



# ТЕРАПИЯ

## THERAPY

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

### В НОМЕРЕ:

#### РЕВМАТОЛОГИЯ

«РЕВМАТОЛОГИЯ СЕГОДНЯ ЯВЛЯЕТСЯ ОДНОЙ ИЗ ДИНАМИЧНО РАЗВИВАЮЩИХСЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ. ПРИ ЭТОМ УСПЕХ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВО МНОГОМ ЗАВИСИТ ОТ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ».

**А.М. ЛИЛА,**  
д.м.н., профессор,  
директор НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой,  
заслуженный врач РФ

#### • КАРДИОЛОГИЯ

#### • ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

#### • ИММУНОЛОГИЯ

#### • ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

### MAIN ISSUE:

#### RHEUMATOLOGY

«RHEUMATOLOGY TODAY IS ONE OF THE DYNAMICALLY DEVELOPING MEDICAL SPECIALTIES, WHILE THE SUCCESS OF THE TREATMENT OF SEVERE RHEUMATIC DISEASES LARGELY DEPENDS ON EARLY DIAGNOSIS WITH MODERN LABORATORY AND INSTRUMENTAL METHODS USE».

**LILA A.M.**  
MD, professor  
director of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
Honored Doctor of the Russian Federation

#### • CARDIOLOGY

#### • INFECTIOUS DISEASES

#### • IMMUNOLOGY

#### • ENDOCRINOLOGY

№ 2 (54) / том 8 / 2022 / стр. 1-120

2022

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ  
26–27 мая 2022

# V ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ БОЛЬНОЙ»

## V ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ ТЕРАПЕВТОВ

РЕКЛАМА

Зарегистрироваться на сайте [saint-petersburg.rnmot.ru](http://saint-petersburg.rnmot.ru)

Конгресс-оператор:

**KST**  
GROUP

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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ  
ЭКСПРЕСС





# ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

# 02 THERAPY

## 2022

### «Терапия»

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит 10 раз в год  
Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
ПИ № ФС77-60473 от 30 декабря 2014 г.  
www.therapy-journal.ru

### Учредитель журнала:

АНО ДПО «Учебный центр Российского научного медицинского общества терапевтов»  
E-mail: mailbox@rnmot.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК  
Индексируется в EBSCO  
Двулетний импакт-фактор  
РИНЦ 2020 - 0,527

Издатель ООО «Бионика Медиа»



Председатель Совета директоров:  
Красивская И.Г.  
Генеральный директор:  
Горяинова О.О.

### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117485 Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2  
Тел. (факс): (495) 786-25-59  
Заведующая редакцией: Абрамова С.В.  
e-mail: abramova@bionika-media.ru

Дизайн-макет: Ларин А.И.  
Арт-директор: Лындина М.А.  
Отдел дизайна и верстки:  
Полякова М.И., Смирнов А.И.

### Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»  
Тел. (495) 786-25-57  
Руководитель департамента продаж рекламы в медицинской прессе: Дьялекеева Н.И.

### Подписка и распространение:

Тел.: (495) 786-25-41  
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 15  
Отпечатано в ООО «Борус-Принт»  
115201 г. Москва, 1-й Котляковский переулок,  
дом 3, этаж 1, оф. 10  
Тираж 15 000 экз.  
Сдано в печать – 28.03.2022  
Цена договорная

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Терапия» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «Бионика Медиа»

### Главный редактор

**Мартынов Анатолий Иванович**

академик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент RNMOT

### Заместитель главного редактора

**Малявин Андрей Георгиевич**

д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь RNMOT

### Ответственный за выпуск номера

**Лиля Александр Михайлович**, д.м.н., проф.

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

#### Аллергология, иммунология:

Болиева Л.З. (Владикавказ), д.м.н., проф.  
Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.

#### Гастроэнтерология:

Лазебник Л.Б. (Москва), д.м.н., проф.  
Маев И.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Никонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.  
Тарасова Л.В. (Сургут), д.м.н., проф.

#### Интенсивная терапия,

#### анестезиология и реанимация:

Аксельрод Б.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Петриков С.С. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

#### Инфекционные болезни, эпидемиология:

Малеев В.В. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Малинникова Е.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
Никифоров В.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Плюскирева А.А. (Москва), д.м.н., проф.

#### Кардиология:

Адашева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Арутюнов Г.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Боева О. И. (Ставрополь), д.м.н., проф.  
Кобалава Ж.Д. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Кокорин В.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Палеев Ф.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Шевченко А.О. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Якушин С.С. (Рязань), д.м.н., проф.

#### Клиническая фармакология:

Верткин А.Л. (Москва), д.м.н., проф.  
Сычев Д.А. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

#### Медицинская реабилитация:

Разумов А.Н. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Рассулова М.А. (Москва), д.м.н., проф.

#### Неврология:

Мартынов М.Ю. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Пирадов М.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Шмырев В.И. (Москва), д.м.н., проф.

#### Нефрология:

Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.  
Сигитова О.Н. (Казань), д.м.н., проф.  
Терентьев В.П. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.  
Шилов Е.М. (Москва), д.м.н., проф.

#### Общая патология, патоморфология:

Зайратьянц О.В. (Москва), д.м.н., проф.  
Кактурский Л.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

#### Паллиативная медицина:

Генс Г.П. (Москва), д.м.н., проф.  
Новиков Г.А. (Москва), д.м.н., проф.

#### Профилактическая медицина:

Бойцов С.А. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Драпкина О.М. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

#### Пульмонология:

Авдеев С.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
Невзорова В.А. (Владивосток), д.м.н., проф.  
Попова Е.Н. (Москва), д.м.н., проф.

#### Ревматология:

Мазуров В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., академик РАН  
Насонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф., академик РАН  
Лиля А.М. (Москва), д.м.н., проф.

#### Терапия:

Воробьев П.А. (Москва), д.м.н., проф.  
Задонченко В.С. (Москва), д.м.н., проф.  
Ребров А.П. (Саратов), д.м.н., проф.  
Сайфуллин Р.И. (Оренбург), д.м.н., проф.  
Халзетова А.Б. (Москва), д.м.н., проф.  
Ягода А.В. (Ставрополь), д.м.н., проф.

#### Эндокринология:

Демидова Т.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
Мкртумян А.М. (Москва), д.м.н., проф.

#### Медицинская генетика:

Воевода М.И. (Новосибирск), д.м.н., проф., академик РАН  
Затейщиков Д.А. (Москва), д.м.н., проф.



# THERAPY

www.rmnot.ru

www.therapy-journal.ru

# 02 TERAPIYA

2022

## Therapy

peer reviewed scientific and practical magazine

Issued 10 times a year

Registered by the Federal service for supervision of communications, information technologies and mass media (Roskomnadzor) PI No. FS77-60473 from December 30, 2014  
www.therapy-journal.ru

## Settler of the magazine:

Autonomous non-profit organization of continuing professional education «Training Center of the Russian scientific medical society of internal medicine»

E-mail: mailbox@rmnot.ru

Magazine is included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission Indexed in EBSCO  
RSCI 2020 two-year impact factor - 0,527

Publisher «Bionika Media» LLC



Chairman of the board of directors:

Krasivskaya I.G.

General director:

Goryainova O.O.

## EDITORIAL ADDRESS:

117485, Moscow, 30/1, build. 2 Obrucheva Str.

