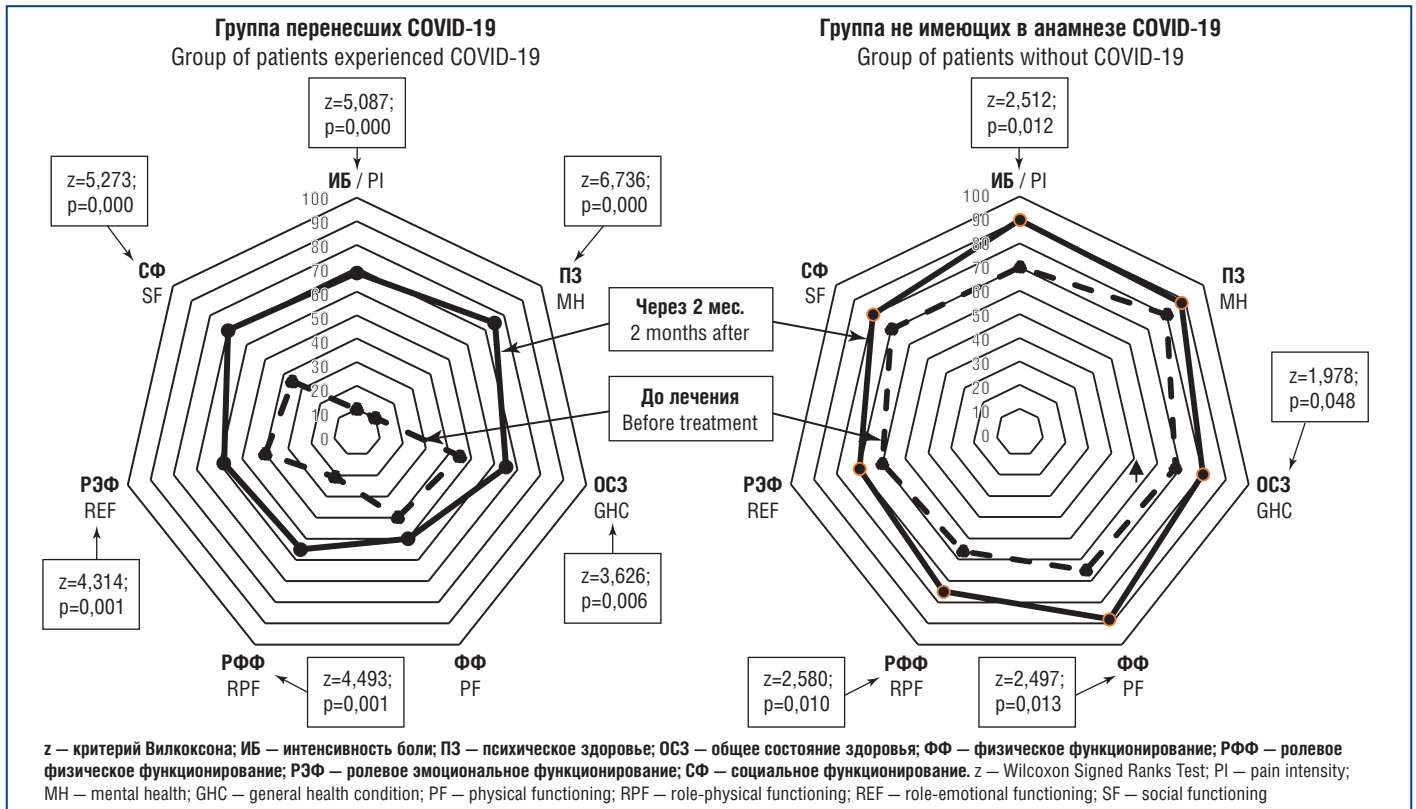


Рис. 1. Значения показателей качества жизни (SF-36) изначально и на фоне лечения через 2 мес.

Fig. 1. Tendency of life quality level at the baseline and 2 months after

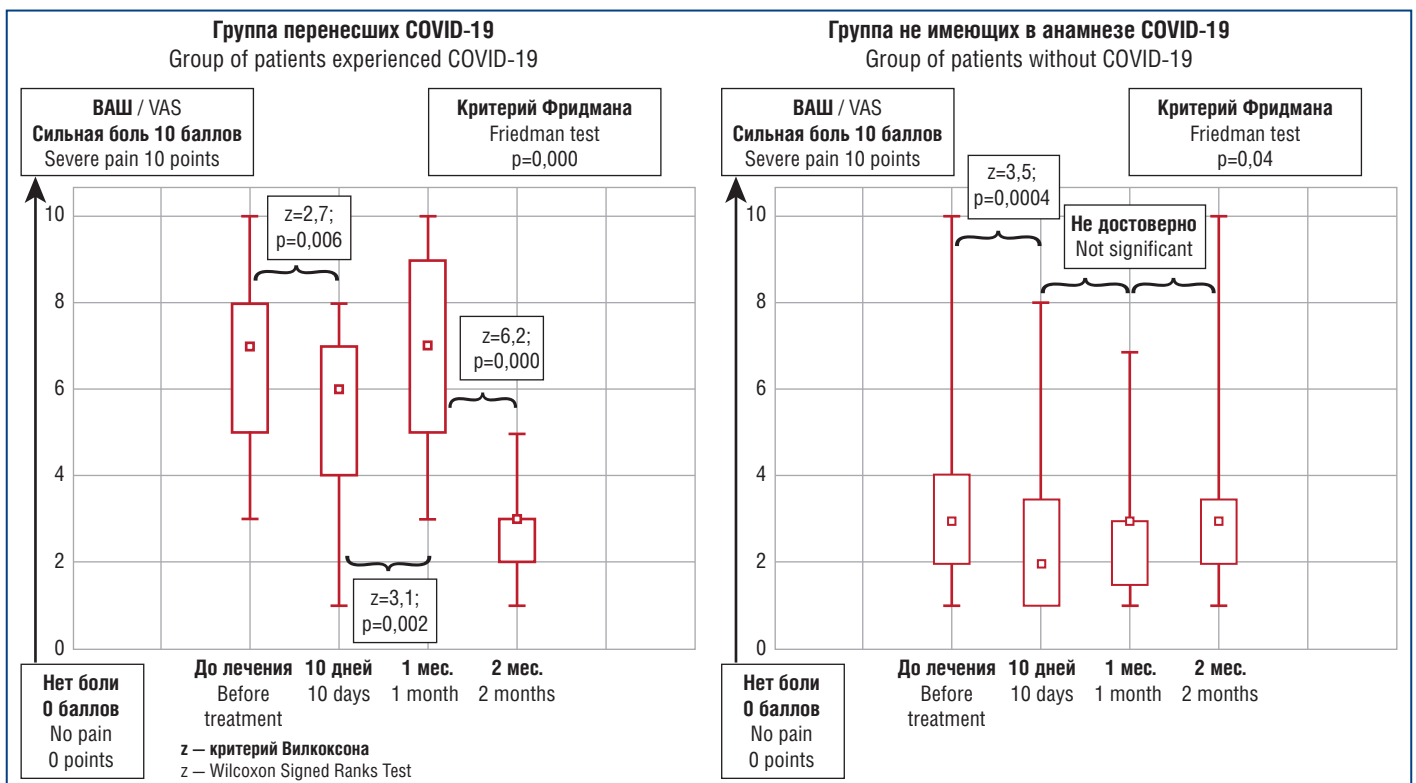


Рис. 2. Динамика выраженности мышечно-суставной боли в двух группах на фоне лечения

Fig. 2. Tendency of musculoskeletal pain intensity in two groups during the treatment

но то, что у подавляющего большинства обследованных в возрасте до 30 лет эти расстройства появились впервые (n=33). У этих же 33 пациентов отмечалось рецидивирование болевого мышечно-суставного синдрома после двух

курсов противовоспалительной терапии, а также умеренный и высокий уровень тревожности.

Указанным пациентам был назначен анксиолитик тофизопам по 50 мг 3 р/сут. Его применение способствовало

Таблица 2. Исходные показатели интенсивности боли и качества жизни (в баллах) в двух группах обследованных
Table 2. Baseline indicators of pain intensity and life quality in two follow-up groups (points)

Исходный показатель Baseline indicator	Группа перенесших COVID-19 Group of patients experienced COVID-19	Группа не имеющих в анамнезе COVID-19 / Group of patients without COVID-19	Критерий Вальда — Вольфовица Wald Wolfowitz test
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
Интенсивность боли (SF-36) Pain intensity (SF-36)	10 (10; 40)	70 (45; 80)	Z=1,59; p=0,012
Физический компонент здоровья (SF-36) Physical health component (SF-36)	15 (10; 25)	65 (60; 90)	Z=1,46; p=0,036
Психологический компонент здоровья (SF-36) Mental health component (SF-36)	10 (10; 25)	80 (65; 85)	Z=1,63; p=0,009

снижению выраженности ассоциированной тревожности, купированию вегетативной симптоматики и уменьшению суставной боли (см. рис. 3), однако астенические жалобы сохранялись. Опосредованное влияние анксиолитика на болевые ощущения вполне объяснимо.

Через 2 мес. после начала наблюдения во 2-й группе не отмечено усиления болевого суставного синдрома или появления новой симптоматики на фоне немедикаментозной терапии. Подобные рекомендации давались и в 1-й группе пациентов, однако выявлено их нерегулярное и неточное выполнение пациентами с высоким уровнем тревожности.

Прием НПВП оказывал неполное и непродолжительное действие у пациентов в 1-й группе, в отличие от 2-й группы. Это обусловлено тем, что при медикаментозном лечении воздействие на основные звенья патогенеза мышечно-суставной боли не осуществлялось [13]. В частности, зафиксированная у пациентов 1-й группы повышенная тревожность, перманентные и пароксизмальные вегетативные нарушения и сохраняющаяся перегрузка суставов, приводящая к микротравматизации околоуставных мягких тканей, — это множественные механизмы возникновения и поддержания мышечно-суставной боли. Купирование боли на фоне приема НПВП можно объяснить тем, что основной причиной мышечно-суставной боли в 1-й группе пациентов было воспаление. Таким образом, можно согласиться с рекомендациями других авторов по медикаментозному лечению пациентов с синдромом гипермобильности суставов [13, 14], которые считают обоснованным назначение данной группы препаратов в случае интенсивной суставной боли. Однако боль может полностью купироваться и рецидивировать через некоторое время (1–2 нед.), что требует возобновления курсов противовоспалительной терапии [13, 14].

После 1 мес. наблюдения пациентов 1-й группы (с применением НПВП и анксиолитика), у которых сохранялись жалобы на слабость, вялость, утомляемость, снижение работоспособности, выносливости при физических нагрузках (n=34), им был назначен препарат, регулирующий метаболические процессы в ЦНС, — сульбутиамин по 200 мг утром и в обед на 4 нед. Через 1 мес. лечения было проведено исследование качества жизни, интенсивности боли и уровня тревожности. Отмечался рост показателей ролевого физического функционирования, социального функционирования, общего состояния здоровья и психического здоровья (см. рис. 1). Оценка динамики интенсивности боли (рис. 2), проведенная с помощью критерия Фридмана, показала статистически значимое снижение показателя у пациентов 1-й группы. Этого результата удалось достичь только при добавлении

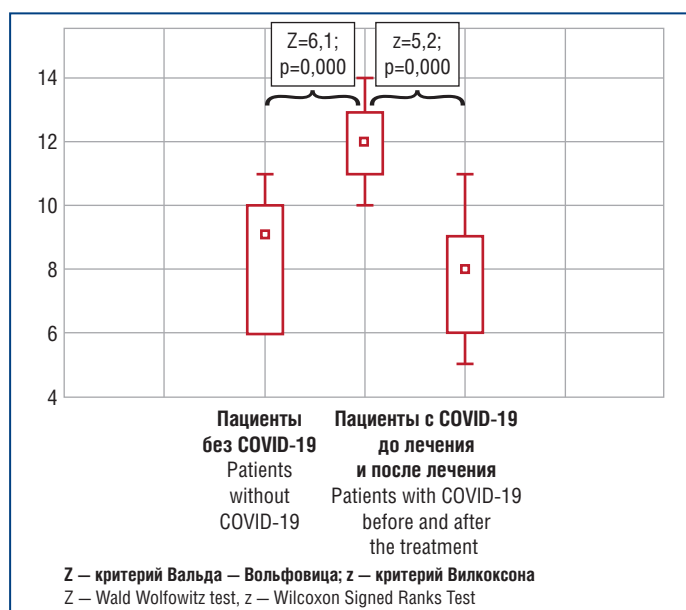


Рис. 3. Уровень тревоги по HADS у пациентов, не имеющих COVID-19, и у перенесших COVID-19 до и после лечения

Fig. 3. Anxiety level according to the HADS in patients without COVID-19 and experienced COVID-19 before and after the treatment

адыювантной терапии анксиолитиком и препаратом, регулирующим процессы в ЦНС, что привело к значимому снижению показателей тревожности у лиц, перенесших COVID-19 (см. рис. 3).

Клинические, организационные и экономические проблемы здравоохранения во время эпидемии COVID-19 продемонстрировали важность обеспечения непрерывности медицинской помощи при ведении пациентов с гипермобильным синдромом, перенесших COVID-19, включая, во-первых, адекватную диагностику, а во-вторых, структурированную стратегию и экстренной помощи, и длительной реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, усиление болевых суставных ощущений у пациентов с гипермобильным синдромом, перенесших COVID-19, во многом связано с высоким уровнем тревожности и сопутствующими ей перманентными и пароксизмальными вегетативными расстройствами в виде панических атак. Лавинообразное нарастание вегетативной симптоматики и тревожности у пациентов, перенесших

COVID-19 с усилением болей при гипермобильном синдроме, требует назначения не только стандартной обезболивающей терапии (НПВП), но и адъювантной терапии в виде анксиолитиков (тофизопам) и препарата, регулирующего метаболические процессы в ЦНС (сульбутиамин). Назначение указанных средств приводит к значимому уменьшению или купированию суставно-мышечных болевых синдромов, вегетативных расстройств и улучшению качества жизни при снижении уровня тревожности.

Литература / References

1. WHO. COVID-19. (Electronic resource.) URL: <https://covid19.who.int/> (access date: 10.04.2022).
2. Talarico R., Aguilera S., Alexander T. et al. The impact of COVID-19 on rare and complex connective tissue diseases: the experience of ERN ReCONNECT. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(3):177–184. DOI: 10.1038/s41584-020-00565-z.
3. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и др. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018;13(1.2):137–210. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037. [Martynov A.I., Nechayeva G.I., Akatova Ye.V. et al. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical news of north Caucasus.* 2018;13(1.2):137–210 (in Russ.]. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037.
4. Ferro F., Elefante E., Baldini C. et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):175–180. PMID: 32207680.
5. Dejaco C., Alunno A., Bijlsma J.W. et al. Influence of COVID-19 pandemic on decisions for the management of people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: a survey among EULAR countries. *Ann Rheum Dis.* 2020; annrheumdis-2020-218697. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218697.
6. Keer R., Grahame R. *Hypermobility syndrome. Recognition and Management for Physiotherapists.* London: Butterworth-Heinemann. 2003.
7. Misra D.P., Agarwal V., Gasparyan A.Y., Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2055–2062. DOI: 10.1007/s10067-020-05073-9.
8. Gianfrancesco M.A., Hyrich K.L., Gossec L. et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(5):e250–e253. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30095-3.
9. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859–866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
10. Monti S., Balduzzi S., Delvino P. et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(5):667–668. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217424.
11. Chen M., Wei Y., Zhang Q. et al. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19 in rheumatic diseases at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):442–443. PMID: 33025882.
12. Minniti A., Maglione W., Pignataro F. et al. Taking care of systemic sclerosis patients during COVID-19 pandemic: rethink the clinical activity. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2063–2065. DOI: 10.1007/s10067-020-05191-4.
13. Rombaut L., Scheper M., De Wandele I. et al. Chronic pain in patients with the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: evidence for generalized hyperalgesia. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6):1121–1129. DOI: 10.1007/s10067-014-2499-0.
14. Tewari S., Madabushi R., Agarwal A. et al. Chronic pain in a patient with Ehlers-Danlos syndrome (hypermobility type): The role of myofascial trigger point injections. *J Bodyw Mov Ther.* 2017;21(1):194–196. DOI: 10.1016/j.jbmt.2016.06.017.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Викторова Инна Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Министерства здравоохранения Омской

области; 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.

Моисеева Марина Викторовна — 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 0000-0003-3458-9346.