Tel (fax): +7 (495) 786-25-59

Head of the editorial office: Abramova S.V.

e-mail: abramova@bionika-media.ru

Design market: Larin A.I.

Art director: Lyndina M.A.

Design and makeup department:

Polyakova M.I., Smirnov A.I.

## Advertising:

Bionika Media LLC

Tel.: +7 (495) 786-25-57

Head of the advertising sales department in the medical press: Divlekeeva N.I.

## Subscription and distribution:

Tel (fax): +7 (495) 786-25-41

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Format: 60 x 90 1/8: 15

Conventional printed sheets:

Printed at «Borus-Print» LLC

115021, Moscow, 3 1-yi Kotlyakovskii pereulok St., floor 1, off 10, 115201, Russian Federation Issue 15,000 copies.

Put to print – 28.03.2022

Contract price

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form from the Therapy magazine is allowed only with written permission of «Bionika Media» LLC publisher

## Editor in Chief

### Anatoly I. Martynov

academician of the Russian Academy of Sciences, MD, professor of the Department of hospital therapy No 1 of medical faculty of A.I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University, President of Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine

## Deputy Chief editor

### Andrey G. Malyavin

MD, professor of the Department of pathophysiology and pulmonology of A.I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University, secretary general of Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine

## Issue manager

Alexander M. Lila, MD, professor

## EDITORIAL TEAM

### Allergology, immunology:

Bolieva L.Z. (Vladikavkaz), MD, prof.  
Ilyina N.I. (Moscow), MD, prof.

### Gastroenterology:

Lazebnik L.B. (Moscow), MD, prof.  
Mayev I.V. (Moscow), MD, prof.,  
academician of RAS  
Nikonov E.L. (Moscow), MD, prof.  
Tarasova L.V. (Surgut), MD, prof.

### Intensive care, anesthesiology and reanimation:

Akselrod B.A. (Moscow), MD, prof.  
Petrikov S.S. (Moscow), MD, prof., corresponding member of RAS

### Infectious diseases, epidemiology:

Maleev V.V. (Moscow), MD, prof.,  
academician of RAS  
Malinnikova E.Yu. (Moscow), MD, prof.  
Nikiforov V.V. (Moscow), MD, prof.  
Ploskireva A.A. (Moscow), MD, prof.

### Cardiology:

Adasheva T.V. (Moscow), MD, prof.  
Arutyunov G.P. (Moscow), MD, prof.,  
corresponding member of RAS  
Boeva O.I. (Stavropol), MD, prof.  
Kobalava J.D. (Moscow), MD, prof.  
Kokorin V.A. (Moscow), MD, prof.  
Paleev F.N. (Moscow), MD, prof., corresponding member of RAS

### Clinical pharmacology:

Vyorkin A.L. (Moscow), MD, prof.  
Sychev D.A. (Moscow), MD, prof., corresponding member of RAS

### Medical rehabilitation:

Razumov A.N. (Moscow), MD, prof.,  
academician of RAS  
Rassulova M.A. (Moscow), MD, prof.

### Neurology:

Martynov M.Yu. (Moscow), MD, prof., corresponding member of RAS  
Piradov M.A. (Moscow), MD, prof., academician of RAS  
Shmyrev V.I. (Moscow), MD, prof.

### Nephrology:

Batyushin M.M. (Rostov-on-Don), MD, prof.  
Sigitova O.N. (Kazan), MD, prof.  
Terentev V.P. (Rostov-on-Don), MD, prof.  
Shilov E.M. (Moscow), MD, prof.

### General pathology, pathomorphology:

Zairatyants O.V. (Moscow), MD, prof.  
Kaktursky L.V. (Moscow), MD, prof., corresponding member of RAS

### Palliative medicine:

Gens G.P. (Moscow), MD, prof.  
Novikov G.A. (Moscow), MD, prof.

### Preventive medicine:

Boytsov S.A. (Moscow), MD, prof.,  
academician of RAS  
Drapkina O.M. (Moscow), MD, prof., corresponding member of RAS

### Pulmonology:

Avdeev S.N. (Moscow), MD, prof., corresponding member of RAS  
Nevzorova V.A. (Vladivostok), MD, prof.  
Popova E.N. (Moscow), MD, prof.

### Rheumatology:

Mazurov V.I. (St. Petersburg), MD, prof.,  
academician of RAS  
Nasonov E.L. (Moscow), MD, prof.,  
academician of RAS  
Lila A.M. (Moscow), MD, prof.

### Therapy:

Vorobyov P.A. (Moscow), MD, prof.  
Zadionchenko V.S. (Moscow), MD, prof.  
Rebrov A.P. (Saratov), MD, prof.  
Sayfutdinov R.L. (Orenburg), MD, prof.  
Khadzegov A.B. (Moscow), MD, prof.  
Yagoda A.V. (Stavropol), MD, prof.

### Endocrinology:

Demidova T.Yu. (Moscow), MD, prof.  
Mkrtyumyan A.M. (Moscow), MD, prof.

### Medical genetics:

Voevoda M.I. (Novosibirsk), MD, prof.,  
academician of RAS  
Zateyshikov D.A. (Moscow), MD, prof.





# ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

# 02 THERAPY

2022

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Боровкова Н.Ю. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.  
 Бош Ф. (Нидерланды), MD  
 Васюк Ю.А. (Москва), д.м.н., проф.  
 Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.  
 Гендлин Г.Е. (Москва), д.м.н., проф.  
 Еремина Е.Ю. (Саранск), д.м.н., проф.  
 Зыков К.А. (Москва), д.м.н., проф.  
 Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.  
 Келлер Х.П. (Швейцария), MD  
 Кок А. (ЮАР), MD  
 Корбелло К. (Испания), MD  
 Куняева Т.А. (Саранск), д.м.н., проф.  
 Кухарж Е.Й. (Польша), MD  
 Лович Б. (Сербия), MD  
 Лович Д. (Сербия), MD  
 Марцевич С.Ю. (Москва), д.м.н., проф.  
 Михин В.П. (Курск), д.м.н., проф.  
 Монтано Н. (Италия), MD  
 Нечаева Г.И. (Омск), д.м.н., проф.  
 Осипова И.В. (Барнаул), д.м.н., проф.  
 Полунина Т.Е. (Москва), д.м.н., проф.  
 Пуйоль Р. (Испания), MD  
 Симоненко В.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН  
 Стаценко М.Е. (Волгоград), д.м.н., проф.  
 Стрюк Р.И. (Москва), д.м.н., проф.  
 Талибов О.Б. (Москва), к.м.н., доцент  
 Ткачева О.Н. (Москва), д.м.н., проф.  
 Трофимов В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.  
 Тюрин В.П. (Москва), д.м.н., проф.  
 Уметов М.А. (Нальчик), д.м.н., проф.  
 Унал С. (Турция), MD  
 Федин А.И. (Москва), д.м.н., проф.  
 Хохлов А.Д. (Ярославль), д.м.н., проф.  
 Хойс Р. (Словения), MD  
 Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.  
 Шапошник И.И. (Челябинск), д.м.н., проф.  
 Штройли Р. (Швейцария), MD