Кочимов Роман Ширваниевич — врач участковый терапевт БУЗОО «Городская поликлиника № 4»; 644045, Россия, г. Омск, пр-кт Королева, д. 10, корп. 2; 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 02.02.2022.

Поступила после рецензирования 28.02.2022.

Принята в печать 25.03.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Inna A. Viktorova — D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenina str., Omsk, 644099, Russian Federation; chief supernumerary specialist in internal medicine and general practice Ministry of Health of the Omsk Region; ORCID iD 0000-0001-8728-2722.

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

Marina V. Moiseeva — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3458-9346.

Roman Sh. Kochimov — general practitioner, City Outpatient Clinic No. 4; 10, bldg. 2, Korolev Ave, Omsk, 644045, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1366-467X.

Albert M. Adyrbaev — C. Sc. (Med.), Head of the Day Hospital of the Clinical Medical and Surgical Center; 105, Bulatova str., Omsk, 644007, Russian Federation; Assistant Professor of the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin 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 02.02.2022.

Revised 28.02.2022.

Accepted 25.03.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147

Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек

М.С. Елисеев¹, О.В. Желябина¹, М.Н. Чикина¹, М.М. Тхакоков²¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия²ГБУЗ МО «ВРКБ», Видное, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты (МК) при проведении терапии фебуксостатом в таблетированной форме у пациентов с подагрой, стратифицированных в зависимости от функции почек, в том числе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материал и методы: в исследование включили пациентов в возрасте старше 18 лет с диагнозом «подагра», не принимавших ранее фебуксостат или иные уратснижающие препараты как минимум на протяжении 2 нед. до включения, с уровнем МК сыворотки крови >360 мкмоль/л. Всем назначался фебуксостат в таблетированной форме 80 мг/сут, при недостижении целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л) доза увеличивалась до 120 мг/сут. Лабораторные исследования включали определение сывороточного уровня глюкозы, креатинина, МК. Пациенты исходно были разделены на группы в зависимости от стадий хронической болезни почек (ХБП) по уровню расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), определяемой по формуле СКД-EPI: С1 — высокая или оптимальная функция почек (>90 мл/мин/1,73 м²), С2 — незначительно сниженная функция почек (60–89 мл/мин/1,73 м²), С3 — умеренно/существенно сниженная функция почек (30–59 мл/мин/1,73 м²), С4 — резко сниженная функция почек (15–29 мл/мин/1,73 м²). Отдельно проанализированы данные пациентов с СД2. Период наблюдения охватывал не менее 26 нед., первичной конечной точкой было достижение целевого уровня МК сыворотки, также оценивалась динамика рСКФ.

Результаты исследования: обследовано 136 пациентов с подагрой. СД2 был у 38 (27,9%) пациентов. ХБП С0–1 выявлена у 30 (22,1%) пациентов, С2 — у 28 (20,6%), С3 — у 62 (45,6%), С4 — у 16 (11,8%). Получали фебуксостат в таблетированной форме в дозе 80 мг/сут 98 (72,1%) пациентов, 120 мг/сут — 38 (27,9%). Был назначен профилактический прием противовоспалительной терапии: колхицин — 59 (43,4%) пациентам, НПВП — 51 (37,5%), глюкокортикоиды — 12 (8,8%), не принимали препаратов 14 (10,3%) пациентов. Уровень МК достоверно уменьшился во всех группах, среднее значение Δ МК и частота достижения целевого уровня МК сыворотки были сопоставимы. Достигли целевого уровня МК сыворотки в целом 84% пациентов, при С0–1, С2, С3, С4 — 83, 89, 82 и 81% пациентов соответственно. Средние значения рСКФ относительно исходных к концу исследования увеличились во всех группах, но достоверными различия были лишь у пациентов с С0–1: 101,3±18,1 мл/мин/1,73 м² против 102,8±28,6 мл/мин/1,73 м² (p=0,002). Из 38 пациентов с СД2 33 (87%) достигли целевого уровня МК сыворотки крови. У 2 пациентов с ХБП С3 отмечалось повышение уровня АЛТ и АСТ до 2 норм (при приеме фебуксостата 120 мг/сут).

Заключение: возможность достижения целевого уровня МК при приеме фебуксостата в таблетированной форме у пациентов с подагрой не зависит от функции почек, в том числе у пациентов с СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подагра, фебуксостат, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек, сахарный диабет.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Елисеев М.С., Желябина О.В., Чикина М.Н., Тхакоков М.М. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):140–147. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147.

Febuxostat efficacy in patients with gout depending on kidney function

M.S. Eliseev¹, O.V. Zhelyabina¹, M.N. Chikina¹, M.M. Thakokov²¹Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation²Vidnovskaya Regional Clinical Hospital, Vidnoye, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to determine the probability of achieving the target serum uric acid (UA) level during therapy with febuxostat (in the tablet form) in patients with gout stratified depending on kidney function, including patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

Patients and Methods: the study included patients over 18 years of age with gout who had not previously taken febuxostat or other urate-lowering drugs for at least 2 weeks before inclusion, with a serum UA level >360 μmol/L. All were prescribed with febuxostat in the tablet form 80 mg/day. If the target serum UA level was not reached (<360 μmol/L), the dosage level was increased up to 120 mg/day. Laboratory tests included the determination of blood glucose, creatinine, UA. Initially, patients were divided into groups according to chronic kidney disease (CKD) stages by the level of estimated glomerular filtration rate (eGFR) by CKD-EPI: C1 — high or optimal renal function (>90 mL/min/1.73 m²), C2 — slightly reduced renal function (60–89 mL/min/1.73 m²), C3 — moderately/considerably reduced renal function (30–59 mL/min/1.73 m²), C4 — significantly reduced renal function (15–29 mL/min/1.73 m²). Patients with DM2 were analyzed separately. The follow-up period covered at least 26 weeks: the primary endpoint was to achieve the target serum UA level, and the eGFR tendency was also evaluated.

Results: 136 patients with gout were examined. DM2 was in 38 (27.9%) patients. CKD C0–1 was detected in 30 (22.1%) patients, C2 — in 28 (20.6%), C3 — in 62 (45.6%), C4 — in 16 (11.8%). Febuxostat (in the tablet form) was received at a dose of 80 mg/day in 98 (72.1%) patients, 120 mg/day in 38 (27.9%) patients. There was the following preventive administration of anti-inflammatory therapy: colchicine — 59 (43.4%) patients, NSAIDs — 51 (37.5%) patients, glucocorticosteroids — 12 (8.8%) patients, no drug therapy — 14 (10.3%) patients. UA level significantly decreased in all groups, the average value of Δ MK and the frequency of achieving the target serum UA level were comparable. Achievement of the target serum UA level in general was in 84% of patients; in C0–1, C2, C3, C4 — in 83, 89, 82 and 81% of patients, respectively. The mean eGFR values relative to the baseline increased by the end of the study in all groups, but significant differences were only in patients with C0–1: 101.3 ± 18.1 mL/min/1.73 m² vs 102.8 ± 28.6 mL/min/1.73 m² ($p=0.002$). Of the 38 patients with DM2, 33 (87%) achieved the target serum UA level. In 2 patients with CKD C3, ALT and AST increased up to two norms (when taking febuxostat 120 mg/day).

Conclusion: the possibility of achieving the target serum UA level when taking febuxostat (in the tablet form) in patients with gout does not depend on kidney function, including in patients with DM2.

KEYWORDS: gout, febuxostat, glomerular filtration rate, chronic kidney disease, diabetes mellitus.

FOR CITATION: Eliseev M.S., Zhelyabina O.V., Chikina M.N., Thakokov M.M. Febuxostat efficacy in patients with gout depending on kidney function. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(3):140–147 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147.

ВВЕДЕНИЕ

Вопреки распространенному ранее мнению о том, что мочевая кислота (МК) является инертным метаболитом, она может быть активным участником сложной сети патологических процессов, включая не только сердечно-сосудистые заболевания, но и нарушения углеводного и липидного обменов, а также болезни почек [1]. Известно, что как в виде кристаллов, так и в растворенном виде МК может способствовать развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) [2, 3]. Снижение функции почек у пациентов с подагрой встречается намного чаще, чем в популяции [4].

Основным направлением лечения подагры, в том числе при наличии ХБП, является уратснижающая терапия (УСТ), которая показана практически всем пациентам с данным заболеванием, а наиболее часто используемыми с этой целью препаратами являются ингибиторы ксантиноксидазы аллопуринол и фебуксостат. Применение указанных лекарственных средств направлено на достижение основной цели терапии — снижение уровня МК сыворотки <360 мкмоль/л, что возможно в большинстве случаев и позволяет полностью контролировать заболевание [5, 6]. Помимо уратснижающего действия для данных препаратов предполагается возможность замедления прогрессирования ХБП у пациентов с подагрой и гиперурикемией при поддержании уровня МК сыворотки <360 мкмоль/л [2, 7], хотя далеко не все исследования подтверждают это [8, 9].

В то же время единого мнения относительно выбора тактики ведения пациентов с подагрой при сочетании с ХБП нет. Если в последней редакции рекомендаций Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) в качестве препарата первой линии терапии предлагается аллопуринол, независимо от исходного состояния почечной функции и без коррекции дозы, с учетом расчетной скорости клубочковой фильтрации (pCKФ) [10], то в рекомендациях по управлению подагрой Европейской антиревматической лиги (The European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) при ХБП предполагается использование только низких доз аллопуринола, в случае его неэффективности — фебуксостата внутрь [11], а в рекомендациях Французского общества ревматологов (The French Society of Rheumatology) в этом случае предпочтение отдается фебуксостату в таблетированной форме [12]. Таким образом, надлежащее использование уратснижающих препаратов у больных подагрой и ХБП — один

из самых спорных вопросов лечения подагры [13, 14]. Принятие однозначного решения осложняется отсутствием должного количества проспективных исследований, в которых перед назначением уратснижающих препаратов была бы проведена стратификация пациентов с учетом исходной функции почек [14]. Кроме того, на клинические эффекты уратснижающих препаратов в отношении функции почек могут влиять сопутствующие подагре заболевания, в частности сахарный диабет 2 типа (СД2) [9].

Цель исследования: определить вероятность достижения целевого уровня МК при проведении терапии фебуксостатом в таблетированной форме у пациентов с подагрой, стратифицированных в зависимости от функции почек, в том числе у пациентов с СД2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включались пациенты с подагрой, обследованные на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и соответствующие перечисленным ниже критериям. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом, все пациенты подписали информированное согласие.

Критерии включения:

- ♦ пациенты обоих полов в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом «подагра» (классификационные критерии ACR/EULAR 2015 г.);
- ♦ пациенты, не принимавшие ранее фебуксостат и не принимающие иные уратснижающие препараты как минимум на протяжении 2 нед. до включения в исследование;
- ♦ сывороточный уровень МК сыворотки крови >360 мкмоль/л;
- ♦ подписанная форма информированного согласия.

Критерии невключения:

- ♦ наличие противопоказаний, перечисленных в инструкциях по медицинскому применению фебуксостата [15];
- ♦ некорректируемая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III стадии и выше по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association Functional Classification, NYHA), ишемическая болезнь сердца: стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, безболевая ишемия миокарда, ишемическая кардиомиопатия, операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт; транзиторная ишемическая атака;

- ♦ повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более 2 норм;
- ♦ рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² (терминальная стадия ХБП).

Всем пациентам назначался фебуксостат (Азурикс®) в таблетированной форме в начальной дозе 80 мг/сут, которая при недостижении целевого уровня МК сыворотки (<360 мкмоль/л) увеличивалась до 120 мг/сут. Период наблюдения за каждым пациентом охватывал не менее 26 нед. непрерывного применения фебуксостата, по истечении которых проводилось повторное обследование. Оценивались антропометрические параметры исходно: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле [отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат (кг/м²)], наличие подкожных тофусов, сопутствующих заболеваний. Лабораторные исследования включали клинический анализ крови, определение сывороточного уровня глюкозы, креатинина, МК, АСТ, АЛТ, КФК до и после терапии.

Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали с помощью уравнения СКД-ЕР1 до и после терапии [16]. Классификация и стратификация стадий ХБП проводились по уровню рСКФ: С1 (высокая или оптимальная функция почек) — рСКФ >90 мл/мин/1,73 м², С2 (незначительно сниженная функция почек) — рСКФ 60–89 мл/мин/1,73 м², С3 (умеренно/существенно сниженная функция почек) — рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м², С4 (резко сниженная функция почек) — рСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м², С5 (терминальная почечная недостаточность) — рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² [17]. Пациенты были разделены на группы в зависимости от стадий ХБП по уровню рСКФ (С0–1, С2, С3, С4). Отдельно проанализированы данные пациентов с СД2, они также были разделены на 4 группы в зависимости от исходных значений рСКФ. Профилактический прием противовоспалительной терапии был обязательным и включал прием колхицина, НПВП или низких доз глюкокортикоидов. Выбор препарата для профилактики приступов артрита осуществлялся при помощи алгоритма, разработанного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой [18].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 136 пациентов (женщин — 13, мужчин — 123) с подагрой, в том числе 38 (27,9%) пациентов с СД2. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Хроническая болезнь почек С0–1 выявлена у 30 (22,1%) пациентов, С2 — у 28 (20,6%), С3 — у 62 (45,6%), С4 — у 16 (11,8%). Фебуксостат в дозе 80 мг/сут получали 98 (72,1%) пациентов, в дозе 120 мг/сут — 38 (27,9%) пациентов. С целью профилактики приступов артрита пациенты получали: колхицин — 59 (43,4%), НПВП —

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование больных подагрой (n=136)

Table 1. Characteristics of patients with gout included in the study (n=136)

Параметр / Parameter	Все пациенты All patients
Мужчины/женщины, n / Male/female, n	123/13
Возраст, лет, M±SD / Age, years, M±SD	50,8±1,3
Длительность подагры, лет, Me [25-й; 75-й перцентили] Gout course, years, Me [25 th ; 75 th percentile]	5,3 [1,5; 7,0]
Наличие тофусов, n (%) / Tophus presence, n (%)	40 (29,4)
СД2, n (%) / DM2, n (%)	38 (27,9)
АГ, n (%) / AH, n (%)	109 (80,1)
ХСН, n (%) / CHF, n (%)	13 (9,6)
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	30,1±4,5
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%) / BMI≥30 kg/m ² , n (%)	67 (49,3)
Прием антигипертензивных препаратов, n (%) Antihypertensive therapy, n (%)	80 (58,8)
Прием диуретиков, n (%) / Diuretics intake, n (%)	30 (22,1)
Глюкоза, ммоль/л, M±SD / Glucose, μmol/L, M±SD	5,42±0,82
МК, мкмоль/л, M±SD / UA, μmol/L, M±SD	472,4±99,3
Креатинин, мкмоль/л, M±SD / Creatinine, μmol/L, M±SD	101,5±31,2
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD / eGFR mL/min/1.73 m ² , M±SD	63,98±15,28
ХБП С0–1, n (%) / CKD C0–1, n (%)	30 (22,1)
ХБП С2, n (%) / CKD C2, n (%)	28 (20,6)
ХБП С3, n (%) / CKD C3, n (%)	62 (45,6)
ХБП С4, n (%) / CKD C4, n (%)	16 (11,8)

Note. DM, diabetes mellitus; AH, arterial hypertension; CHF, chronic heart failure; BMI, body mass index; UA, uric acid; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD, chronic kidney disease.

51 (37,5%), глюкокортикоиды — 12 (8,8%), не принимали — 14 (10,3%) пациентов из-за наличия противопоказаний к приему любой из перечисленных групп противовоспалительных препаратов. Сравнительная характеристика пациентов, стратифицированных по уровню рСКФ, представлена в таблице 2.

Пациенты с ХБП С4 были старше, чем пациенты с ХБП С2 (p=0,00001) и ХБП С0–1 (p=0,002); имели большую длительность подагры (p=0,003), у них чаще выявлялись подкожные тофусы среди всех групп и достоверно больше, чем среди пациентов с ХБП С2 (p=0,007). Частота выявления СД2, АГ, а также сывороточный уровень МК в группах не различались.

По завершении исследования были проанализированы изменения рСКФ, средних значений уровня МК в динамике при приеме фебуксостата и вероятность достижения целевого уровня МК в каждой группе (табл. 3).

Как видно из представленных данных, при приеме фебуксостата в таблетированной форме уровень МК стати-

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов с подагрой, стратифицированных по стадии ХБП
Table 2. Comparative characteristics of patients with gout stratified by CKD stage

Параметр / Parameter	ХБП С0-1 (n=30) CKD C0-1 (n=30)	ХБП С2 (n=28) CKD C2 (n=28)	ХБП С3 (n=62) CKD C3 (n=62)	ХБП С4 (n=16) CKD C4 (n=16)
Возраст, лет, M±SD / Age, years, M±SD	49,7±12,8	47,9±10,7	50,8±11,2	54,2±10,7 ^{ab}
Длительность подагры, лет, Me [25-й; 75-й перцентили] Gout course, years, Me [25 th ; 75 th percentile]	4,7 [2,1; 6,3]	3,9 [1,3; 4,9]	5,1 [1,2; 7,8]	7,2 [3,5; 9,5] ^c
Наличие тофусов, n (%) / Tophus presence, n (%)	12 (40)	6 (21,4)	20 (32,3)	10 (62) ^d
МК, мкмоль/л, M±SD / UA, μmol/L, M±SD	451,9±102,8	486,9±103,8	476,9±86,7	468,3±109,8
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD / eGFR mL/min/1.73 m ² , M±SD	101,3±18,03	75,9±9,7	50,2±5,5	26,5±2,6
ИМТ, кг/м ² , M±SD / BMI, kg/m ² , M±SD	30,1±5,4	30,9±4,5	29,9±4,3	28,8±4,9
СД2, n (%) / DM2, n (%)	11 (37)	8 (29)	13 (21)	6 (38)
АГ, n (%) / AH, n (%)	24 (80)	21 (75)	51 (82)	13 (81)
ХСН, n (%) / CHF, n (%)	3 (10)	4 (14)	6 (10)	0

Примечание. a — ХБП С0-1 против ХБП С4, p=0,002; b — ХБП С2 против ХБП С4, p=0,00001; c — ХБП С2 против ХБП С4, p=0,003; d — ХБП С2 против ХБП С4, p=0,007.

Note. a — CKD C0-1 vs CKD C4, p=0,002; b — CKD C2 vs CKD C4, p=0,00001; c — CKD C2 vs CKD C4, p=0,003; d — CKD C2 vs CKD C4, p=0,007.

Таблица 3. Уровни МК, рСКФ у пациентов с подагрой, стратифицированных по стадии ХБП, исходно и через 26 нед. терапии фебуксостатом

Table 3. UA, GFR levels in patients with gout stratified by CKD stage at baseline and after 26 weeks of febuxostat therapy

Параметр / Parameter	Все пациенты (n=136) All patients (n=136)	ХБП С0-1 (n=30) CKD C0-1 (n=30)	ХБП С2 (n=28) CKD C2 (n=28)	ХБП С3 (n=62) CKD C3 (n=62)	ХБП С4 (n=16) CKD C4 (n=16)
МК исходно, мкмоль/л, M±SD UA at baseline, μmol/L, M±SD	472,4±99,3	451,9±102,8	486,9±103,8	476,9±86,7	468,3±109,8
МК через 26 нед., мкмоль/л, M±SD UA after 26 weeks, μmol/L, M±SD	306,27±104,4 ^a	298,6±104,8 ^a	282,2±95,8 ^a	318,9±97,6 ^a	313,5±106,9 ^a
Δ МК, мкмоль/л, M±SD / Δ UA, μmol/L, M±SD	166±10,2	153,3±10,7	204,7±12,4	157,9±17,8	154,8±14,9
МК<360 мкмоль/л, n (%) / UA <360 μmol/L, n (%)	117 (86)	25 (83)	25 (89)	51 (82)	13 (81)
рСКФ исходно, мл/мин/1,73 м ² , M±SD eGFR at baseline mL/min/1.73 m ² , M±SD	63,98±15,3	101,3±18,1	75,9±9,7	50,2±5,5	26,5±2,6
рСКФ через 26 нед., мл/мин/1,73 м ² , M±SD eGFR after 26 weeks, mL/min/1.73 m ² , M±SD	64,74±26,9	102,8±28,6 ^a	76,7±9,3	50,9±6,9	27,3±4,9

Примечание. a — p<0,05 по сравнению с исходным показателем.

Note. a — p<0,05 according to the baseline.

стически значимо уменьшился как при нормальной, так и при сниженной функции почек, при этом средние значения Δ МК также были сопоставимы, как и вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки в группах. Достижение целевого уровня МК сыворотки в целом было зафиксировано у 86% пациентов, при ХБП С0-1 — у 83%, при ХБП С2 — у 89%, при ХБП С3 — у 82%, при ХБП С4 — у 81%, т. е. даже в группе пациентов с ХБП С4 целевой уровень МК был достигнут более чем у 80% пациентов. Средние значения рСКФ увеличились во всех группах, но статистически значимыми различия были лишь у пациентов с ХБП С0-1 (p=0,002).

Отдельно были рассмотрены результаты терапии фебуксостатом в таблетированной форме у пациентов с СД2, также после их стратификации по уровню рСКФ (табл. 4).

Целевого уровня МК достигли 33 (87%) пациента с СД2, вероятность этого не зависела от исходного значения рСКФ, средние изменения которого в группах также имели тенденцию к увеличению показателя у пациентов как с нормальной, так и со сниженной функцией почек. У пациентов с ХБП С0-1 средние значения рСКФ через 26 нед. приема фебуксостата в таблетированной форме по сравнению с исходными достоверно увеличились: 99,3±5,1 мл/мин/1,73 м² против 101,6±5,9 мл/мин/1,73 м² через 26 нед. терапии (p=0,001).

У 2 пациентов с ХБП С3 отмечалось повышение уровня АЛТ и АСТ до 2 норм (при приеме фебуксостата внутрь в дозе 120 мг/сут). Отмены препарата не требовалось, из исследования пациенты не выбыли. У 5 пациентов, принимавших колхицин, отмечалось развитие диареи в первые дни приема препарата. Препарат был

Таблица 4. Уровни МК, рСКФ у пациентов с подагрой и СД2 (n=38), стратифицированных по стадии ХБП, исходно и через 26 нед. приема фебуксостата внутрь**Table 4.** UA, eGFR levels in patients with gout and DM2 stratified by CKD stage at baseline and after 26 weeks of febuxostat oral therapy

Параметр / Parameter	ХБП С0-1 (n=11) CKD C0-1 (n=11)	ХБП С2 (n=8) CKD C2 (n=8)	ХБП С3 (n=13) CKD C3 (n=13)	ХБП С4 (n=6) CKD C4 (n=6)
МК исходно, мкмоль/л, M±SD / UA at baseline, μmol/L, M±SD	445,7±100,1	488,8±101,7	455,9±102,4	428,3±106,2
МК через 26 нед., мкмоль/л, M±SD / UA after 26 weeks, μmol/L, M±SD	268,7±106,6 ^a	278,5±93,1 ^a	288,7±99,7 ^a	298,1±104,7 ^a
МК<360 мкмоль/л, n (%) / UA <360 μmol/L, n (%)	10 (91)	7 (88)	11 (85)	5 (83)
рСКФ исходно, мл/мин/1,73 м ² , M±SD / eGFR at baseline mL/min/1.73 m ² , M±SD	99,3±5,1	77,3±11,1	51,3±5,3	26,4±2,5
рСКФ через 26 нед., мл/мин/1,73 м ² , M±SD / eGFR after 26 weeks, mL/min/1.73 m ² , M±SD	101,6±5,9 ^b	78,6±10,9	52,4±6,8	27,1±3,5

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с исходным значением: a — p<0,05; b — p=0,001.

Note. Significant differences compared to baseline level: a — p<0,05, b — p=0,001.

отменен. Других нежелательных явлений зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование — одно из немногих, где исходно была проведена стратификация пациентов с подагрой в зависимости от функции почек с целью получения данных о возможности достижения целевого уровня МК при терапии фебуксостатом в таблетированной форме и параллельно — о динамике функции почек, оцененной по рСКФ, и в которое включались пациенты с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м². Чаще всего пациентов со значительным нарушением функции почек исключают из клинических исследований, что значительно ограничивает данные, на основании которых можно принимать решения о том, как лучше лечить подагру в этой популяции [19]. Во многом именно из-за недостатка данных — малого числа проспективных исследований, подобных проведенному нами, вопрос о выборе конкретного препарата, эффективности и безопасности применения различных лекарственных средств у пациентов с тяжелой степенью ХБП остается одним из наиболее обсуждаемых и наименее изученных [14].

Интерес представляют уже собственно исходные результаты стратификации по значению рСКФ — у 78% пациентов с подагрой в нашем исследовании выявлялась ХБП С2 и более, что больше, чем, например, распространенность ХБП (рСКФ <90 мл/мин/1,73 м²) среди пациентов с подагрой в США — 39% [20] и распространенность нарушения функции почек (сывороточный креатинин >0,11 ммоль/л) у пациентов в Новой Зеландии — 38% [21]. В первом из цитируемых исследований из 3122 пациентов с подагрой, принимавших аллопуринол, только 25,6% не имели диагноза ХБП и 22,2% пациентов с ХБП достигли концентрации МК в сыворотке <6,0 мг/дл (p=0,0409), при этом пациенты с ХБП принимали аллопуринол чаще (p<0,01) и его дозы не корректировались [20].

Мы показали, что эффективность фебуксостата при приеме внутрь не зависела от функции почек, как и вероятность достижения целевого уровня МК, при этом отличительной особенностью было включение нами в исследование пациентов независимо от исходных значений рСКФ и без лимитации дозы и коррекции схемы терапии. В этой связи не менее отрадным представляется подтверждение

нами хорошей и не зависящей от функции почек переносимости препарата. Данный факт также нашел подтверждение в других исследованиях — например, по результатам исследования APEx частота возникновения любого нежелательного явления (НЯ) была одинаково низкой как в группе фебуксостата в таблетированной форме, так и в группах аллопуринола и плацебо, большинство связанных с лечением побочных эффектов были от легкой до умеренной степени тяжести [22].

В исследовании P.A. Juge et al. [23] НЯ были зарегистрированы только у 1 пациента из 73 в виде отеков нижних конечностей, которые купировались после прекращения приема фебуксостата, сообщений о сердечно-сосудистых событиях и других серьезных НЯ не было. В работе A. Yamaguchi et al. [24] из 178 пациентов с ХБП (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и гиперурикемией, получавших терапию фебуксостатом внутрь, лишь у 1 пациента отмечалось небольшое повышение уровня трансаминаз, но это событие не было признано клинически значимым. Следует отметить, что оба исследования, в отличие от нашего, были ретроспективными.

В целом оказавшаяся весьма высокой вероятность достижения целевого уровня МК сыворотки (86%) сопоставима с данными наиболее крупных исследований по назначению фебуксостата в таблетированной форме пациентам с подагрой. Мы продемонстрировали, что вероятность достижения целевого уровня МК у пациентов даже с тяжелой ХБП ничуть не ниже, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Например, по данным Y. Shibagaki et al. [25], а также F. Borghi et al. [26], назначение фебуксостата внутрь пациентам с ХБП С3b–5 и гиперурикемией в течение 24 нед. характеризовалось снижением уровня МК сыворотки <6 мг/дл (360 мкмоль/л) более чем у 70% пациентов, снижение уровней МК сыворотки составило >40% при ХБП С3b и >50% при ХБП С4–5. Так, аналогичным образом в 3 рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с подагрой фебуксостат в таблетированной форме более эффективно снижал и поддерживал целевые уровни уратов в сыворотке крови, чем аллопуринол, в том числе в случае наличия легких и умеренных нарушений функции почек, причем различия в эффективности препаратов в большей мере проявлялись именно в субгруппах пациентов с ХБП [22, 27, 28]. Так, в исследовании CONFIRMS, целью которого было сравне-

ние эффективности и безопасности уратснижающей терапии, в группах фебуксостата при приеме внутрь в дозах 40 или 80 мг/сут и аллопуринола (300 мг/сут, при снижении функции почек — 200 мг/сут) доля пациентов, достигших сыровоточного уровня МК <6 мг/дл, составила 45, 67 и 42% соответственно. Среди пациентов с любым (легким или умеренным) нарушением функции почек частота ответа на терапию в группе фебуксостата в таблетированной форме 80 мг/сут (71,6%; 360 из 503 пациентов) значительно превышала таковую, наблюдаемую в группе фебуксостата 40 мг/сут (49,7%; 238 из 479 пациентов) и группе аллопуринола 200–300 мг/сут (42,3%; 212 из 501 пациента) ($p < 0,001$ для каждого сравнения). Кроме того, среди всей группы пациентов с почечной недостаточностью частота ответа на терапию в группе фебуксостата 40 мг/сут, т. е. минимальной дозы препарата, была значительно выше, чем в группе аллопуринола ($p = 0,021$) [27, 28].

Интересны данные, представленные Н. Farquhar et al. [29], которые проанализировали 10 наиболее крупных исследований из 36, с анализом возможности достижения целевого уровня уратов в сыворотке <360 мкмоль/л и безопасности УСТ у пациентов с подагрой и ХБП III–V стадий. Показано, что доля участников, получавших аллопуринол и достигших целевого значения МК <360 мкмоль/л, варьировала в зависимости от функции почек: для участников с рСКФ ≥ 60 мл/мин — от 23,3% до 75%, для пациентов с рСКФ 30–60 мл/мин — от 20,2% до 76,4%, а для пациентов с рСКФ <30 мл/мин — от 18,8% до 64,3%. И если для аллопуринола наблюдалась значительная вариабельность доз применяемого препарата и эффективности с точки зрения снижения уровня уратов на всех стадиях ХБП, то для фебуксостата при приеме внутрь, как и в нашем исследовании, такой закономерности выявлено не было.

По нашим данным, функция почек у пациентов при приеме фебуксостата в таблетированной форме оставалась стабильной. Проведенный анализ изменения рСКФ у пациентов с подагрой с максимально сниженной функцией почек (<30 мл/мин/1,73 м²) на фоне приема фебуксостата показал, что рСКФ существенно не изменилась, кроме того, отмечалась тенденция к повышению показателя: $26,5 \pm 2,6$ мл/мин/1,73 м² против $27,3 \pm 4,9$ мл/мин/1,73 м² через 26 нед. терапии ($p = 0,42$). Более того, у пациентов с нормальной функцией почек уровень рСКФ повысился с $101,3 \pm 18,03$ мл/мин/1,73 м² до $102,8 \pm 28,6$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,02$). Этот результат представляется очень важным. С одной стороны, несколько недавних исследований показали, что снижение уровня МК не приводит к замедлению прогрессирования ХБП [30–32], с другой — есть данные, что терапия именно фебуксостатом при приеме внутрь стабилизирует функцию почек [33–35]. Так, D. Sircar et al. [36] в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием 93 пациентов с ХБП показали, что 6-месячная терапия фебуксостатом в таблетированной форме в дозе 40 мг/сут способствовала увеличению средней рСКФ на 10% по сравнению с исходной (с $31,5 \pm 13,6$ мл/мин/1,73 м² до $34,7 \pm 18,1$ мл/мин/1,73 м²), а в случае приема плацебо, напротив, снижалась (с $32,6 \pm 11,6$ мл/мин/1,73 м² до $28,2 \pm 11,5$ мл/мин/1,73 м², $p = 0,003$). В цитируемом выше исследовании P.A. Juge et al. [23] при назначении фебуксостата внутрь на 3 мес. и более пациентам с подагрой и тяжелой ХБП (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) у 57,6% пациентов функция почек либо улучшилась, либо

не изменилась. Возможно, что при более длительном приеме фебуксостата в таблетированной форме динамика рСКФ может быть более благоприятной именно в отношении отдаленного исхода ХБП (развитие терминальной стадии заболевания, потребность в гемодиализе и трансплантации почки), особенно у пациентов с незначительным или умеренным снижением почечной функции. Так, одно из самых крупных проспективных рандомизированных исследований с участием пациентов с ХБП С3 и гиперурикемией показало, что, по результатам 108-недельного наблюдения, фебуксостат 40 мг/сут внутрь по сравнению с плацебо замедлял скорость снижения функции почек за счет контроля урикемии. Анализ подгрупп продемонстрировал значительную пользу фебуксостата у пациентов без протеинурии ($p = 0,005$) и при концентрации креатинина в сыворотке ниже медианы ($p = 0,009$) [31]. В нашем исследовании среди пациентов с подагрой была выделена группа пациентов с наличием подагры и СД2. Так как СД2 был выявлен у 38 пациентов, что составило почти треть от их общего числа, было интересно проанализировать данные этих пациентов отдельно, учитывая, что пациенты с СД2 подвержены повышенному риску прогрессирования ХБП [37]. Результаты были сопоставимы с таковыми в общей группе: целевой уровень МК сыворотки был достигнут у 87% пациентов. И в общей группе пациентов, и у пациентов с СД2 достоверное увеличение рСКФ ($p = 0,004$) отмечалось только при ХБП С0–1. В остальных группах больных с СД2 рСКФ оставалась стабильной, что может косвенно свидетельствовать о замедлении прогрессирования ХБП. Интересно, что, по данным исследования F.S. Yen et al. [9], основанного на результатах 13-летнего популяционного ретроспективного когортного исследования пациентов с подагрой, сравнение групп из 7126 пациентов, получавших УСТ, и 7126 пациентов, не получавших УСТ, не показало различий в риске ХБП, тогда как в подгруппе пациентов с СД2 и без АГ УСТ ассоциировалась с более низким риском развития ХБП (скорректированное отношение рисков 0,52; 0,95% ДИ 0,28–0,97). Однако в работе не приводятся данные о том, какой уровень урикемии поддерживался у больных, какие (средние) дозы уратснижающих препаратов они получали и как долго, а также как регулярно проводилась терапия. Можно предположить, что сам факт приема препаратов имеет меньшее значение, чем факт поддержания низких, не превышающих целевых значений, уровней МК сыворотки. Авторы также предполагают, что после возникновения АГ структурное повреждение почек становится основным медиатором развития ХБП и снижение уровня МК сыворотки в этом случае существенно не влияет на развитие и прогрессирование ХБП [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что возможность достижения целевого уровня МК при приеме фебуксостата у пациентов с подагрой не зависит от функции почек, в том числе у пациентов с СД2. Не менее важной представляется хорошая переносимость терапии фебуксостатом в таблетированной форме, которая, как было показано, также не зависит от наличия и стадии ХБП, сопутствующего приема препаратов для профилактики приступов артрита и применяемой дозы. Также важно, что динамика рСКФ была обна-

деживающей — снижение рСКФ не происходило, а при нормальной или минимально сниженной функции почек наблюдалось статистически значимое увеличение показателя, причем независимо от наличия СД2. Таким образом, назначение максимально допустимой дозы фебуксостата внутрь пациентам с подагрой при сниженной функции почек представляется полностью оправданным.