## EDITORIAL REVIEW BOARD

Borovkova N.Yu. (Nizhny Novgorod), MD, prof.  
 Bosch F. (Netherlands), MD  
 Vasyuk Yu.A. (Moscow), MD, prof.  
 Volkova N.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.  
 Gendlin G.E. (Moscow), MD, prof.  
 Eremina E.Yu. (Saransk), MD, prof.  
 Zykov K.A. (Moscow), MD, prof.  
 Zyryanov S.K. (Moscow), MD, prof.  
 Keller H.P. (Switzerland), MD  
 Kok A. (South Africa), MD  
 Corbello K. (Spain), MD  
 Kunyayeva T.A. (Saransk), MD, prof.  
 Kuharzh E.Y. (Poland), MD  
 Lovich B. (Serbia), MD  
 Lovich D. (Serbia), MD  
 Martsevich S.Yu. (Moscow), MD, prof.  
 Mikhin V.P. (Kursk), MD, prof.  
 Montano N. (Italy), MD  
 Nechaeva G.I. (Omsk), MD, prof.  
 Osipova I.V. (Barnaul), MD, prof.  
 Polunina T.E. (Moscow), MD, prof.  
 Puyol R. (Spain), MD  
 Simonenko V.B. (Moscow), MD, prof.,  
 corresponding member of RAS  
 Stryuk R.I. (Moscow), MD, prof.  
 Statsenko M.E. (Volgograd), MD, prof.  
 Talibov O.B. (Moscow), PhD, associate prof.  
 Tkacheva O.N. (Moscow), MD, prof.  
 Trofimov V.I. (St. Petersburg), MD, prof.  
 Tyurin V.P. (Moscow), MD, prof.  
 Umetov M.A. (Nalchik), MD, prof.  
 Unal S. (Turkey), MD  
 Fedin A.I. (Moscow), MD, prof.  
 Khokhlov A.D. (Yaroslavl), MD, prof.  
 Hoys R. (Slovenia), MD  
 Chesnikova A.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.  
 Shaposhnik I.I. (Chelyabinsk), MD, prof.  
 Shtroili R. (Switzerland), MD

## Уважаемые коллеги!



Ревматология сегодня является одной из динамично развивающихся медицинских специальностей, что связано с целым рядом факторов: появлением новых методов диагностики (генетических, иммунологических, инструментальных), внедрением в клиническую практику инновационных лекарств – генно-инженерных биологических препаратов, «малых» молекул (ингибиторов янус-киназ, фосфодиэстеразы-4 и др.), а также современными возможностями медицинской реабилитации, включая использование методов обратной биологической связи и технологий виртуальной реальности. Вместе с тем успех лечения тяжелых ревматических заболеваний, в том числе достижение стойкой ремиссии, во многом зависит от ранней диагностики с применением современных лабораторных и инструментальных методов.

В настоящем номере журнала «Терапия» представлены публикации ведущих сотрудников НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, касающиеся диагностики и лечения наиболее частых ревматических заболеваний. В частности, рассматриваются вопросы, связанные

с тактикой ведения на амбулаторном этапе пациентов с остеоартритом, обсуждаются клинические и диагностические трудности верификации панникулитов с разбором клинических случаев, анализируется проблема воспалительной боли в спине как раннего симптомокомплекса серонегативных спондилоартритов. Большие трудности у практикующих врачей вызывает диагностика «сухого» синдрома – в представленном номере журнала содержится подробное изложение патогенеза болезни Шегрена, диагностического алгоритма и современных методов ее терапии. Важным, с нашей точки зрения, является и рассмотрение критериев диагностики остеопороза, имеющего большое медико-социальное значение из-за частого развития у пациентов низкоэнергетических переломов тел позвонков и костей периферического скелета, лечение которых длится долго и сопровождается значительными материальными затратами.

Другая актуальная проблема клинической практики – ранняя диагностика системной красной волчанки (СКВ), важность которой существенно увеличилась с появлением новой коронавирусной инфекции, так как нередко у пациентов после перенесенного COVID-19 наблюдаются повышенные титры антинуклеарного фактора – одного из диагностических критериев СКВ. Кроме того, инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, может индуцировать системную воспалительную реакцию, развитие артралгий, миалгий, сосудистые и тромботические осложнения. При этом, согласно многочисленным наблюдениям, боли в суставах становятся одним из ведущих проявлений постковидного синдрома, что требует проведения дифференциальной диагностики.

Надеемся, что представленные статьи по актуальным вопросам диагностики и лечения ревматических заболеваний будут полезны как врачам, оказывающим амбулаторную помощь, так и специалистам терапевтических отделений.

С уважением,

**А.М. ЛИЛА,**  
д.м.н., профессор,  
директор НИИ ревматологии  
им. В.А. Насоновой,  
заслуженный врач РФ



СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(ревматология, кардиология)

- 6 Л.И. Алексеева, А.М. Ли́ла, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова, Е.А. Стребкова, В.И. Мазуров, Е.В. Зонova, Э.Н. Оттева, С.П. Якупова, И.Б. Виноградова  
Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса в комбинации с диацереином у пациентов с остеоартритом коленных суставов
- 19 А.П. Ребров, А.В. Апаркина, К.А. Гамаюнова  
Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с внескелетными проявлениями спондилоартритов

ОБЗОРЫ

(ревматология, инфекционные заболевания, иммунология)

- 24 А.Е. Каратеев  
Суставной синдром при COVID-19: от артралгий до ревматоидного артрита
- 32 Т.В. Дубинина, О.А. Кричевская  
Современная стратегия диагностики и лечения аксиального спондилоартрита
- 38 В.В. Лялина, Э.А. Скрипниченко, Р.В. Биняковский, С.В. Борисовская, В.С. Долгополова, Т.Т. Демурья, Д.В. Бабаян, А.А. Бочарова, Ю.В. Полякова, В.А. Гульшин, А.В. Модестова, И.Г. Никитин  
Ревматоидный фактор в общей врачебной практике  
Часть I – особенности лабораторной диагностики, выявляемость и клиническое значение при ревматических заболеваниях (стр. 38)  
Часть II – выявляемость и клиническое значение при неревматических заболеваниях (стр. 46)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

(ревматология)

- 57 О.Н. Егорова, Г.М. Тарасова, А.М. Ли́ла  
Клинические проявления панникулитов: диагностические трудности

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ  
(КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ)

(ревматология)

- 65 А.М. Ли́ла, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова  
Современный алгоритм лечения остеоартрита

ЛЕКЦИИ & ДОКЛАДЫ

(ревматология, эндокринология, иммунология)

- 77 Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, О.В. Добровольская  
Остеопороз: что важно знать врачу первичного звена?
- 86 В.А. Ли́ла, В.И. Мазуров, А.М. Ли́ла  
«Неполная» системная красная волчанка в реальной клинической практике: трудности диагностики
- 96 А.В. Торгашина  
Дифференциальная диагностика болезни Шегрена

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(ревматология)

- 103 В.А. Нестеренко, А.Е. Каратеев  
Новые возможности локальной инъекционной терапии при комплексном лечении скелетно-мышечной боли

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РНМОТ

- 111 II Всероссийское заседание студенческих научных кружков (СНК) «Медицина будущего: вызовы и перспективы»
- 113 Межрегиональные научно-практические конференции, круглые столы и образовательные семинары РНМОТ (февраль – март 2022 г.)