Литература / References

- Borghgi C., Agabiti-Rosei E., Johnson R.J. et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2020;80:1–11. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.07.006.
- Uchida S., Kumagai T., Chang W.X. et al. Time to Target Uric Acid to Retard Chronic Kidney Disease Progression. *Contrib Nephrol.* 2018;192:56–68. DOI: 10.1159/000484279.
- Елисеев М.С. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. *Современная ревматология.* 2018;12(1):60–65. DOI: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65. [Eliseev M.S. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(1):60–65 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65].
- Jaffe D.H., Klein A.B., Benis A. et al. Incident gout and chronic Kidney Disease: healthcare utilization and survival. *BMC Rheumatol.* 2019;3:11. DOI: 10.1186/s41927-019-0060-0.
- Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные). *Современная ревматология.* 2020;14(2):97–103. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103. [Chikina M.N., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2):97–103 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-97-103].
- Чикина М.Н., Желябина О.В., Елисеев М.С. Влияние уратснижающей терапии на показатели качества жизни у пациентов с подагрой. *Современная ревматология.* 2021;15(3):62–68. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68. [Chikina M.N., Zhelyabina O.V., Eliseev M.S. Impact of urate-lowering therapy on quality of life indicators in patients with gout. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(3):62–68 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2021-3-62-68].
- Kumagai T., Ota T., Tamura Y. et al. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(2):182–192. DOI: 10.1007/s10157-016-1288-2.
- Jeyaruban A., Hoy W., Cameron A. et al. Hyperuricaemia, gout and allopurinol in the CKD Queensland registry. *J Nephrol.* 2021;34(3):753–762. DOI: 10.1007/s40620-020-00937-4.
- Yen F.S., Wei J.C., Chang C.L. et al. Urate-lowering Therapy and Chronic Kidney Disease Development in Patients with Gout. *Int J Med Sci.* 2021;18(12):2599–2606. DOI: 10.7150/ijms.59698.
- FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(6):744–60. DOI: 10.1002/acr.24180.
- Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
- Pascart T., Latourte A., Flipo R.M. et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine.* 2020;87(5):395–404. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.05.002.
- Premachandra K.H., Day R.O., Roberts D.M. Managing hyperuricemia and gout in chronic kidney disease: a clinical conundrum. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021;30(2):245–251. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000691.
- Stamp L.K., Farquhar H., Pisaniello H.L. et al. Management of gout in chronic kidney disease: a G-CAN Consensus Statement on the research priorities. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):633–641. DOI: 10.1038/s41584-021-00657-4.
- Государственный реестр лекарственных средств. Фебуксостат. (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=фебуксостат&m=mnn> (дата обращения: 20.12.2021).
- [State register of medicines. Febuxostat. (Electronic resource.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=фебуксостат&m=mnn> (access date: 20.12.2021) (in Russ.)].
- Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. (Электронный ресурс.) URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (дата обращения: 20.12.2021). [Clinical recommendations. Chronic kidney disease. (Electronic resource.) URL: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (access date: 20.12.2021) (in Russ.)].
- Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Сравнение эффективности и безопасности различных протитовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). *Современная ревматология.* 2021;15(2):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56. [Chikina M.N., Eliseev M.S., Zhelyabina O.V. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):50–56 (in Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2021-2-50-56].
- Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2450–2461. DOI: 10.1056/NEJMoa050373.
- Fuldeore M.J., Riedel A.A., Zarotsky V. et al. Chronic kidney disease in gout in a managed care setting. *BMC Nephrol.* 2011;12:36. DOI: 10.1186/1471-2369-12-36.
- Kumar S., Gow P. A survey of indications, results and complications of surgery for tophaceous gout. *N Z Med J.* 2002;115(1158):U109. PMID: 12362184.
- Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540–1548. DOI: 10.1002/art.24209.
- Juge P.A., Truchetet M.E., Pillebout E. et al. Efficacy and safety of febuxostat in 73 gouty patients with stage 4/5 chronic kidney disease: A retrospective study of 10 centers. *Joint Bone Spine.* 2017;84(5):595–598. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.09.020.
- Yamaguchi A., Harada M., Yamada Y. et al. Identification of chronic kidney disease patient characteristics influencing the renoprotective effects of febuxostat therapy: a retrospective follow-up study. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):162. DOI: 10.1186/s12882-017-0572-z.
- Shibagaki Y., Ohno I., Hosoya T., Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res.* 2014;37(10):919–925. DOI: 10.1038/hr.2014.107.
- Borghgi C., Perez-Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(5):983–992. PMID: 27010159.
- Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63. DOI: 10.1186/ar2978.
- Gunawardhana L., Becker M.A., Whelton A. et al. Efficacy and safety of febuxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment: phase II placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):99. DOI: 10.1186/s13075-018-1593-0.
- Farquhar H., Vargas-Santos A.B., Pisaniello H.L. et al. Efficacy and safety of urate-lowering therapy in people with kidney impairment: a GCAN-initiated literature review. *Rheumatol Adv Pract.* 2021;5(1):rkaa073. DOI: 10.1093/rap/rkaa073.
- Peng Y.L., Tain Y.L., Lee C.T. et al. Comparison of uric acid reduction and renal outcomes of febuxostat vs allopurinol in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):10734. DOI: 10.1038/s41598-020-67026-1.
- Kimura K., Hosoya T., Uchida S. et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(6):798–810. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028.
- Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2015;16:58. DOI: 10.1186/s12882-015-0047-z.

33. Hsu Y.O., Wu I.W., Chang S.H. et al. Comparative Renoprotective Effect of Febuxostat and Allopurinol in Predialysis Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients: A Nationwide Database Analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(5):1159–1169. DOI: 10.1002/cpt.1697.
34. Tsuruta Y., Mochizuki T., Moriyama T. et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheumatol.* 2014;33(11):1643–1648. DOI: 10.1007/s10067-014-2745-5.
35. Chou H.W., Chiu H.T., Tsai C.W. et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(9):1620–1627. DOI: 10.1093/ndt/gfx313.
36. Sircar D., Chatterjee S., Waikhom R. et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(6):945–950. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.05.017.
37. Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032–2045. DOI: 10.2215/CJN.11491116.
38. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206–1252. DOI: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

Чикина Мария Николаевна — младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34А; ORCID iD 0000-0002-8777-7597.

Тхакоков Мурадин Мухадинович — к.м.н., врач-онколог; ГБУЗ МО «ВРКБ»; 142700, Россия, г. Видное, ул. Заводская, д. 15; ORCID iD 0000-0002-4504-4977.

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

Источник финансирования: работа выполнена в рамках научного исследования «Оптимизация методов симптоматической противовоспалительной терапии у пациентов с микрокристаллическими артритами (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)» (№ 2020-397-007).

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 22.12.2021.

Поступила после рецензирования 21.01.2022.

Принята в печать 15.02.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

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

Olga V. Zhelyabina — Junior Researcher at the Laboratory of Microcrystalline Arthritis, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5394-7869.

Maria N. Chikina — Junior Researcher at the Laboratory of Microcrystalline Arthritis, Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova; 34A, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8777-7597.

Muradin M. Thakokov — C. Sc. (Med.), oncologist; Vidnovskaya Regional Clinical Hospital; 15, Zavodskaya str., Vidnoye, 142700, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4504-4977.

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

Funding source: the work was carried out within the framework of the scientific study "Optimization of methods concerning symptomatic anti-inflammatory therapy in patients with microcrystalline arthritis (gout, calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease)" (No. 2020-397-007).

Financial Disclosure: the author has no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 22.12.2021.

Revised 21.01.2022.

Accepted 15.02.2022.



РЕКЛАМА

БОЛЬ НЕ СПРЯЧЕШЬ

**АЗУРИКС® – ЕДИНСТВЕННЫЙ ФЕБУКСОСТАТ ИЗУЧЕННЫЙ
НА ПОПУЛЯЦИИ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ¹**



РУ ЛП-004799

- 1 таблетка 1 раз в сутки без титрации дозы независимо от приема пищи²
- Не требуется коррекции дозы у пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции почек²
- Эффективнее, чем аллопуринол снижает уровень мочевой кислоты до целевых значений³
- Уменьшает частоту⁴ приступов подагры⁵
- Увеличивает приверженность пациентов к длительной терапии¹

1. Чикина М.Н., Желябина О.В., Елисеев М.С Современная ревматология. 2021;15(3):62–68 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Азурикс®, РУ ЛП-004799 последняя дата внесения изменений 03.03.2022 г. 3. Becker MA, Schumacher HR. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis Res Ther. 2010;12(2):R63. 4. При условии достижения и удержания целевого уровня мочевой кислоты. 5. Schumacher HR Jr, Becker VF, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology (Oxford) 2009 Feb; 48(2):188-94

M-M-AZU-2022_05-588

Информация для медицинских и фармацевтических работников.



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-148-152

Хондроитина сульфат в терапии остеоартрита

С.П. Якупова, Э.А. Федорова

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) является распространенным заболеванием в практике врачей разных специальностей. Ведущими международными организациями регулярно обновляются рекомендации по лечению пациентов с этим заболеванием. Позиции экспертов отличаются по отношению к различным вмешательствам. Дискутабельным является применение группы медленнодействующих симптоматических средств для лечения остеоартрита (Symptomatic Slow-Acting Drug in Osteoarthritis, SYSADOA), таких как глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат (ХС). К сегодняшнему дню накоплены данные об эффективности и хорошей переносимости этих препаратов, что имеет большое значение при выраженной коморбидности пациентов с ОА. Результаты многочисленных исследований, обзор которых представлен авторами, позволили предположить возможный механизм анальгетического и противовоспалительного действия ХС. В ведущих международных и российских рекомендациях ХС включен в алгоритмы терапии пациентов с ОА, с уточнением, что преимущество имеет рецептурная форма. В рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний костно-мышечной системы (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) в 2019 г. дана настоятельная рекомендация использовать высококачественный ХС для долгосрочной фоновой терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартрит, рекомендации, симптоматические препараты замедленного действия, хондроитина сульфат.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Якупова С.П., Федорова Э.А. Хондроитина сульфат в терапии остеоартрита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):148–152. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-148-152.

Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis

S.P. Yakupova., E.A. Fedorova

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a common disease in the practice of doctors of various specialties. Leading international organizations regularly update recommendations for the treatment of patients with this disease. The viewpoints of experts differ concerning various interventions. The article issues the use of a drug group — Symptomatic Slow-Acting Drug in Osteoarthritis (SYSADOA), such as glucosamine and chondroitin sulfate (CS). To date, data on the efficacy and good tolerability of these drugs have been accumulating, which is important due to the significant comorbidity in patients with OA. The results of numerous studies reviewed by the authors have suggested a possible mechanism of analgesic and anti-inflammatory action of chondroitin sulfate (CS). In the leading international and national recommendations, CS is included in the treatment regimens of patients with OA, with the clarification that the prescription form has an advantage. The recommendations of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, (ESCEO) in 2019 strongly recommended the use of high-quality CS as a long-term background treatment.

KEYWORDS: osteoarthritis, recommendations, symptomatic slow-acting drug, chondroitin sulfate.

FOR CITATION: Yakupova S.P., Fedorova E.A. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. Russian Medical Inquiry. 2022;6(3):148–152 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-148-152.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов, поражающим, по некоторым оценкам, более 240 млн человек в мире, и наиболее частой причиной ограничения активности у взрослых [1]. В МКБ-10 данное заболевание отнесено к классу «Артрозы» (M15–M19), в МКБ-11 — к классу «15. Болезни опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани».

К основным звеньям патогенеза ОА относятся повышенная механическая нагрузка на сустав, которая приводит к повреждению тканей сустава, преобладание катаболических процессов над анаболическими в тканях хряща, приводящее к прогрессирующей потере содержания гликозаминогликанов и коллагена с последующим значительным снижением прочности на растяжение и эластичности хря-

ща, а также хроническое системное воспаление низкой степени интенсивности в тканях сустава, возникающее либо вследствие генетических особенностей, либо при наличии ожирения и метаболического синдрома у пациента. Различные типы клеток, присутствующие в тканях суставов, под механическим напряжением активируют рецепторы врожденного иммунитета, а именно толл-подобные рецепторы (TLR). Повреждение тканей, вызванное избыточной нагрузкой, приводит к высвобождению широкого спектра молекул: гиалуроновой кислоты, фрагментов фибронектина, небольших протеогликанов, богатых лейцином, коллагена или олигомерного матриксного белка хряща (COMP), которые активируют рецепторы интегрин и врожденный иммунный ответ, в основном TLR2/4-опосредованную передачу сигналов пути и систему комплемента.

В последнее время различными ассоциациями опубликованы новые клинические рекомендации по диагностике и лечению ОА. В 2019 г. обновлены рекомендации The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) [2], Osteoarthritis Research Society International (OARSI) [3], American College of Rheumatology (ACR) [4], в 2020 г. — The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [5] и American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) [6], в 2021 г. на сайте Минздрава РФ опубликованы рекомендации ID:666 «Коксартроз» [7] и ID:667 «Гонартроз» [8]. Все они содержат рекомендации по обязательному применению нефармакологических, фармакологических методов, а при необходимости — и хирургических.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ОА

Сравнение рекомендаций по лечению ОА тазобедренного и коленного суставов и уровня их доказательности [9] показало, что хотя руководящие принципы в целом согласованы с нехирургической мультимодальной концепцией, включая обучение пациентов, физические упражнения и снижение веса при ожирении, некоторые рекомендации остаются расплывчатыми, а уровень доказательств сильно различается. Рекомендации противоречат друг другу в отношении использования стелек и чрескожной электрической стимуляции. Ни в одном руководстве не определено минимальное время консервативного лечения перед операцией. Общим подходом во всех рекомендациях является использование симптоматических средств (в основном НПВП, а также анальгетиков и опиоидов). Различия выявлены и в отношении использования медленнодействующих симптоматических средств для лечения ОА (Symptomatic Slow-Acting Drug in Osteoarthritis — SYSADOA). Группой авторов [10] было высказано предположение, что эти различия могут быть частично связаны с методологическими вопросами, что подчеркивает важность совершенствования и согласования методологии руководящих принципов и, в идеале, разработки единых руководящих принципов, одобренных многими обществами и неправительственными организациями. Возможно, это согласование может быть достигнуто путем поощрения сотрудничества между национальными и международными организациями.