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

(rheumatology, cardiology)

- 6 Alekseeva L.I., Lila A.M., Sharapova E.P., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Strebkova E.A., Mazurov V.I., Zonova E.V., Otteva E.N., Yakupova S.P., Vinogradova I.B.  
Multicenter prospective study of the efficacy and safety of the combined use of glycosaminoglycan-peptide complex and diacerein in patients with knee osteoarthritis
- 19 Rebrov A.P., Aparkina A.V., Gamayunova K.A.  
Thickness of the intima-media complex of carotid arteries in patients with extraskeletal manifestations of spondyloarthritis

REVIEWS

(rheumatology, infectious diseases, immunology)

- 24 Karateev A.E.  
Rheumatological problems with COVID-19: from arthralgia to rheumatoid arthritis
- 32 Dubinina T.V., Krichevskaya O.A.  
Innovative strategy for diagnosis and treatment of axial spondyloarthritis
- 38 Lyalina V.V., Skripnichenko E.A., Binyakovskiy R.V., Borisovskaya S.V., Dolgopolova V.S., Demuria T.T., Babayan D.V., Bocharov A.A., Polyakova Yu.V., Gulshin V.A., Modestova A.V., Nikitin I.G.  
Rheumatoid factor in general medical practice  
Part I – special features of laboratory diagnostics, detectability and clinical significance in rheumatic diseases (p. 38)  
Part II – detectability and clinical significance in non-rheumatic diseases (p. 46)

CLINICAL CASE

(rheumatology)

- 57 Egorova O.N., Tarasova G.M., Lila A.M.  
Clinical manifestations of panniculitis: difficulties of diagnostics

HELPING PRACTICING PHYSICIAN  
(EXPERTS CONSENSUS)

(rheumatology)

- 65 Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G.  
Modern algorithm for the treatment of osteoarthritis

LECTURES & REPORTS

(rheumatology, endocrinology, immunology)

- 77 Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Dobrovolskaya O.V.  
Osteoporosis: what is important for a primary care doctor to know?
- 86 Lila V.A., Mazurov V.I., Lila A.M.  
«Incomplete» systemic lupus erythematosus in real clinical practice: difficulties of diagnosis
- 96 Torgashina A.V.  
Differential diagnosis of Sjogren's disease

ACTUAL ISSUES OF PHARMACOTHERAPY AND PREVENTIVE TREATMENT

(rheumatology)

- 103 Nesterenko V.A., Karateev A.E.  
New possibilities of local injection therapy in complex treatment of skeletal and muscular pain

ACTIVITIES OF RSMSIM

- 111 II All-Russian meeting of student's scientific circles from medical universities «Medicine of future: challenges and prospects»
- 113 Interregional research and practical conferences, round tables and educational seminars of RSMSIM (February – March 2022)



© Коллектив авторов, 2022.

# МНОГОЦЕНТРОВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАН-ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСА В КОМБИНАЦИИ С ДИАЦЕРЕИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Л.И. АЛЕКСЕЕВА<sup>1,2</sup>, А.М. ЛИЛА<sup>1,2</sup>, Е.П. ШАРАПОВА<sup>1</sup>, Е.А. ТАСКИНА<sup>1</sup>, Н.Г. КАШЕВАРОВА<sup>1</sup>, Е.А. СТРЕБКОВА<sup>1</sup>, В.И. МАЗУРОВ<sup>3</sup>, Е.В. ЗОНОВА<sup>4</sup>, Э.Н. ОТТЕВА<sup>5</sup>, С.П. ЯКУПОВА<sup>6</sup>, И.Б. ВИНОГРАДОВА<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>5</sup>КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, г. Хабаровск

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>7</sup>ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница»



**Аннотация.** Существующие методы лечения остеоартрита (ОА) направлены прежде всего на уменьшение симптомов болезни. Однако около 30–40% больных не полностью удовлетворены лечением, в связи с чем идет поиск новых подходов к терапии ОА.

**Цель исследования** – оценить эффективность, переносимость и безопасность комплексной терапии препаратами Румалон и Диафлекс у пациентов с ОА коленных суставов по сравнению с монотерапией Румалоном.

**Материал и методы.** В исследование было включено 78 больных (71 женщина и 7 мужчин, средний возраст 59,7±7,3 лет, средний ИМТ – 33±5,49 кг/м<sup>2</sup>, длительность ОА – 5–10 лет), имеющих достоверный диагноз ОА коленных суставов, с болью в суставах по ВАШ >40 мм и II–III стадиями заболевания по Kellgren–Lawrence. Длительность исследования составила 10 мес: 8 мес – лечение и 2 мес – наблюдение, оценка эффекта последействия терапии. Пациенты были рандомизированно распределены в две группы: первая (n=45) получала Румалон и Диафлекс, которые назначались одновременно по стандартной схеме (комбинированная терапия, KoT), вторая (n=33) – только Румалон (монотерапия, MoT). Эффективность препаратов оценивалась общепринятыми методами: интенсивность боли при ходьбе – по ВАШ, боль, скованность и функциональная недостаточность – по индексу WOMAC, состояние здоровья – по EQ-5D, потребность в приеме НПВП, эффективность лечения врачом и пациентом, ответ на терапию – по OMERACT-OARSI. Также у пациентов исследовались лабораторные параметры, проводилось УЗИ коленных суставов.

**Результаты.** Результаты исследования свидетельствуют о выраженном влиянии KoT и MoT на уменьшение боли при ОА: боль в суставах по WOMAC в начале KoT составила 198 [160–280] мм, в конце терапии – 110 [34–204] мм, в группе MoT – 209 [157–241] и 112 [68–178] мм соответственно.

**Заключение.** В многоцентровом российском рандомизированном исследовании еще раз подтверждено позитивное влияние комбинированной терапии Диафлекс + Румалон и монотерапии Румалоном на симптомы ОА (уменьшение болевого синдрома, улучшение качества жизни больных с ОА коленных суставов) при их высокой безопасности, а также наличие у этих препаратов эффекта последействия. Выявлено преимущество комбинированной терапии в скорости наступления анальгетического эффекта, влиянии на синовит коленного сустава и большем снижении суточной потребности в НПВП.

**Ключевые слова:** остеоартрит коленных суставов, коморбидность, гликозаминогликан-пептидный комплекс, диацереин.

**Конфликт интересов:** исследование выполнено при спонсорской поддержке компании «Ромфарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Для цитирования:** Л.И. Алексеева, А.М. Лила, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеярова, Е.А. Стребкова, В.И. Мазуров, Е.В. Зонина, Э.Н. Оттева, С.П. Якупова, И.Б. Виноградова. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса в комбинации с диацереином у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Терапия. 2022; 2: 6–18.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.6-18>



# MULTICENTER PROSPECTIVE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF THE COMBINED USE OF GLYCOSAMINOGLYCAN-PEPTIDE COMPLEX AND DIACEREIN IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

ALEKSEEVA L.I.<sup>1,2</sup>, LILA A.M.<sup>1,2</sup>, SHARAPOVA E.P.<sup>1</sup>, TASKINA E.A.<sup>1</sup>, KASHEVAROVA N.G.<sup>1</sup>, STREBKOVA E.A.<sup>1</sup>, MAZUROV V.I.<sup>3</sup>, ZONOVA E.V.<sup>4</sup>, OTTEVA E.N.<sup>5</sup>, YAKUPOVA S.P.<sup>6</sup>, VINOGRADOVA I.B.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

<sup>3</sup>I. I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

<sup>4</sup>Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

<sup>5</sup>Institute for Advanced Training of Health Specialists of the Ministry of Healthcare of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk

<sup>6</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

<sup>7</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital

**Abstract.** Existing osteoarthritis (OA) treatments are focused primarily on symptoms. However, around 30–40% of patients are not completely satisfied with their treatment, which leads to further active research in the field.