С учетом гетерогенности пациентов с ОА в последние годы проводится активная работа по выделению различных фенотипов ОА [11], что может способствовать повышению доказательности эффективности различных видов терапии этого заболевания в будущих клинических исследованиях.

Так, в 2014 г. OARSI были предложены фенотипы, которые основывались на локализации поражения и коморбидности [12]. В 2016 г. авторами по результатам систематического обзора 24 исследований [13] также было предложено фенотипирование пациентов с ОА коленного сустава. Были выделены фенотипы: «Болевой» (16–19% пациентов), «Воспалительный» (16–30%), «Метаболический синдром» (до 16%), «Костный и хрящевой обмен» (0,2–1,3%), «Механическая перегрузка» (12–22%), «Минимальное заболевание суставов» (17–47%). В 2020 г. группа исследователей [14] предложила 4 клинических профиля у пациентов с ОА на ранних стадиях заболевания: биоме-

ханический, воспалительный, метаболический, остеопоротический. Авторами для каждого фенотипа предложены наборы анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных критериев, по которым будет оцениваться принадлежность к фенотипу, а также переменные, которые можно использовать для оценки эффективности терапии в будущих исследованиях. Так, например, биомеханический фенотип может включать в себя избыточный вес, нарушенную геометрию суставов, инструментально можно использовать рентгенографию, выявляющую смещения, и МРТ с морфометрией хряща. В качестве экспериментального изучения предложены: композиционная МРТ, определение С-концевого телопептида коллагена II типа в моче и СОМР в крови, а также выявление слабости четырехглавой мышцы бедра и оценка уровня физической активности, измеренной шагомером. Остеопоротический фенотип имеет более высокую распространенность у женщин, чем у мужчин, а также показывает резкое увеличение распространенности среди женщин в постменопаузе. В значительной степени предполагается связь со статусом половых гормонов, особенно с уровнем эстрогена. При этом фенотипе ключевую роль в развитии и прогрессировании ОА может иметь усиленное ремоделирование и нарушение структуры субхондральной кости, возможно, будут эффективны препараты, активные в отношении кости. Инструментально это может быть оценено с помощью цифровой рентгенографии, РКТ и МРТ. МРТ может выявить характерный паттерн в субхондральной кости — фиброз, некроз, отек, а также остеофиты. Перспективными биомаркерами визуализации для ОА колена при этом фенотипе могут быть субхондральная текстура трабекулярной кости и морфометрия по данным МРТ, можно использовать двойную энергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (DEXA), изучаются возможности использования скинтиграфии, ПЭТ. В качестве лабораторных маркеров используются С-концевой телопептид коллагена I типа в сыворотке и моче и остеокальцин. Повреждению суставов при метаболическом фенотипе могут в значительной степени способствовать компоненты метаболического синдрома, высокие уровни провоспалительных адипокинов, сахарный диабет и сердечно-сосудистые события. Поэтому с точки зрения исследователей биомаркерами могут служить: уровни лептина, жирных кислот (омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, докозагексаеновая кислота), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие тяжелого локального синовита отличает воспалительный фенотип от хронического системного воспаления низкой степени интенсивности, наблюдаемого во всех подтипах ОА. Оценка синовиального воспаления может быть проведена с помощью МРТ и УЗИ. Биомаркерами, отражающими системное и синовиальное воспаление, могут быть высокочувствительный С-реактивный белок, уровень сывороточного TLR4, CD163 и CD164 в плазме крови и в синовиальной жидкости. Тем не менее необходимо отметить, что в настоящее время нет варианта фенотипов ОА, одобренного всеми экспертными группами.

Важной особенностью пациентов с ОА является выраженная коморбидность. Так, по данным метаанализа [15], 67% пациентов с ОА имеют по крайней мере еще одно хроническое заболевание, что встречается на 20% чаще, чем у лиц без ОА. Чаще всего пациенты имели пораже-

ние желудочно-кишечного тракта, психологические проблемы, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были инсульт, язва желудка и метаболический синдром. Наличие нескольких хронических заболеваний у одного человека приводит к более высокой летальности, увеличению количества госпитализаций, ухудшению физического и психического здоровья, исхода болезни и снижению качества жизни. Кроме того, это усложняет лечение ОА из-за увеличения количества лекарств (вариант лекарственного взаимодействия) и возможности обострения сопутствующих заболеваний на фоне терапии ОА. Это значительно ограничивает врача в широком использовании НПВП и приводит к необходимости подбора других противовоспалительных препаратов, не имеющих таких побочных эффектов.

Поэтому уже с 2014 г. ESCO предложило алгоритм, максимально приближенный к клинической практике. Наряду с нефармакологическими методами к терапии первой линии отнесены SYSADOA как базисные средства, обладающие противовоспалительным, анальгетическим эффектом, хорошей переносимостью и имеющие доказательства влияния на прогноз заболевания. Одним из представителей данной группы является хондроитина сульфат (ХС), который включен во многие рекомендации по ведению пациентов с ОА.

Роль хондроитина сульфата в фармакотерапии пациентов с ОА

Хондроитин является основным компонентом внеклеточного матрикса суставного хряща, который играет важную роль в создании значительного осмотического давления. Таким образом, он может обеспечить хрящу резистентность и эластичность, чтобы противостоять растягивающим нагрузкам. Фармакокинетика ХС была исследована у здоровых добровольцев [16]. ХС быстро всасывается при пероральном приеме, абсолютная биодоступность составляет 12%. Исследование показало, что ХС не взаимодействует с цитохромом P450 2D6, являющимся основным цитохромом печени, участвующим в метаболизме 25% наиболее часто назначаемых лекарственных средств [17]. ХС накапливается в коленных суставах по данным скинтиграфии. ХС и его фракции ингибируют хемотаксис, индуцированный активированной зимозаном сывороткой, способны уменьшать фагоцитоз и высвобождение лизоцима, индуцированные зимозаном, и защищают плазматическую мембрану от активных форм кислорода. В синовиальной жидкости пациентов, нуждающихся во внутрисуставной пункции, получавших перорально до этого в течение 10 дней ХС, концентрация гиалуроната и внутренняя вязкость значительно увеличились, в то время как коллагенолитическая активность, уровни фосфолипазы А2 и N-ацетилглюкозаминидазы снизились. ХС снижает уровень не только NF-κB и связанных с ним белков, но и провоспалительных цитокинов, выделяемых из синовиальных клеток и хондроцитов, блокируя или замедляя биохимический каскад воспаления. Кроме того, было обнаружено положительное влияние на экспрессию синтетазы HAS1, возможно, способствующее сборке внеклеточного матрикса, что может объяснить замедление прогрессирования ОА [16, 18].

В Российской Федерации было проведено клиническое исследование с одним из первых зарегистрированных ХС, показавшее хороший анальгетический эффект при приеме препарата в дозе 1000 мг/сут. В этом исследовании у пациентов уменьшилась потребность в НПВП, улучшилось состояние суставов, качество жизни. Этот эффект сохранялся в течение 3 мес. после окончания курса лечения препаратом [19].

По данным Кокрейновского обзора [20], на фоне приема ХС отмечаются уменьшение боли в суставах, лучшие показатели по глобальным шкалам оценки пациентов и врачей, а также по индексу Лекена по сравнению с плацебо. Также отмечена хорошая переносимость ХС. В плацебо-контролируемом исследовании [21] с целекоксибом обе активные группы (ХС и целекоксиб) были сопоставимы по анальгетическому эффекту и обеспечили значительно большее снижение боли и более выраженное улучшение функции, чем плацебо, через 3 мес. и 6 мес. соответственно.

Однако при выборе препарата важным также является понимание, что ХС представлен в разных формах — это фармацевтические препараты (рецептурный и безрецептурные), а также БАД. Многочисленные пищевые добавки, содержащие ХС, становятся все более популярным альтернативным подходом к отпускаемому по рецепту лекарствам, особенно среди пациентов, которые предпочитают нефармакологические варианты лечения. Тем не менее все еще существует нерешенная проблема, связанная с количественным и качественным контролем ХС, содержащегося в пищевых добавках и нутрицевтических продуктах, и его эффективности как противовоспалительного препарата. В одном из исследований [18] были протестированы 10 пищевых добавок и 2 фармацевтических препарата, содержащих ХС, на чистоту, титр и происхождение, а также проведено исследование *in vitro* с использованием одной и той же конечной концентрации на первичных хондроцитах и синовиоцитах с точки зрения жизнеспособности клеток, активации пути воспаления, опосредованного NF-κB, СОМР-2, ИЛ-6 и ИЛ-8. Среди всех протестированных образцов продукты фармацевтического класса продемонстрировали эффективную динамику биомаркеров, противовоспалительных воспалению и улучшающих жизнеспособность и физиологическое состояние клеток первичных хондроцитов и синовиоцитов человека с ОА. В отличие от этого, большинство пищевых добавок были цитотоксичными в тестируемых концентрациях, и только 3 из 10 показали сходство с фармацевтическими образцами *in vitro*.

В другом исследовании [22] проведено сравнение 2 фармацевтических препаратов, содержащих ХС, и 3 пищевых добавок с комбинацией ХС и глюкозамина (ГА). Анализ показал, что содержание ХС и ГА во всех пищевых добавках было ниже заявленных значений — в диапазоне от -6,9% до -14,7% и от -59,5% до -68,8% соответственно. Фармацевтические препараты снижали экспрессию СОМР-2, уровень ИЛ-6 и ИЛ-8, в отличие от пищевых добавок, которые не влияли на эти показатели.

Хочется отметить, что эта позиция прозвучала в рекомендациях ESCO в 2019 г. [2]. Рабочая группа дала настоятельную рекомендацию использовать высококачественный ХС для долгосрочной фоновой терапии. В арсенале врача в РФ в качестве ХС имеется препарат Структум (производство компании «Пьер Фабр»), содержащий оригинальную французскую субстанцию. Данное лекарственное средство широко изучено в плацебо-контролируемых ис-

следованиях и доказало свою эффективность и хорошую переносимость. На основании данных метаанализов доказано симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие препарата. Н. Schneider et al. [23] провели метаанализ рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, которые предварительно были отобраны и оценены на предмет адекватного ослепления при рандомизации, полноты последующих действий и объективности оценки результатов. Пациенты принимали ХС (Структурм) перорально в дозе 1 г/сут. По сравнению с плацебо применение ХС приводило к статистически значимому снижению интенсивности боли ($p=0,005$), улучшению функциональности ($p=0,01$) и статистически значимому увеличению доли пациентов, ответивших на терапию по OMERACT-OARSI ($p=0,003$).

М.С. Hochberg [24] был обновлен метаанализ двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности ХС в качестве структурно-модифицирующего препарата при ОА коленного сустава. Было показано, что применение ХС приводит к небольшому, но статистически значимому ($p=0,0002$) замедлению скорости уменьшения суставной щели у пациентов с симптоматическим рентгенологическим ОА коленного сустава.

Какое место занимает ХС в современных рекомендациях? ХС представлен в Клинических рекомендациях Минздрава России 2021 г. «Коксартроз» и «Гонартроз» как препарат, рекомендованный на начальных стадиях заболевания и при множественном поражении суставов. В рекомендациях подчеркнуто, что он относится вместе с глюкозамином и их комбинациями к средствам базисной терапии ОА и эта группа называется симптоматическими лекарственными средствами замедленного действия (СЛСЗД) [7, 8].

С 2014 г. и по настоящее время в рекомендациях ESCEO рабочая группа рекомендует начать фоновую терапию ОА коленного сустава препаратами группы SYSADOA, в т. ч. ХС, на первом этапе выбора терапии одновременно с немедикаментозным вмешательством [2]. В 2018 г. в рекомендации EULAR ХС включен как препарат, эффективный для облегчения симптомов ОА кистей [25] по результатам плацебо-контролируемого исследования. В рекомендациях ACR 2019 г. [4] из всех SYSADOA только ХС получил рекомендацию как препарат с анальгетическим эффектом и хорошей переносимостью для пациентов с ОА кистей с градацией «условно рекомендуемый».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ХС в фармацевтическом варианте входит во все ключевые российские и международные рекомендации по ведению пациентов с ОА и может использоваться даже при начальных симптомах заболевания у пациентов с ОА в качестве первой линии терапии с целью уменьшения выраженности симптомов, улучшения качества жизни и прогноза заболевания.

Благодарность

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

Acknowledgements

The technical edition is supported by LLC "Pierre Fabre".

Литература / References

- Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA*. 2021;325(6):568–578. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
- Bruyère O., Honvo G., Veronesi N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220–233. DOI: 10.1002/art.41142.
- NICE. Osteoarthritis: care and management. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG177> (access date: 13.02.2022).
- Management of Osteoarthritis of the Knee (Non-Arthroplasty) Evidence-Based Clinical Practice Guideline. (Electronic resource.) <https://www.aaos.org/globalassets/quality-and-practice-resources/osteoarthritis-of-the-knee/oak3cpg.pdf> (access date: 13.02.2022).
- Клинические рекомендации. Коксартроз. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1 (дата обращения: 13.02.2022). [Clinical guidelines. Coxarthrosis. 2021. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1 (access date: 13.02.2022) (in Russ.)].
- Клинические рекомендации. Гонартроз. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1 (дата обращения: 13.02.2022). [Clinical guidelines. Gonarthrosis. 2021. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1 (access date: 13.02.2022) (in Russ.)].
- Bichsel D., Liechti F.D., Schlapbach J.M., Wertli M.M. Cross-sectional Analysis of Recommendations for the Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis in Clinical Guidelines. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022;103(3):559–569.e5. DOI: 10.1016/j.apmr.2021.07.801.
- Arden N.K., Perry T.A., Bannuru R.R. et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):59–66. DOI: 10.1038/s41584-020-00523-9.
- Лиля А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. Современная ревматология. 2019;13(2):4–8. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.
- [Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;13(2):4–8 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363–388. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- Dell'Isola A., Allan R., Smith S.L. et al. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):425. DOI: 10.1186/s12891-016-1286-2.
- Roman-Blas J.A., Mendoza-Torres L.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Setting up distinctive outcome measures for each osteoarthritis phenotype. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20937966. DOI: 10.1177/1759720X20937966.
- Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991–1000. DOI: 10.1002/acr.24008.
- Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998;6 Suppl A:14–21. DOI: 10.1016/s1063-4584(98)80006-x.
- Tan B.H., Ahemad N., Pan Y. et al. In vitro inhibitory effects of glucosamine, chondroitin and diacerein on human hepatic CYP2D6. *Drug Metab Pers Ther*. 2021. DOI: 10.1515/dmdi-2020-0182.
- Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. et al. Comparative Analyses of Pharmaceuticals or Food Supplements Containing Chondroitin Sulfate: Are Their Bioactivities Equivalent? *Adv Ther*. 2019;36(11):3221–3237. DOI: 10.1007/s12325-019-01064-8.
- Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Насонов Е.Л. и др. Структурм (хондроитин сульфат) — новое средство для лечения остеоартроза. *Терапевтический архив*. 1999;5:51–53. [Alekseyeva L.I., Benevolenskaya L.I., Nasonov Ye.L. et al. Structum (chondroitin sulfate) — a new drug for the treatment of osteoarthritis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1999;5:51–53 (in Russ.)].
- Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.

21. Reginster J.Y., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1537–1543. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
22. Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. et al. Chondroitin Sulfate in USA Dietary Supplements in Comparison to Pharma Grade Products: Analytical Fingerprint and Potential Anti-Inflammatory Effect on Human Osteoarthritic Chondrocytes and Synoviocytes. *Pharmaceutics.* 2021;13(5):737. DOI: 10.3390/pharmaceutics13050737.
23. Schneider H., Maheu E., Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with structum®. *Open Rheumatol J.* 2012;6:183–189. DOI: 10.2174/1874312901206010183.
24. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18 Suppl 1:S28–31. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.016.
25. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):16–24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Федорова Эльвина Альбертовна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ

Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0002-6837-5728.

Контактная информация: Якупова Светлана Петровна, e-mail: YakupovaSP@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.02.2022.

Поступила после рецензирования 25.02.2022.

Принята в печать 24.03.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

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

Elvina A. Fedorova — 6th year student of the Medical Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6837-5728.

Contact information: Svetlana P. Yakupova, e-mail: YakupovaSP@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 01.02.2022.

Revised 25.02.2022.

Accepted 24.03.2022.