**Objectives:** to evaluate the efficacy, tolerability and safety of complex therapy with Rumalon and Diaflex in patients with knee OA compared with Rumalon monotherapy.

**Materials and methods.** A total of 78 patients (71 females and 7 males, mean age 59,7±7,3 years, mean BMI – 33±5,49 kg/m<sup>2</sup>, OA duration 5–10 years) with a verified diagnosis of knee OA (stages varying II–III Kellgren–Lawrence) and VAS pain >40 mm were enrolled in the study to receive therapy for 8 months with 2 months of follow up and aftereffect evaluation. The patients were randomized to two groups. Group 1 (combined therapy, n=45) had treatment either with Rumalon (glycosaminoglycan-peptide complex) and Diaflex (diacerein) according to the standard regimen. Group 2 (monotherapy, n=33) had treatment with Rumalon according to the standard regimen as well. Treatment efficacy was evaluated via VAS knee pain while walking, WOMAC (pain, stiffness, functional limitations), EQ-5D health status, daily need for NSAIDs, treatment efficacy when evaluated by the doctor and by the patient, OMERACT-OARSI response to therapy. Patients also performed several lab tests and knee ultrasound.

**Results.** This study results show a significant effect of both combined and monotherapy in terms of OA knee pain reduction: WOMAC pain initially in the combined treatment group was 198 [160–280] mm, post-therapy it was 110 [34–204] mm; monotherapy group was 209 [157–241] mm initially and 112 [68–178] mm after treatment, respectively.

**Conclusion.** This Russian multicentre randomized trial has shown the beneficial effect for both combined (Rumalon and Diaflex) and monotherapy (Rumalon) regimens in patients with knee OA: there was a decrease in pain intensity, an increase in quality of life, good safety profile and an aftereffect. The advantages of combined therapy included the speed of onset of analgesic effect, better effects towards knee synovitis and a more considerable decrease in the daily need for NSAIDs.

**Key words:** knee osteoarthritis, comorbidity, glycosaminoglycan-peptide complex, diacerein.

**Conflict of interests:** the study was sponsored by Rompharm Company. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication.

**For citation:** Alekseeva L.I., Lila A.M., Sharapova E.P., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Strebkova E.A., Mazurov V.I., Zonova E.V., Otteva E.N., Yakupova S.P., Vinogradova I.B. Multicenter prospective study of the efficacy and safety of the combined use of glycosaminoglycan-peptide complex and diacerein in patients with knee osteoarthritis.

Therapy. 2022; 2: 6–18.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.6-18>



## ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) остается наиболее распространенным заболеванием суставов, особенно среди пожилых людей. Он характеризуется прогрессирующим поражением всех тканей сустава и, конечно, болью, выступающей основным клиническим признаком этой патологии. Несмотря на то что обычно ОА прогрессирует медленно, в конечном итоге он в 10% случаев приводит к инвалидности. ОА представляет серьезную проблему для систем здравоохранения XXI в. [1]. Так, в отчете «Глобальное бремя болезней – 2020» сообщается об увеличении распространенности и заболеваемости ОА в США с 1990 по 2017 г. на 9,3 и 8,2% соответственно [2]. При этом распространенность заболевания увеличивается с возрастом: в тех же США в 2005 г. ОА был обнаружен у 13,9% взрослых в возрасте >25 лет и у 33,6% – в возрасте >65 лет. Прогнозируется, что к 2040 г. страдать ОА будет 25,9% всего взрослого населения Америки [3–5].

Хотя к настоящему времени установлены многочисленные факторы риска развития ОА, включая генетическую предрасположенность, старение, ожирение, механическую перегрузку и травматическое повреждение суставов, точная этиология ОА остается в значительной степени не раскрытой. Во всем мире 80% пациентов с ОА страдают от ограничений в движениях, а 25% испытывают трудности при выполнении основных повседневных активностей, что свидетельствует о значительном влиянии болезни на функциональные нарушения и инвалидность [6]. По данным метаанализа Leyland K.M. et al. (2021), было выявлено повышение риска преждевременной смертности на 23% (95% доверительный интервал (ДИ): 1,07–1,42) при ОА коленного сустава и на 20% (95% ДИ: 1,04–1,37) в случае ОА тазобедренного сустава [7].

Ранее ОА рассматривался как дегенеративное заболевание, возникающее вследствие повреждения хряща, однако совершенствование современных методов визуализации позволило установить, что оно развивается в результате поражения всех структур сустава и, наряду с повреждением хряща, включает ремоделирование субхондральной кости, синовиальное воспаление и образование остеофитов. Следовательно, ОА можно рассматривать как сложный гетерогенный синдром с множественным поражением суставных тканей различной степени тяжести. Отчасти из-за этого очень сложно разработать единую «универсальную» терапию, которая могла бы быть эффективной для всех пациентов с ОА [8].

В настоящее время все фармакологические методы терапии ОА в целом направлены на модификацию симптомов болезни: с этой целью используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики, внутрисуставные средства, такие как стероиды и гиалуроновая кислота [9]. Хирургическое лечение обычно показано только для пациентов с терминальной стадией ОА. Однако болевой синдром при

этом заболевании зачастую не купируется; примерно от 30 до 40% больных не удовлетворены лечением [10, 11], что подчеркивает важность поиска новых эффективных методов терапии.

Основным патологическим процессом при ОА является прогрессирующее заболевание, иными словами, ухудшение биологических, структурно-механических свойств и функции суставных тканей. Эффективное медикаментозное лечение должно обладать способностью замедлять эти процессы или даже полностью их останавливать. Фармакологические агенты, которые изменяют естественное прогрессирующее заболевание, останавливая структурные изменения суставов и облегчая симптомы, либо уменьшая боль, либо же улучшая физическую функцию, называются «болезнь-модифицирующими препаратами для остеоартрита» (DMOAD). Эффективный DMOAD, как описано в опубликованном в 2018 г. проекте отраслевого руководства FDA по структурным конечным точкам для ОА, должен демонстрировать замедление потери ширины суставной щели коленного или тазобедренного сустава (ССЩ) на рентгенограмме с соответствующим клинически значимым симптоматическим улучшением [12].

Лечение этого сложного по механизму и течению заболевания требует проведения комплексной и практически постоянной терапии, воздействующей на основные звенья патогенеза и замедляющей прогрессию заболевания. Помимо этого, комплексная терапия, включающая нефармакологические и фармакологические методы, должна быть ориентирована на пациента с учетом его индивидуальных особенностей и течения ОА, что позволяет добиться высокой эффективности и безопасности лечения. В настоящее время приоритетными медикаментозными средствами считаются медленно действующие симптоматические препараты (SYSADOA), включенные в 2019 г. в рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) по лечению ОА коленных суставов в качестве препаратов первой линии; их следует назначать после установления диагноза ОА.

В 2021 г. на основании большого сетевого метаанализа Yang W. et al. эти препараты были впервые названы DMOAD (Disease-Modifying Osteoarthritis Drug; *рус.* Д). В приведенных исследованиях влияние препаратов на прогрессию ОА оценивалось по динамике сужения суставной щели (рентгенография) или объема суставного хряща (магнитно-резонансная томография) [13].