Структурм

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ 500 МГ

На передовой, чтобы действовать¹

Сохранить движение в суставах

Торговое название: Структурм. МНН: Хондроитина сульфат. Показания: Остеоартрозы, межпозвоночный остеохондроз. Способ применения: внутрь по 1 г/сут (по 1 капсуле 2 раза в день). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; возраст до 15 лет. Меры предосторожности: не рекомендуется во время беременности и грудного вскармливания. С осторожностью: пациентам с кровотечениями и склонностью к кровотечениям. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. РУ: ЛП-№(000344)-(PF-RU), 7-PFMC-STR-FEB-2022

1. Bruyere O et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 49 (2019) 337-350.

Производитель: «Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция. Адрес для приема претензий: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15. Тел.: +7 (495) 789-95-33, факс: +7 (495) 789-95-34. <http://www.pierre-fabre.com/ru-ru>

Подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению. Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-153-158

Эозинофильный фасциит: современный взгляд на диагностику и лечение

А.А. Акимова, М.А. Травин, Е.А. Летягина, М.А. Королев

НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Эозинофильный фасциит — это системное заболевание склеродермической группы, характеризующееся уплотнением кожи и фасций конечностей, реже — туловища. Заболевание впервые описано Л.Е. Shulman в 1974 г. Редкие встречаемость и описания в литературе данной патологии не позволяют накопить достаточно данных для более четкого понимания заболевания и уточнения эпидемиологических данных. Сложности в постановке диагноза связаны с тем, что клиническая и морфологическая картина заболевания на ранней стадии очень схожа с кожными проявлениями при системной склеродермии, а для развития органных поражений необходимо длительное время. Каждый описанный случай очень ценен. В статье представлен клинический случай верификации диагноза эозинофильного фасциита у 46-летнего мужчины с клиническими проявлениями в виде уплотнения кожи конечностей, наличием гиперэозинофилии в крови и неспецифическими маркерами воспалительной реакции. При диагностике использованы инструментальные методики: магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, биопсия. Для купирования воспаления пациенту были назначены глюкокортикоиды и цитостатики. На фоне лечения отмечена положительная динамика. Представленное наблюдение демонстрирует возможности динамического контроля течения заболевания при помощи ультразвукового исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эозинофильный фасциит, склеродермия, УЗИ, биопсия, клиническое наблюдение, метотрексат.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Акимова А.А., Травин М.А., Летягина Е.А., Королев М.А. Эозинофильный фасциит: современный взгляд на диагностику и лечение. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):153–158. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-153-158.

Eosinophilic fasciitis: a modern view of diagnosis and treatment

A.A. Akimova, M.A. Travin, E.A. Letyagina, M.A. Korolev

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, the branch of the Research Center of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Eosinophilic fasciitis is a systemic disease of the scleroderma group, characterized by skin and fascia induration of the upper and lower extremities, less commonly — of the trunk. The disease was first described by L.E. Shulman in 1974. The rare occurrence and literature description of this pathology do not present enough data for a clear understanding of the disease and clarification of epidemiological data. Clinical and morphological picture of the disease onset is very similar to the skin manifestations in systemic scleroderma (and it takes a long time for the development of organ lesions), so it complicates the diagnosis establishment. Each case described is very valuable. The article presents a clinical case of diagnosis verification concerning eosinophilic fasciitis in a 46-year-old male patient with clinical manifestations as skin induration of the extremities, hypereosinophilia of the blood and nonspecific inflammatory markers. The following instrumental techniques were used in the diagnosis: magnetic resonance imaging, ultrasound, biopsy. To relieve inflammation, the patient was prescribed glucocorticoids and cytostatics. Positive tendency was noted during the treatment. The presented case demonstrates the possibilities concerning the dynamic control of the disease course using ultrasound.

KEYWORDS: eosinophilic fasciitis, scleroderma, ultrasound, biopsy, case report, methotrexate.

FOR CITATION: Akimova A.A., Travin M.A., Letyagina E.A., Korolev M.A. Eosinophilic fasciitis: a modern view of diagnosis and treatment. Russian Medical Inquiry. 2022;6(3):153–158 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-153-158.

ВВЕДЕНИЕ

Эозинофильный фасциит — это системное заболевание склеродермической группы, характеризующееся уплотнением кожи и фасций конечностей, реже — туловища. Заболевание впервые описано Л.Е. Shulman в 1974 г. [1]. Редкая встречаемость данной патологии и небольшое количество публикаций о ней не позволяют накопить достаточно данных для более объемного понимания клинического течения заболевания и уточнения эпидемиологических данных. Еще в конце прошлого века исследователи заявили, что эозинофильный фасциит является самостоятельным заболеванием

склеродермической группы с определенным характерным комплексом симптомов. Клиническое своеобразие эозинофильного фасциита обусловлено особенностями течения воспаления соединительной ткани кожи и оболочек сосудов с другими механизмами развития заболевания [2]. В 2019 г., к моменту публикации диагностических критериев эозинофильного фасциита, в Японии зафиксировано около 100 случаев [3]. В России к настоящему времени описаны единичные случаи этого заболевания. В основном заболевают взрослые в возрасте от 20 до 60 лет. Чаще болезнь развивается у мужчин.

Сложности в постановке диагноза эозинофильного фасциита связаны с тем, что клиническая и морфологическая картина заболевания очень схожа с проявлениями при системной склеродермии. Однако поражение внутренних органов при эозинофильном фасциите развивается на протяжении длительного времени.

Дебют эозинофильного фасциита часто бывает острым, во многих случаях возникает после тяжелых физических упражнений или травмы. Первоначальные симптомы, связанные с эозинофильным фасциитом, включают боль, отек и пигментацию кожи, в первую очередь рук и ног. Вовлеченная в процесс кожа может краснеть, иметь локальное повышение температуры, утолщаться и уплотняться. Со временем кожа может потерять эластичность и приобрести характерную древесную, бугристую текстуру или текстуру апельсиновой корки. Характерной чертой являются неглубокие бороздки на коже, которые проходят вдоль нижележащих вен [4]. Прогрессирующие воспалительные изменения кожи совместно с изменением фасций при эозинофильном фасциите часто вызывают ограничение подвижности конечностей и формирование контрактур. У больных могут развиваться неспецифические симптомы, характерные для общевоспалительных реакций, такие как усталость, снижение массы тела, повышение температуры, астения. При этом мышечная сила обычно не страдает, а уровень креатинфосфокиназы остается нормальным [4, 5]. При вовлечении предплечий возникает синдром запястного канала, вызванный сдавлением срединного нерва, характеризующийся ощущением онемения, покалывания, жжения, боли и слабости в кисти [6]. Симптомы медленно прогрессируют и со временем могут затруднить сжимание кулака или захват мелких предметов. Неспецифические симптомы связаны с повышением маркеров воспаления, таких как СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ). В начале заболевания в периферической крови фиксируется эозинофилия, которая быстро нивелируется на фоне терапии и впоследствии может не выявляться [5].

Одним из важных диагностических методов эозинофильного фасциита является патогистологическое исследование кожного биоптата. Биопсия выполняется на всю толщу дермы с подкожно-жировой клетчаткой, подлежащих соединительных тканей с захватом фасции. При гистологическом исследовании обнаруживается выраженное утолщение фасции за счет грубоволокнистого фиброза и склероза с воспалительной продуктивной инфильтрацией из лимфоцитов, гистиоцитов и плазмочитов. Появление в инфильтрате эозинофилов типично для ранних стадий эозинофильного фасциита, но является не постоянным признаком и определяется в половине наблюдений [3]. В дерме также определяются очаги фиброза и склероза, умеренно выраженная хроническая воспалительная инфильтрация, преимущественно периваскулярная. В ряде случаев при эозинофильном фасциите выявляется атрофия потовых желез, лимфоидные фолликулы с герминативными центрами.

Для эозинофильного фасциита нехарактерны поражение внутренних органов, развитие синдрома Рейно, поражение кистей и стоп. С учетом различий в тактике фармакологической терапии для достижения успехов в лечении необходима точная постановка диагноза. Для диагностики эозинофильного фасциита в мире используют различные методы визуализации: МРТ, позитронно-эмиссионную томографию, УЗИ [7–9]. А. Akesson et al. [10] в течение нескольких лет изучали мягкие ткани у больных склеродерми-

ей. Было показано, что увеличение толщины и эхогенности кожи при УЗИ позволяет заподозрить эозинофильный фасциит у пациентов склеродермической группы [10]. Однако в последнюю версию диагностических критериев по визуализации эозинофильного фасциита включена только МРТ. Несколько лет назад Японской дерматологической ассоциацией были опубликованы диагностические критерии эозинофильного фасциита [3]:

Большой критерий: симметричное склеротическое поражение 4 конечностей (в отсутствие феномена Рейно и системного склероза).

Малые критерии: фиброз подкожной клетчатки, соединительной ткани с утолщением фасции и клеточной инфильтрацией эозинофилами и моноцитами по данным гистологического исследования биоптата кожи с фасцией; утолщение фасций по данным МРТ.

Наличие большого критерия и хотя бы одного из малых критериев позволяет верифицировать заболевание [3].

Представляем собственное клиническое наблюдение пациента с эозинофильным фасциитом (согласие пациента на публикацию его персональных данных получено).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мужчина, 44 года, европеоидной расы, с осени 2019 г. после перенесенной респираторной инфекции отметил появление болей в голенях, ощущение натяжения, стягивания, отек и пигментацию кожи голеней. С июля 2020 г. у пациента отмечался субфебрилитет 37,2–37,5 °С, появилось уплотнение сухожилий на левом предплечье, прогрессировало уплотнение кожи голеней. В сентябре 2020 г. в общем анализе крови обращали на себя внимание эозинофилия 22% (1,8 тыс./мкл), увеличение СОЭ до 43 мм/ч и уровня СРБ до 59,7 мг/л. Пациент наблюдался у терапевта амбулаторно, неоднократно проводилось обследование на инфекционные и паразитарные заболевания. Выявлен описторхоз, проведено лечение празиквантелом, однако улучшения состояния не отмечалось. В ноябре 2020 г. пациент обратился к ревматологу с жалобами на боли в мышцах голеней, голеностопных суставах, на ограничение движений в голеностопных и лучезапястных суставах, онемение, ощущение покалывания в кистях. При объективном осмотре выявлено уплотнение кожи голеней и предплечий без феномена Рейно. На голенях: очаги гиперпигментации и отека кожи с очаговой алопецией (рис. 1), отмечались невозможность собрать кожу в складку, болезненность при пальпации пигментированных участков, ограничение объема движений в голеностопных суставах. На верхних конечностях: уплотнение кожи предплечий, контурирование сухожилий и вен дистальных отделов предплечий, значительное ограничение движений в лучезапястных суставах.

При лабораторном обследовании выявлено повышение относительного (до 13%) и абсолютного (до 0,7 тыс./мкл) показателя эозинофилов, СОЭ — 32 мм/ч, СРБ — 57,04 мг/л; креатинфосфокиназа — в пределах референсных значений. Маркеры аутоиммунных заболеваний: ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, антитела к ДНК, антинуклеарные антитела были отрицательными. Рентгенография кистей и стоп выявила сужение суставных щелей, умеренный субхондральный склероз, остеофиты. Специфических рентгенологических симптомов, характерных для склеродермической группы заболеваний, выявлено не было. Общее

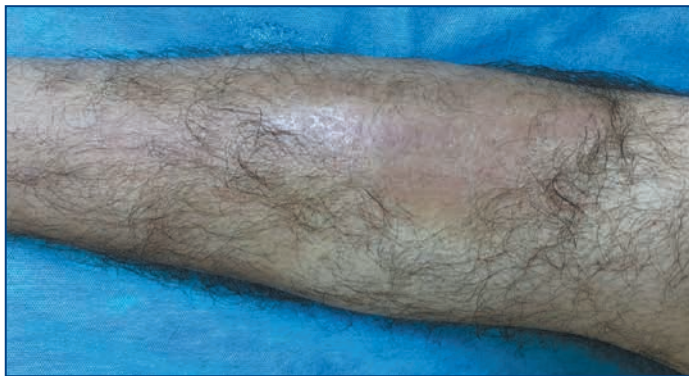


Рис. 1. Передняя поверхность голени с очагом гиперпигментации, отеком и алопецией

Fig. 1. Anterior tibial area with a focus of hyperpigmentation, edema and alopecia



Рис. 2. УЗ-эхограмма нижней трети голени (В-режим). Частота ультразвукового датчика 10 МГц. Определяется отек подкожной клетчатки (1) и ахиллова сухожилия (2)

Fig. 2. Ultrasound echogram of the distal third tibia (B-mode). Ultrasonic transducer frequency: 10 MHz. The presence of swelling of the subcutaneous tissue (1) and Achilles tendon (2)

обследование для поиска органной патологии (спирография и рентгенография грудной клетки, эхокардиография, УЗИ внутренних органов, фиброгастроскопия), нефрологическое обследование отклонений не выявили. При УЗИ мягких тканей отмечены следующие изменения: отек подкожной клетчатки на задней поверхности голени и изменение типичной эхоструктуры ахиллова сухожилия (рис. 2). На голени и дистальных отделах бедер были обнаружены гипозоногенные ободки вокруг сухожилий (рис. 3), утолщение фасций не менее чем в 2 раза (рис. 4А), феномен «трамвайного пути», что ярко демонстрирует расслоение фасции из-за отека. На сонограмме запястья — повышение эхогенности тканей вокруг срединного нерва (рис. 5).

При МРТ был выявлен отек подкожной клетчатки голени и предплечий, мышц на протяжении и в местах прикрепления фасций, межфасциальных пространств без признаков жировой дегенерации.

Пациенту была выполнена биопсия кожно-мышечного лоскута в области голени. При патоморфологическом исследовании выявлены признаки воспаления в дерме, фасциях и мышцах: гипертрофия, «огрубление» и гомогенизация соединительнотканых волокон, лимфомакрофагальные инфильтраты, формирование очагов фиброза (рис. 6–8).

В стационаре пациенту М. инициирована терапия преднизолоном 0,5 мг/кг и метотрексатом в дозе 10 мг/нед. под контролем безопасности терапии. В динамике че-



Рис. 3. УЗ-эхограмма бедра (В-режим). Частота ультразвукового датчика 8 МГц. При сканировании в горизонтальной плоскости выявляется гипозоногенный ободок вокруг сухожилий (1), что говорит об отеке соединительной ткани

Fig. 3. Ultrasound echogram of the hip (B-mode). Ultrasonic transducer frequency: 8 MHz. Scanning in the horizontal plane reveals a hypoechoic halo around the tendons (1), which indicates connective tissue edema

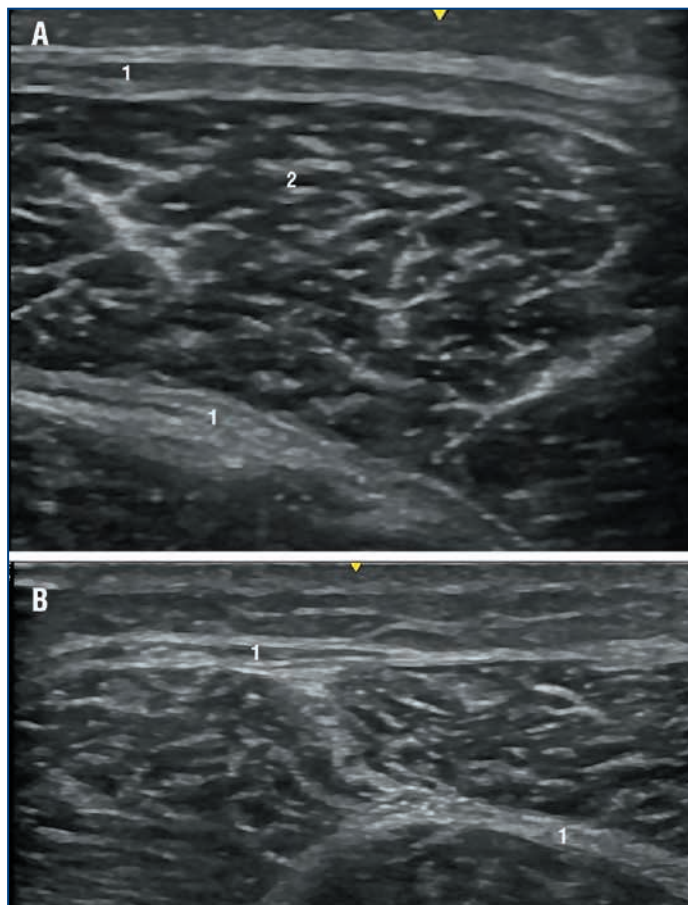


Рис. 4. УЗ-эхограмма голени (В-режим) до (А) и через 3 мес. после (В) начала лечения. Частота ультразвукового датчика 8 МГц.

А — определяется утолщение фасций мышц — феномен «трамвайного пути» (1), утолщение перимизия (2); В — уменьшение толщины фасций мышц (1) на фоне лечения

Fig. 4. Ultrasound echogram of the tibia (B-mode) before (A) and 3 months after (B) the treatment start. Ultrasonic transducer frequency: 8 MHz.

А — fascia induration — the phenomenon of the "tramway" (1), perimysium induration (2); В — decrease in the fascia induration (1) after 3 months of follow-up

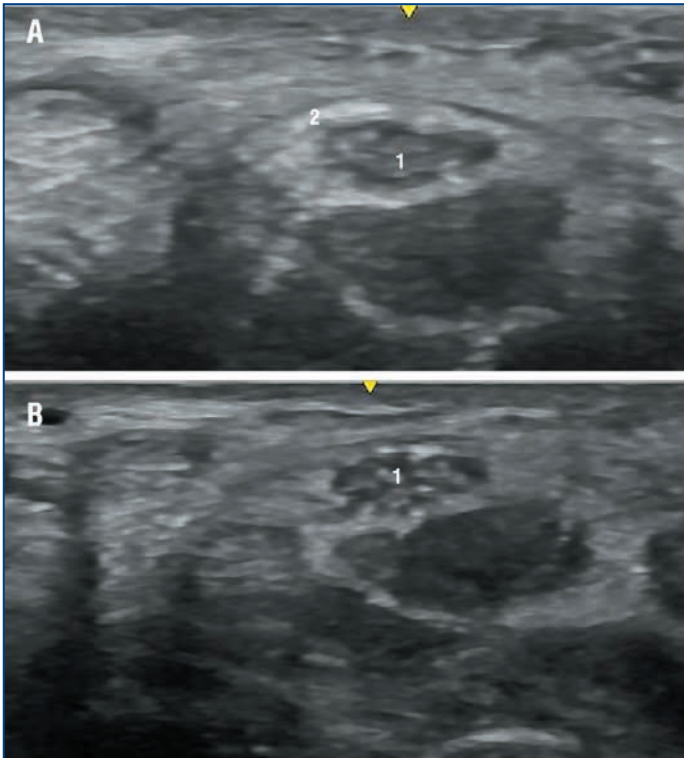


Рис. 5. УЗ-эхограмма кисти (В-режим) до (А) и через 3 мес. после (В) начала лечения. Частота ультразвукового датчика 14 МГц.

А — при сканировании в области запястья в горизонтальной плоскости видны структуры запястного канала: срединный нерв (1), вокруг него ободок повышенной эхогенности (2), что свидетельствует об уплотнении тканей; В — исчезновение гиперэхогенного ободка вокруг срединного нерва (1), что говорит об исчезновении уплотнения мягких тканей

Fig. 5. Ultrasound echogram of the hand (B-mode) before (A) and 3 months after (B) the treatment start. Ultrasonic transducer frequency: 14 MHz.

А — when scanning the wrist area, there are visible structures of the carpal canal in the horizontal plane: the median nerve (1), an echogenic halo around it (2), which indicates tissue induration; В — the disappearance of the hyperechogenic halo around the median nerve (1), which indicates the disappearance of soft tissue induration

рез 1 мес. пациент отметил уменьшение скованности в вовлеченных суставах, пигментации и незначительное уменьшение отека кожи. Лабораторные маркеры воспаления пришли в норму: эозинофилы — 1,7% (0,14 тыс./мкл), СОЭ — 6 мм/ч, СРБ — 2,7 мг/л. При дальнейшей оценке анализов никаких отклонений от референсных значений у пациента не выявлялось.

Через 3 мес. наблюдалась положительная клиническая динамика: увеличение объема движений в голеностопных и лучезапястных суставах по субъективным ощущениям на 30%, уменьшение онемения кистей, значительное уменьшение пигментации кожи. По данным УЗИ мягких тканей наблюдалось уменьшение утолщения межмышечных фасций (рис. 4В) не менее чем в 2 раза по сравнению с исходными значениями, частичное исчезновение феномена «травматических путей», в области запястных каналов — исчезновение гиперэхогенного ободка (рис. 5В). Клинически отмечалось купирование жалоб на онемение кистей.

Так как у пациента М. наметилась положительная динамика, то в плановом порядке была увеличена доза метотрексата до 17,5 мг/нед., а доза преднизолона снижена до 15 мг/сут. При отсутствии обострений эозинофильного

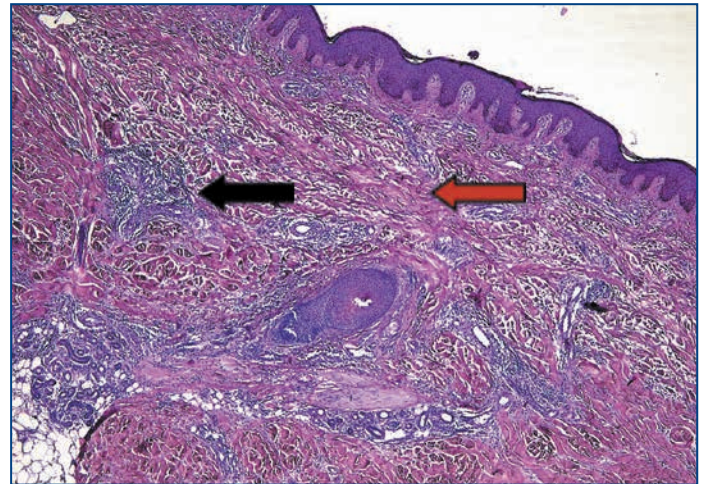


Рис. 6. Биоптат кожи на всю толщину дермы с подкожно-жировой клетчаткой.

Очаги фиброза в сетчатом слое дермы (красная стрелка), неспецифическая продуктивная воспалительная инфильтрация в глубоком слое дермы, грубоволокнистый фиброз (черная стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 50$

Fig. 6. A skin biopsy for the entire thickness of the dermis with subcutaneous fat.

Fibrosis foci in the reticular dermis (red arrow), nonspecific productive inflammatory infiltration in the reticular dermis, coarse fibrosis (black arrow). Hematoxylin and eosin stain. $\times 50$

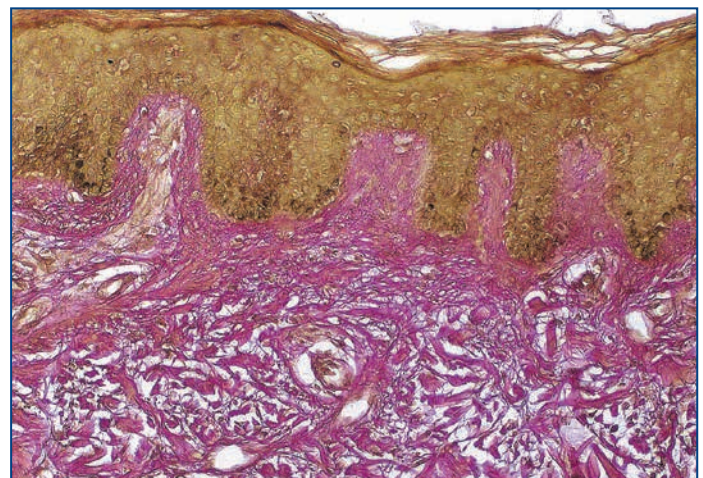


Рис. 7. Разрастание коллагеновых волокон (ярко-розовое окрашивание) преимущественно в сетчатом слое дермы. Окраска по Ван Гизону. $\times 200$

Fig. 7. The growth of collagen fibers (bright pink stain) is mainly in the reticular dermis. Van Gieson stain. $\times 200$

фасциита на фоне терапии — прогноз благоприятный, ожидаемый эффект от терапии — практически полное разрешение симптомов заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время не разработаны единые международные рекомендации по терапии эозинофильного фасциита. Решение о терапевтической тактике принимается на основании предшествующего опыта [5]. Поскольку эозинофильный фасциит относится к склеродермической группе заболеваний, ключевым моментом при выборе терапии является анализ эффективности лечения, проводимого при различных формах склеродермии. Первой линией

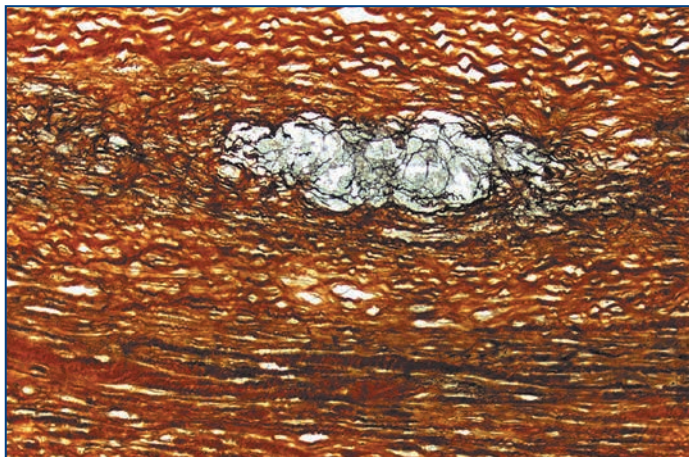


Рис. 8. Рыхлая сеть ретикулярных волокон (черного цвета) вокруг атрофированных потовых желез, грубоволокнистый фиброз в толще дермы. Импрегнация серебром по Гомори. $\times 400$

Fig. 8. Loose network of (black) reticular fibers around atrophied sweat glands, coarse fibrosis in the dermis. Gomori's silver impregnation. $\times 400$

(и неотъемлемой частью) терапии эозинофильного фасциита являются системные глюкокортикоиды в дозе 20–60 мг/сут. Титрация дозы основана на уменьшении клинических проявлений. При благоприятном течении терапия может быть прекращена в течение 1–2 лет.

A. Londoño Correa et al. [6] наблюдали пациентку с эозинофильным фасцитом, у которой случилось обострение на фоне терапии стероидами и метотрексатом. Ремиссии удалось добиться на фоне пульс-терапии стероидами (метилпреднизолон 500 мг внутривенно капельно 3 сут) с последующим назначением таблетированной формы препарата и циклофосфана в кумулятивной дозе 5 г и последующим уходом на микофенолата мофетил 2 г. E.V. Lamback et al. [11] представили клиническое наблюдение с достигнутым положительным эффектом лечения за 1 год. Вначале была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1 г внутривенно 3 сут, далее назначен преднизолон 60 мг/сут и метотрексат 15 мг/нед. [11]. A. Vukiej et al. [12] описали случай эозинофильного фасциита, при котором оказались неэффективны стероиды, а уменьшения клинических проявлений заболевания удалось достигнуть на фоне терапии циклоспорином в начальной дозе 5 мг/кг с последующим снижением дозы до 2,5 мг/кг. A.F. Nahhas et al. [13] сообщили об эффективности стероидов в сочетании с метотрексатом и двух циклов ритуксимаба по 2 инфузии на цикл по 1 г. Данная схема применена после отсутствия эффекта от пульс-терапии метилпреднизолоном, лечения микофенолатом, внутривенным иммуноглобулином, циклофосфамидом, гидроксихлорохином и с использованием различных вариантов фототерапии. S.R. Kim et al. [14] представили клиническое наблюдение эффективности терапии эозинофильного фасциита тофацитинибом 5 мг 2 р/сут и метотрексатом в дозе 10 мг/нед. Препараты были назначены после констатации отсутствия эффекта 60 мг преднизолона в течение 6 мес. [14]. E. Tkachenko et al. [15] опубликовали исследование об эффективности микофенолата мофетила у 14 пациентов с эозинофильным фасцитом. С. Romano et al. [16] добились стабилизации заболевания при использовании PUVA-терапии у 3 пациентов с неэффективностью и непереносимостью цитостатиков.

С учетом положительного мирового опыта применения метотрексата в лечении различных форм склеродермии, согласно обновленным рекомендациям Европейской антиревматической лиги по лечению системного склероза [17, 18] в качестве цитостатика у представленного нами пациента был выбран доступный и удобный в использовании таблетированный метотрексат в стартовой дозе 10 мг (с последующим увеличением до 17,5 мг/нед.). На фоне применения данного препарата мы зафиксировали положительную динамику клинической картины.

В публикациях последнего десятилетия имеется достаточное количество упоминаний об использовании УЗИ как вспомогательного и вполне убедительного метода визуализации мягких тканей [9, 10]. Проведение УЗИ в серошкальном режиме, с использованием линейных высокочастотных датчиков, позволяет визуализировать поверхностные мягкие ткани [19]. В представленном нами наблюдении показана сопоставимость выявляемости ключевых патологических феноменов (отек мягких тканей и фасций, наличие жидкости вокруг сухожилий) по результатам МРТ и УЗИ. Однако оценка степени отека мышечной ткани в таких случаях сложна (или достаточно субъективна) по УЗИ из-за того, что при симметричном поражении конечностей нет возможности сделать сравнение со здоровой стороной. Данные УЗИ не входят в диагностические критерии эозинофильного фасциита. Однако неоспоримыми преимуществами УЗИ перед МРТ являются: большая доступность исследования, возможность выполнения на приеме, практически полное отсутствие противопоказаний к исследованию по сравнению с МРТ, дешевизна исследования, возможность более частого применения для более точной визуальной оценки состояния фасций при динамической оценке на фоне терапии. Весомым преимуществом является возможность использования УЗИ при выборе места проведения биопсии. Таким образом, включение ультразвуковых признаков в критерии диагностики эозинофильного фасциита позволяет ускорить постановку диагноза и своевременно начать терапию. Считаем возможным включить УЗИ в рекомендации по диагностике эозинофильного фасциита и мониторингу эффективности терапии этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эозинофильный фасцит и его осложнения часто протекают под маской других заболеваний: апластической анемии, аутоиммунной гемолитической анемии, атопического дерматита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, миелодиспластического синдрома и др. Кроме типичных лабораторных показателей (эозинофилия, гипергаммаглобулинемия и повышенная СОЭ) в диагностике эозинофильного фасциита необходимо учитывать данные УЗИ и МРТ. При этом с учетом безопасности и доступности УЗИ этот метод диагностики можно использовать и для мониторинга эффективности терапии указанного заболевания. Как правило, клинические и лабораторные показатели улучшаются на фоне приема системных кортикостероидов, однако некоторые пациенты, как в представленном клиническом наблюдении, оказываются резистентными к стероидной терапии. Поэтому к стартовому курсу терапии добавляют такие препараты, как циклоспорин, циклофосфамид или метотрексат, что позволяет добиться положительной динамики.

Литература / References

- Shulman L.E. Diffuse fasciitis with hypergamma-globulinaemia and eosinophilia: a new syndrome? *Trans Assoc Am Physicians*. 1976;88:70–86.
- Алексейчик С.Е., Бизюк Л.А. Дифференциальная диагностика эозинофилии. *Лечебное дело*. 2010;2(12):65–79. [Aleksejchik S.E., Bizyuk L.A. Differential diagnosis of eosinophilia. *Lechebnoe delo*. 2010;2(12):65–79 (in Russ.).]
- Ihn H. Eosinophilic fasciitis: From pathophysiology to treatment. *Allergol Int*. 2019;68(4):437–439. DOI: 10.1016/j.alit.2019.03.001.
- Mazori D.R., Femia A.N., Vleugels R.A. Eosinophilic Fasciitis: an Updated Review on Diagnosis and Treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(12):74. DOI: 10.1007/s11926-017-0700-6.
- Jinnin M., Yamamoto T., Asano Y. et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of eosinophilic fasciitis. *J Dermatol*. 2018;45(8):881–890. DOI: 10.1111/1346-8138.14160.
- Londoño Correa A., Londoño Á., Ruiz A.C., Mesa M. Fasciitis eosinofílica: reporte de un caso. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2018;25(1):63–68. DOI: 10.1016/j.rcreu.2017.03.001.
- Moulton S.J., Kransdorf M.J., Ginsburg W.W. et al. Eosinophilic fasciitis: spectrum of MRI findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(3):975–978. DOI: 10.2214/ajr.184.3.01840975.
- Kim H.J., Lee S.W., Kim G.J., Lee J.H. Usefulness of FDG PET/CT in the diagnosis of eosinophilic fasciitis. *Clin Nucl Med*. 2014;39(9):801–802. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000260.
- Verenes M., Stone S.L., Hobson-Webb L.D. et al. Neuromuscular ultrasound findings in eosinophilic fasciitis: A case series and literature review. *Muscle Nerve*. 2018;58(2):E15–E18. DOI: 10.1002/mus.26150.
- Akesson A., Hesselstrand R., Scheja A., Wildt M. Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):791–796. DOI: 10.1136/ard.2003.012146.
- Lamback E.B., Resende F.S., Lenzi T.C. Eosinophilic fasciitis. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5 suppl 1):57–59. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164683.
- Bukiej A., Dropiński J., Dyduch G., Szczeklik A. Eosinophilic fasciitis successfully treated with cyclosporine. *Clin Rheumatol*. 2005;24(6):634–636. DOI: 10.1007/s10067-005-1099-4.
- Nahhas A.F., Alam M., Lim H.W. Rituximab as a therapeutic consideration for refractory eosinophilic fasciitis. *Int J Dermatol*. 2018;57(5):614–615. DOI: 10.1111/ijd.13940.
- Kim S.R., Charos A., Damsky W. et al. Treatment of generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib. *JAAD Case Rep*. 2018;4(5):443–445. DOI: 10.1016/j.jdcr.2017.12.003.
- Tkachenko E., Steuer A.B., Lo K. et al. Mycophenolate Mofetil for Eosinophilic Fasciitis: A Retrospective Analysis From 3 Tertiary Care Centers. *JAMA Dermatol*. 2020;156(5):595–597. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.0120.
- Romano C., Rubegni P., De Aloe G. et al. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of eosinophilic fasciitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(1):10–13. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2003.00587.x.
- Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J. et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327–1339. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
- Насонов Е.Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии. *РМЖ*. 2000;9:372–376. [Nasonov E.L. 50 years of methotrexate use in rheumatology. *RMJ*. 2000;9:372–376 (in Russ.).]
- Громов А.И., Буйлов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Gromov A.I., Builov V.M. Radiation diagnostics and therapy in urology. М.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Акимова Анна Александровна — врач-ревматолог отделения ревматологии, м.н.с. лаборатории патологии соединительной ткани НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; ORCID iD 0000-0003-1099-3256.