Группа SYSADOA включает пероральные, парентеральные и внутрисуставные лекарственные средства. Название этой группы, а именно «медленно действующие», отражает скорость развития их эффекта, который проявляется через 8–12 нед от начала лечения. Врач должен хорошо знать эту особенность данных препаратов и, главное, уметь объяснить больному, что необходимо «дождаться» эффекта при их применении. При этом, в отличие от быстро действующих препара-



тов, подобных НПВП, SYSADOA обладают выраженным последствием: иными словами, их действие продолжается еще в течение 2–3 мес после отмены, а это позволяет назначать их интермиттирующим курсом, что повышает комплаентность лечения и имеет некоторую экономическую выгоду.

Пероральные SYSADOA имеют низкую биодоступность, тогда как парентеральные формы, вводимые внутримышечно, не только увеличивают ее, но и позволяют достичь более быстрого эффекта. Один из таких препаратов – гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон®), представляющий собой экстракт хряща и костного мозга телят. В состав препарата входят хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хондроитин (9,5%), дерматансульфат (3,4%), гиалуроновая кислота (2,1%) и кератансульфат (4,0%). Механизм действия гликозаминогликан-пептидного комплекса (ГПК) направлен на подавление воспаления и реализуется через ингибирование различных эффектов интерлейкина 1 (основного провоспалительного цитокина), активности протеолитических ферментов, подавление апоптоза хондроцитов. Кроме того, он обладает и анаболическим действием, увеличивая образование сульфатированных мукополисахаридов [14–18].

ГПК давно хорошо известен практикующим врачам, его эффективность подтверждена многими клиническими исследованиями. Наш опыт его применения тоже свидетельствует о наличии у препарата анальгетического и противовоспалительного действия, проявляющегося в уменьшении боли и улучшении функциональных способностей суставов; более того, после длительного применения ГПК в течение 3 лет были получены данные о его способности замедлять прогрессирование ОА [19].

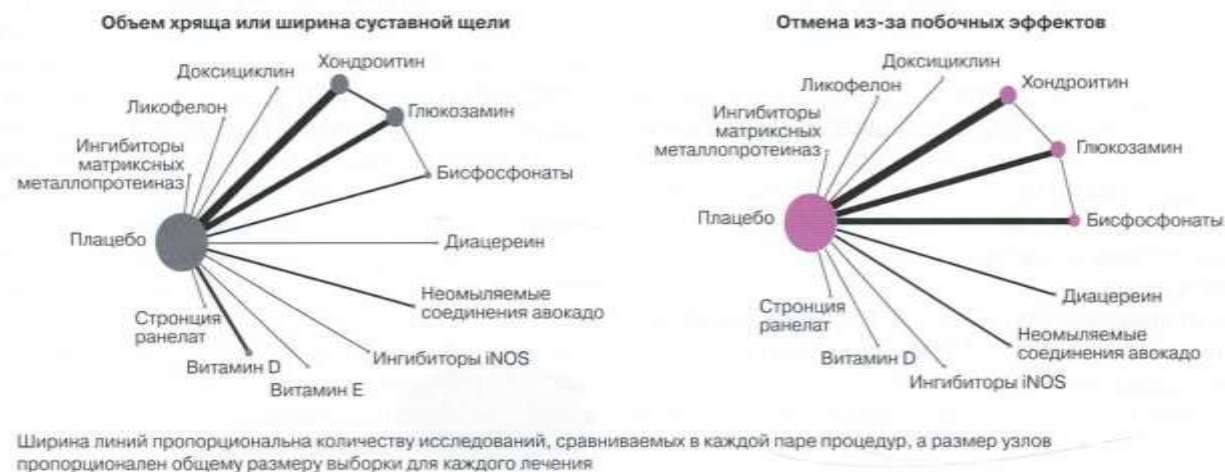
В 2004 г. Altman R.D. также отметил доказанную эффективность ГПК при ОА [20]. Симптоматический эффект ГПК был выявлен в исследовании Adler E. et al.: через 12 мес доля «ответчиков» (лиц с положи-

тельным ответом) на терапию ГПК составила 64,0%, тогда как на применение плацебо – 29,0% ( $p < 0,05$ ). В двух других длительных (2–3 года) плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрировано достоверное снижение боли у больных, получавших ГПК, по сравнению с плацебо [21, 22]. Rejtholec V. et al. доказали влияние ГПК на замедление прогрессии ОА, основываясь на результатах 16-летнего проспективного наблюдения за группой больных, получавших это лекарственное средство по 2 курса в год: в основной группе инвалидность получили только 11% больных, в то время как в контрольной – 71,0%, оперативное вмешательство по замене тазобедренного сустава было проведено 5 и 14 больным соответственно [23].

Относительно недавно А.Е. Каратеев с соавт. изучили эффективность ГПК у 115 больных ОА с болью в суставах  $\geq 40$  мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и с недостаточно эффективной предшествующей 6-месячной терапией пероральными SYSADOA и НПВП. Через 8 и 12 нед от начала лечения было выявлено позитивное влияние ГПК на все составляющие функционального индекса WOMAC. Около 80% больных оценили эффект лечения как «хороший» и «отличный». В конце исследования, через 12 нед, анальгетическое и противовоспалительное действие ГПК было подтверждено отменой и снижением дозы НПВП (31,7 и 32,4% соответственно) [24].

В патогенезе ОА большое значение принадлежит ожирению и связанным с ним различным метаболическим нарушениям. В условиях мультиморбидности, влекущей за собой полипрагмазию, особое внимание привлекают препараты с плеiotропным действием, в частности диацереин и его активный метаболит реин. Сигнальный путь NF- $\kappa$ B (ядерный фактор транскрипции  $\kappa$ B) играет ключевую роль в процессе воспаления, поскольку его активация способствует высвобождению провоспалительных медиаторов, таких как индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ).

Рис. 1. Эффективность и безопасность болезнь-модифицирующих препаратов (DMOAD) при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов: данные систематического обзора и сетевого метаанализа [13]





Gao Y. et al. обнаружили, что реин способен ингибировать активацию NF- $\kappa$ B и нижестоящего сигнала iNOS [25]. Кроме того, действие реина заключается в ингибировании активации интерлейкина-1 (ИЛ-1) и снижении числа рецепторов к ИЛ-1 на поверхности хондроцитов и синовиоцитов [26].

Существуют данные о положительном влиянии диацереина и его метаболита реина на некоторые метаболические заболевания, такие как ожирение, диабет, гиперлипидемия и неалкогольная жировая болезнь печени [27, 28]. Реин регулирует метаболизм глюкозы и липидов, подавляя всасывание холестерина, снижая синтез липопротеидов и уровень глюкозы [29].

Клиническая эффективность диацереина, по сравнению с плацебо и НПВП, подтверждена многими клиническими исследованиями и метаанализами. Обладая примерно равной эффективностью с НПВП, но отличным от них механизмом действия, этот препарат может быть альтернативой нестероидной противовоспалительной терапии при лечении ОА, особенно у больных, имеющих противопоказания к последней, так как не вызывает нежелательных явлений, присущих НПВП.