Травин Михаил Андреевич — к.м.н., патологоанатом, заведующий лабораторией функциональной морфологии лимфатической системы НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; ORCID iD 0000-0001-6385-5784.

Летягина Елена Алексеевна — к.м.н., заведующая отделением ревматологии, с.н.с. лаборатории патологии соединительной ткани НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-6275-2924.

Королев Максим Александрович — к.м.н., заместитель руководителя НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630060, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2; ORCID iD 000-0002-4890-0847.

Контактная информация: Акимова Анна Александровна, e-mail: anya-zemtsova@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 19.01.2022.

Потупила после рецензирования 11.02.2022.

Принята в печать 11.03.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Anna A. Akimova — rheumatologist of the Department of Rheumatology, Junior Research Fellow of the Laboratory of Connective Tissue Pathology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, the branch of the Research Center of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 2, Timakov str., Novosibirsk, 630060, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1099-3256.

Mikhail A. Travin — C. Sc. (Med.), forensic pathologist, Head of the Laboratory of Functional Morphology of the Lymphatic System, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, the branch of the Research Center of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 2, Timakov str., Novosibirsk, 630060, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6385-5784.

Elena A. Letyagina — C. Sc. (Med.), Head of the Rheumatology Department, Senior Researcher of the Laboratory of Connective Tissue Pathology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, the branch of the Research Center of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 2, Timakov str., Novosibirsk, 630060, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6275-2924.

Maxim A. Korolev — C. Sc. (Med.), Deputy Head of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, the branch of the Research Center of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 2, Timakov str., Novosibirsk, 630060, Russian Federation; ORCID iD 000-0002-4890-0847.

Contact information: Anna A. Akimova, e-mail: anya-zemtsova@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 19.01.2022.

Revised 11.02.2022.

Accepted 11.03.2022.

Резолюция Регионального экспертного совета главных ревматологов Москвы и Московской области «Место нового блокатора рецептора ИЛ-6 — препарата левилимаб в терапии пациентов с ревматоидным артритом»

18 декабря 2021 г. в Москве прошло заседание Регионального экспертного совета (РЭС) главных ревматологов Москвы и Московской области. Председателями РЭС выступили главный внештатный ревматолог г. Москвы, доцент кафедры общей терапии ФУФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России к.м.н. А.И. Загребнева, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава Московской области, руководитель отделения ревматологии, профессор кафедры терапии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского д.м.н. Д.Е. Каратеев, сопредседателем — профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России д.м.н. Е.В. Жилиев. В ходе заседания РЭС были рассмотрены доклады, посвященные факторам неблагоприятного прогноза течения ревматоидного артрита; возможностям раннего назначения ГИБП; месту левилимаба в лечении пациентов с ревматоидным артритом на основании данных по эффективности и безопасности, полученных в ходе клинических исследований AURORA и SOLAR. По итогам РЭС было принято решение о том, что препарат левилимаб (Илсира®) может быть рекомендован для широкого применения у пациентов с активным РА при недостаточной эффективности или непереносимости синтетических базисных противовоспалительных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: левилимаб, блокатор рецептора интерлейкина 6, базисные противовоспалительные препараты, лечение ревматоидного артрита.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Загребнева А.И., Каратеев Д.Е., Жилиев Е.В. Резолюция Регионального экспертного совета главных ревматологов Москвы и Московской области «Место нового блокатора рецептора ИЛ-6 — препарата левилимаб в терапии пациентов с ревматоидным артритом». РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):159–160.

Resolution of the Regional Expert Council of the leading rheumatologists of Moscow and the Moscow Region "Levilimab: new IL-6 receptor blocker in the treatment of patients with rheumatoid arthritis"

On December 18, 2021, the Regional Expert Council (REC) of the leading rheumatologists of Moscow and the Moscow Region held a session in Moscow. The chairmen of the REC were A.I. Zagrebneva (C. Sc. (Med.), Leading Independent Rheumatologist of Moscow, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Pirogov Russian National Research Medical University) and D.E. Karateev (D. Sc. (Med.), Leading Independent Rheumatologist of the Ministry of Health of the Moscow Region, Head of the Department of Rheumatology, Professor of the Department of Internal Medicine of the M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute), co-chairman was E.V. Zhilyaev (D. Sc. (Med.), Professor of the Department of Rheumatology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Professor of the Department of Faculty Therapy named after Acad. A.I. Nesterov of the Pirogov Russian National Research Medical University). During the REC session, the following reports were considered: the factors of poor prognosis concerning the rheumatoid arthritis course; the possibilities of GEBDs early administration; the role of levilimab in the treatment of patients with rheumatoid arthritis based on efficacy and safety data obtained during the AURORA and SOLAR clinical trials. At the end of the REC session, it was concluded that levilimab (Ilsira®) can be recommended for widespread use in patients with active rheumatoid arthritis with insufficient efficacy or intolerance to basic synthetic anti-inflammatory drugs.

KEYWORDS: levilimab, IL-6 receptor blocker, basic anti-inflammatory drugs, treatment of rheumatoid arthritis.

FOR CITATION: Zagrebneva A.I., Karateev D.E., Zhilyaev E.V. Resolution of the Regional Expert Council of the leading rheumatologists of Moscow and the Moscow Region "Levilimab: new IL-6 receptor blocker in the treatment of patients with rheumatoid arthritis". Russian Medical Inquiry. 2022;6(3):159–160 (in Russ.).

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. РА является частью и одним из наиболее тяжелых заболеваний человека, что определяет медицинское и социально-экономическое значение этой патологии.

При отсутствии адекватной терапии РА вызывает стойкую потерю нетрудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет от начала болезни и при-

водит к существенному сокращению продолжительности их жизни, в первую очередь за счет увеличения риска развития коморбидных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, остеопороза, тяжелых инфекций, опухолей.

Основу лечения РА составляет медикаментозная противовоспалительная терапия, предусматривающая использование широкого спектра препаратов, существенно различающихся по структуре, фармакологическим свойствам и механизмам действия.

В последние десятилетия для лечения РА разработаны инновационные генно-инженерные биологические

препараты (ГИБП) — моноклональные антитела или другие белковые молекулы, блокирующие активность ключевых провоспалительных цитокинов и/или патологическую активацию клеток иммунной системы, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании.

18 декабря 2021 г. в Москве прошло заседание Регионального экспертного совета (РЭС) главных ревматологов Москвы и Московской области, председателями которого выступили главный внештатный ревматолог г. Москвы, доцент кафедры общей терапии ФУФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России к.м.н. А.И. Загребнева, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава Московской области, руководитель отделения ревматологии, профессор кафедры терапии ФУВ МОНКИ им. М.Ф. Владимирского д.м.н. Д.Е. Каратеев.

Цель экспертного совета: определить место левилимаба в лечении пациентов с РА на основании данных по эффективности и безопасности.

Левелимаб (Илсира®) является последним зарегистрированным в РФ на сегодняшний день представителем группы ГИБП для лечения РА — оригинальным блокатором рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6Р) человека, разработанным и производимым компанией ЗАО «Биокад» (Россия).

На основании результатов двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы BCD-089-4/CORONA левилимаб 22 декабря 2020 г. был зарегистрирован для лечения синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых пациентов, а ранее в соответствии с распоряжением правительства РФ от 12 октября 2020 г. № 2626-р включен в перечень ЖНВЛП.

Клиническая эффективность и безопасность левилимаба у пациентов с активным РА оценивались в ходе многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований II фазы (BCD-089-2/AURORA) и III фазы (BCD-089-3/SOLAR). В указанных исследованиях в отношении левилимаба были продемонстрированы преимущество по клинической эффективности перед плацебо, хорошая переносимость и низкая иммуногенность.

С учетом представленных докладов в рамках дискуссии участников РЭС были сформулированы следующие основные положения:

- Среди ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, блокаторы ИЛ-6Р являются одними из наиболее изученных и длительно используемых лекарственных средств в реальной практике.

- С учетом роли ИЛ-6 в патогенезе РА блокаторы ИЛ-6Р как класс имеют ряд преимуществ перед другими ГИБП.

- Левелимаб как представитель класса блокаторов ИЛ-6Р может стать препаратом выбора для лечения пациентов с ярко выраженными проявлениями РА:

- конституциональными: боль во многих суставах, длительная утренняя скованность, слабость, похудание, бессонница, лихорадка, депрессия;
- лабораторными нарушениями: значительное увеличение концентрации С-реактивного белка, тяжелая анемия хронического воспаления;
- тяжелыми осложнениями, такими как вторичный амилоидоз внутренних органов.

- При недостаточной эффективности или непереносимости синтетических базисных противовоспалительных

препаратов (сБПВП), в том числе в сочетании с глюкокортикоидами, левилимаб, являясь оригинальным блокатором ИЛ-6Р с выраженной противовоспалительной активностью, позволяет добиться низкой активности болезни или клинической ремиссии у значительной части пациентов, а также предотвратить нарушение функции суставов.

В результате анализа итогов вышеуказанных клинических исследований и последующего обсуждения РЭС заключил:

1. Имеющиеся данные многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований II фазы (BCD-089-2/AURORA) и III фазы (BCD-089-3/SOLAR) позволяют констатировать следующее:

- препарат левилимаб в комбинации с метотрексатом демонстрирует несомненную клиническую эффективность у пациентов, не давших адекватного ответа на лечение метотрексатом, выражающуюся в снижении активности заболевания, повышении функциональных возможностей пациентов и улучшении их качества жизни;

- препарат левилимаб демонстрирует лечебные эффекты и профиль безопасности, характерные для класса препаратов — блокаторов рецептора ИЛ-6;

- препарат может быть рекомендован для лечения пациентов с РА, не достигших целевой активности на фоне лечения традиционными сБПВП.

2. На основании известных класс-специфических эффектов и данных клинических исследований препарата левилимаб РЭС дает следующие рекомендации по его практическому применению:

- препарат можно рассматривать как предпочтительный у пациентов с выраженными общими симптомами воспаления: высокий уровень С-реактивного белка, высокий тромбоцитоз, анемия, потеря массы тела, а также у пациентов с АА-амилоидозом; при оценке эффективности препарата предпочтение следует отдавать индексам активности заболевания, не включающим СОЭ и С-реактивный белок (СДАИ); при контроле безопасности следует тщательно мониторировать те же показатели и с той же частотой, как и при использовании других препаратов класса блокаторов ИЛ-6Р (тоцилизумаб, сарилумаб):

- показатели клинического анализа крови, клинического анализа мочи, креатинин, глюкоза, АЛТ, АСТ с частотой не менее 1 раз в 3 мес.;
- липидный спектр крови перед началом лечения и через 3 мес.;
- признаки латентной и манифестной туберкулезной инфекции 1 раз в 6 мес.

3. Необходим последующий анализ данных практического применения препарата левилимаб у больных с РА для уточнения профиля безопасности, относительных показаний и противопоказаний к применению, удержания на терапии.

С учетом вышеперечисленного левилимаб рекомендуется для широкого применения у пациентов с активным РА при недостаточной эффективности или непереносимости сБПВП.

Мероприятие проведено при поддержке компании АО «Биокад».

The event was supported by JSC "Biocad".



ИЛСИРА®
левилимаб

ПРОДОЛЖЕНИЕ СЛЕДУЕТ...

**ДОСТОВЕРНО ВЫСОКАЯ
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
У ПАЦИЕНТОВ С РА¹**

69% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
ACR20 НА 12-Й НЕДЕЛЕ

52% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
НИЗКОЙ АКТИВНОСТИ
К 24-Й НЕДЕЛЕ

42% ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ
РЕМИССИИ (DAS28-СОЭ)
К 24-Й НЕДЕЛЕ

**БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ
БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С РА¹**

Шприц с готовым раствором –
не требует подготовки перед
введением²

Полный цикл производства в РФ –
отсутствие зависимости от
импорта²

1. Мазуров В.И., и др.. Современная ревматология. 2021;15(4):13-23.
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-13-23>

2. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата ИЛСИРА® (левилимаб), ЛП-006244 от 05.06.2020, Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru>

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛСИРА®. Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ИЛСИРА®.

Регистрационный номер: ЛП-006244. **Международное непатентованное название (МНН):** левилимаб). **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения 180 мг/мл. **Фармакологические свойства.** Левилимаб – рекомбинантное моноклональное антитело к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) подкласса IgG1. Левилимаб связывается и блокирует как растворимые (РИЛР), так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (МИЛ6Р). Блокада обеих форм рецептора позволяет предотвратить развитие ИЛ-6-ассоциированного провоспалительного каскада. **Показания к применению:** Патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Ревматоидный артрит умеренной или высокой степени активности у взрослых с отсутствием адекватного ответа на терапию одним или несколькими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, в том числе для торможения рентгенологической прогрессии. Левилимаб применяется в комбинированной терапии с метотрексатом и/или другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левилимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые активные инфекции, включая туберкулез; сепсис, обусловленный патогенами, отличными от COVID-19; вирусный гепатит В; нейтропения менее $0,5 \cdot 10^9$ /л; тромбоцитопения менее $50 \cdot 10^9$ /л; повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 5 раз; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по классификации Чайлд-Пью); почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени тяжести (СКФ менее 30 мл/мин); детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание; комбинированное применение с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или применение в течение 1 месяца после терапии моноклональными антителами к ФНО-альфа. **С осторожностью.** Следует соблюдать осторожность при назначении левилимаба следующим категориям пациентов: с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамnestическими указаниями на них; с сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к развитию инфекций; в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний; после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью); с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин и ≥ 30 мл/мин); с дивертикулитом, дивертикулезом и язвенным поражением органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе в анамнезе, в связи с риском перфорации ЖКТ; с демиелинизирующими заболеваниями; у получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов. **Способ применения и дозы.** С целью патогенетической терапии синдрома высвобождения цитокинов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 324 мг однократно в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. В случае недостаточного эффекта первой дозы левилимаба возможно повторное введение препарата через 48 – 96 часов в дозе 324 мг в виде двух подкожных инъекций по 162 мг каждая. Решение о необходимости повторного введения принимается исключительно врачом. Для терапии ревматоидного артрита рекомендуемая доза препарата ИЛСИРА® составляет 162 мг один раз в неделю. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями в проведенных клинических исследованиях были повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), нейтропения и повышение уровня липидов в крови. Летальных исходов, связанных с терапией препаратом ИЛСИРА®, в ходе клинических исследований не было. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: *2 года. Отпускают по рецепту.

RU.ILSIRA.00148_05.08.2021_v1

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и 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.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) вывод/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.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.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.



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

*Когнитивные дефициты
пожилого человека*

19 – 20 мая 2022 г.

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

Регистрация на сайте geriatrics-conf.ru

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!