Недавнее международное многоцентровое двойное слепое сравнительное исследование целекоксиба и диацереина окончательно подтвердило его анальгетическую и противовоспалительную эффективность [30]. В 6-месячное исследование было включено 380 больных с ОА коленных суставов, половина из которых получала по 100 мг диацереина, остальные — 200 мг целекоксиба. К концу исследования показатели эффективности, а именно боль по WOMAC и число ответчиков по критериям OMERACT-OARSI, статистически не различались. Авторы заключили, что при умеренном и тяжелом ОА коленных суставов диацереин обладает равной эффективностью с целекоксибом по влиянию на боль, скованность и функцию суставов, а также хорошим профилем безопасности. Частота нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов, была одинаково низкой, за исключением легкой или умеренной диареи (диацереин — 4,8%, целекоксиб — 1,6%), не потребовавшей отмены препарата.

В отдельных исследованиях представлены инструментальные данные по влиянию диацереина на синовит [31].

Структурно-модифицирующий эффект препарата при его хорошей переносимости был подтвержден в длительном трехгодичном исследовании [32]. Эксперты ESCEO в 2016 г. включили диацереин в группу базисных препаратов для лечения ОА, проанализировав накопившиеся данные о его эффективности.

Учитывая плейотропный механизм действия диацереина, мы изучили его эффективность при ОА коленных суставов в сочетании с метаболическим синдромом (МС) в условиях многоцентрового открытого исследования длительностью 9 мес. Наши результаты показали довольно быстрое, уже через 1 мес от начала

лечения, развитие анальгетического действия диацереина: значимое снижение боли, скованности, улучшение функции суставов и качества жизни. При этом улучшение фиксировалось до конца лечения: доля «ответчиков» по критерию OMERACT-OARSI равнялась 92,5%, а полностью отказались от НПВП 64,2% пациентов. Эффективность препарата наблюдалась еще в течение 3 мес после его отмены. На фоне терапии мы отметили также достоверное снижение индекса массы тела (ИМТ), уровней липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты, т.е. влияние препарата на некоторые компоненты МС [33].

Переносимость диацереина, как правило, хорошая. Единственное, относительно частое нежелательное явление на фоне его приема — либо размягчение стула, либо диарея: относительный риск ее развития составляет 3,51 (95% ДИ: 2,55–4,83) по сравнению с плацебо [34], а около 39% больных по сравнению с 12% на плацебо имеют один эпизод диареи или жидкого стула. Чаще всего диарея протекает легко, развивается в начале лечения и не требует отмены диацереина.

Наше исследование по изучению безопасности приема в течение 30 дней препарата Диафлекс (диацереин) в условиях реальной клинической практики, включившее 3479 пациентов с ОА и неспецифической болью в спине, показало, что умеренная диарея развилась только у 0,86% больных. В целом переносимость препарата была хорошей, а результат лечения как «хороший» или «отличный» оценили 76% пациентов [35].

Несмотря на позитивные результаты применения SYSADOA, часть больных остается не до конца удовлетворенной лечением своего заболевания. Отметим также, что остаточная боль фиксируется даже после радикальных хирургических вмешательств, в связи с чем постоянно ведется поиск новых подходов к лечению ОА: разрабатываются новые молекулы, новые пути доставки препаратов непосредственно к очагу поражения в суставе, применяются комбинированные методы лечения и т.д. Все препараты SYSADOA обладают симптом- и структурно-модифицирующими свойствами, однако механизмы действия этих препаратов могут отличаться друг от друга. С учетом этого совместное их использование может иметь некоторое преимущество перед монотерапией за счет аддитивного действия различных средств, как это наблюдается, например, при применении комбинации хондроитина и глюкозамина. Диацереин по механизму действия отличается от других препаратов этой группы, воздействуя на другие важные звенья патогенеза (рис. 2). Хорошо известно, что противовоспалительное действие хондроитина сульфата (основное действующее вещество препарата Румалон) связано с прямой ингибцией сигнального пути NF- $\kappa$ B, активация которого при любой локализации ОА приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов, оксида азота, металлопротеиназ, расщепляющих основные молекулы матрикса суставного хряща. Диацереин



тоже оказывает влияние на торможение активности сигнального пути NF-κB, но уже через связанные с ним сигнальные пути – киназы (MAPK/ERK), приводя к уменьшению продукции каспазы 1, которая, в свою очередь, влияет на превращение предшественника ИЛ-1β в его активную форму. На премембранном уровне диацереин уменьшает количество рецепторов к ИЛ-1 на поверхности клеток. Хондроитина сульфат и диацереин препятствуют развитию неоангиогенеза, который отчасти происходит под влиянием центрального цитокина при ОА – ИЛ-1β. Оба препарата обладают анаболическими свойствами, увеличивая экспрессию трансформирующего фактора роста фибробластов (TGF-β1), который способствует синтезу гиалуроновой кислоты и коллагена II.

Именно поэтому мы предположили, что одновременное назначение препаратов Румалон и Диафлекс может быть перспективным с учетом возможного их аддитивного действия. Это и послужило основанием для проведения предлагаемого клинического исследования.

**Цель исследования** – оценить эффективность, переносимость и безопасность комплексной терапии препаратами Румалон и Диафлекс у пациентов с ОА коленных суставов по сравнению с монотерапией Румалоном.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 78 больных (71 женщина и 7 мужчин), из 6 субъектов России (Москва – 30 больных, Новосибирск – 10, Хабаровск – 10, Казань – 10, Ульяновск – 6, Санкт-Петербург – 12). Средний возраст пациентов составил  $59,7 \pm 7,3$  лет (от 45 до 74), средний ИМТ –  $33 \pm 5,49$  кг/м<sup>2</sup>, средняя продолжительность болезни – 8 лет (от 1 года до 30).

**Критерии включения**

1. Мужчины и женщины в возрасте 40–75 лет.

2. Установленный в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологов (ACR) диагноз первичного тиббиофemorального ОА, II или III рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence.

3. Боль при ходьбе  $\geq 40$  мм по ВАШ.

4. Потребность в приеме НПВП (прием в течение 30 дней за последние 3 мес).

5. Подписанное информированное согласие.

**Критерии невключения**

1. Вторичный ОА коленных суставов: инфекционный артрит, системные воспалительные заболевания суставов, подагра, псевдоподагра, болезнь Педжета, внутрисуставные переломы, охроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона, первичный хондроматоз.

2. Внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 нед до начала исследования.

3. Асептический некроз мыщелков бедренной и большеберцовой костей.

4. Оперативные вмешательства на коленном суставе.

5. Известная повышенная чувствительность к компонентам препаратов.

6. Сопутствующие тяжелые заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет (СД) 1-го типа, тяжелые заболевания печени и почек).

7. Язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последнего месяца.

8. Беременность, период лактации.

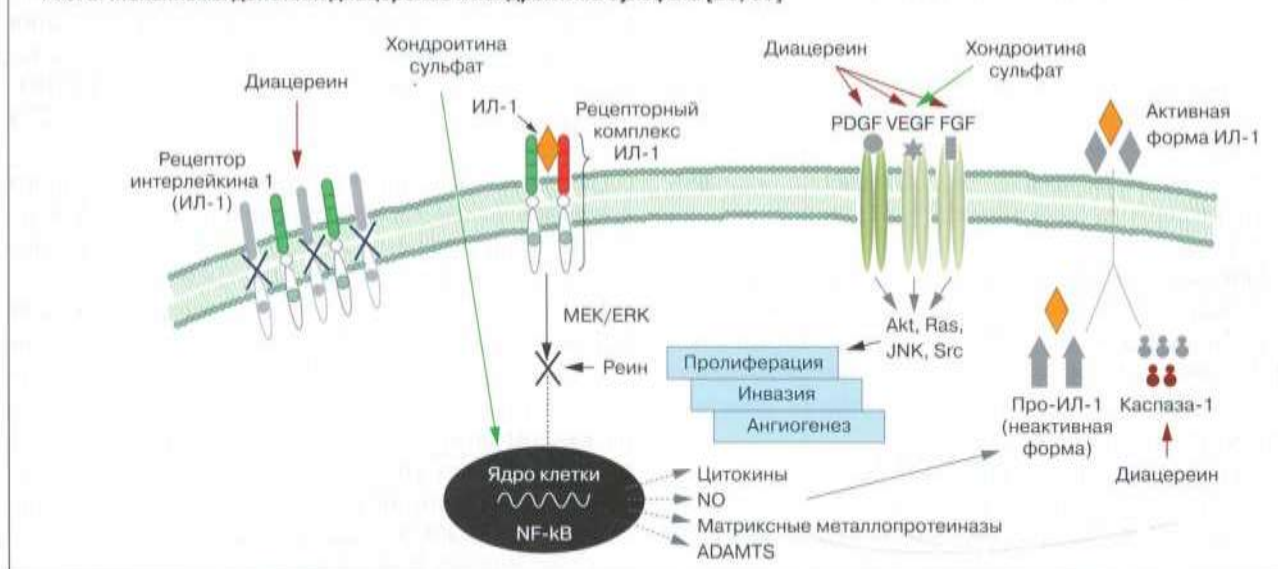
9. В исследование не допускались пациенты, принимавшие препараты группы SYSADOA и прекратившие их прием менее чем за 3 мес до включения в программу.

Длительность исследования составила 10 мес: 8 мес – лечение и 2 мес – наблюдение, оценка эффекта последствий терапии.

Таким образом, в исследование вошли 78 больных с достоверным диагнозом ОА коленных суставов II–III

1

Рис. 2. Механизмы действия диацереина и хондроитина сульфата [26, 36]





стадий по Kellgren–Lawrence и болью в суставе >40 мм по ВАШ, которые были рандомизированно распределены в две группы:

- первая группа – 45 человек, одновременно получавших препараты Румалон и Диафлекс (комбинированная терапия, далее – КоТ) по стандартной схеме: Румалон – внутримышечно в дозе 0,3, 0,5 мл (первые две инъекции) и далее – 1 мл через день (на курс – 25 инъекций, повторный курс – через 6 мес); Диафлекс – 50 мг/сут в течение первого месяца, затем (в последующие 7 мес) по 50 мг 2 раза/сут;
- вторая группа – 33 человека, получавших только Румалон (монотерапия, далее – МоТ) по вышеуказанной схеме.

Исследование включало 6 визитов: V0 – визит скрининга; V1 – рандомизация; V2 – через 1 мес после начала терапии; V3 – через 2 мес от начала терапии (завершение первого курса терапии Румалоном при продолжающемся приеме Диафлекса в группе комбинированной терапии); V4 – через 6 мес (начало второго курса терапии препарата Румалон при продолжающемся приеме Диафлекса в группе комбинированной терапии); V5 – через 8 мес (окончание лечения и оценка эффективности проводимой терапии); V6 – через 10 мес (оценка последствий терапии).

Лабораторные исследования включали оценку аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспарагинаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), холестерина, мочевой кислоты. На визитах V1, V3 и V5 определялся уровень С-реактивного белка (СРБ).

В рамках инструментального исследования на визитах V1 и V5 пациентам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) целевого коленного сустава.

Безопасность терапии оценивалась по частоте возникновения и виду неблагоприятных реакций (НР), а также по клинически значимым отклонениям лабораторных параметров.

Сопутствующая терапия во время исследования включала прием пациентами НПВП.

В течение исследования не допускалось:

- применение внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов, препаратов гиалуроновой кислоты и любых других препаратов для внутрисуставного введения;

- применение препаратов, обладающих «хондропротективными» свойствами;

- физиолечение.

Показатели эффективности проводимого лечения

1. Боль по ВАШ.
2. Динамика индекса WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность), изменение индекса в процентах относительно начального визита и относительно предыдущего визита.
3. Опросник качества жизни EQ-5D.
4. Общее состояние здоровья.
5. Ответ на терапию по критерию OMERACT-OARSI.

6. Оценка эффективности терапии врачом и пациентом.

7. Динамика суточной потребности в НПВП.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением программы STATISTICA 10 (StatSoft, США). Проводились анализ на нормальность распределения переменных с помощью теста Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка, частотный анализ. Использовались методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы, интерквартильного размаха [25-й, 75-й перцентили], параметрические (t-тесты Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона,  $\chi^2$ ) критерии. Для выявления взаимной зависимости между переменными выполнялся корреляционный анализ по Спирмену. Для анализа отношений вероятности в группах рассчитывался относительный риск (ОР) и его доверительные интервалы (ДИ). Для сравнения показателя в динамике использовался дисперсионный анализ (One Way ANOVA), метод множественных сравнений Шеффе или тест Краскела–Уоллеса. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты в обеих группах исследования не имели значимых различий по возрасту (комбинированная терапия (КоТ) –  $59,8 \pm 3,2$  лет, монотерапия (МоТ) –  $60,1 \pm 4,7$  лет), ИМТ ( $31,5 \pm 6,3$  и  $30,1 \pm 5,2$  кг/м<sup>2</sup> соответственно) и длительности ОА ( $8,2 \pm 5,5$  и  $9,3 \pm 5,8$  лет соответственно). У подавляющего числа больных в обеих группах определялась II стадия ОА коленных суставов по Kellgren–Lawrence (КоТ – 87,3%, МоТ – 86,4%), у остальных – III стадия (КоТ – 12,7%, МоТ – 13,6%). Практически у всех пациентов с ОА были зафиксированы разные сопутствующие заболевания. Среди них наиболее часто встречались гипертоническая болезнь (60,0%), заболевания желудочно-кишечного тракта (19,2%), СД 2-го типа (11,6%), дислипидемии (6,4%), бронхиальная астма (3,9%), заболевания щитовидной железы (3,9%). Все больные до включения в исследование получали различные НПВП, чаще всего это были препараты мелоксикама (78,2%) и нимесулида (36,8%).

Пациенты, вошедшие в группу комбинированного лечения, в начале исследования имели более выраженный болевой синдром по ВАШ ( $60,0 \pm 14,3$ ) по сравнению с группой монотерапии ( $52,0 \pm 10,00$ ;  $p < 0,03$ ).

Результаты исследования продемонстрировали выраженное влияние КоТ и МоТ на уменьшение боли в коленных суставах по ВАШ уже через месяц с момента начала терапии (V2). Снижение боли наблюдалось на каждом визите, на протяжении всей 6-месячной терапии в обеих группах. При этом межгрупповых различий выявлено не было. В то же время динамика боли по WOMAC показала, что при использовании комбинации Румалона и Диафлекса достоверное



уменьшение боли по сравнению с первоначальной выявлялось уже на 3-м визите, тогда как в группе, получавшей только Румалон, различия выявлялись только к 5-му визиту.

Так, в начале комбинированной терапии боль в суставах по WOMAC составляла 198 (160–280) мм, через 1 мес – 169 (127–247) мм, через 3 мес – 127 (79–221) мм, в конце терапии – 110 (34–204) мм. После отмены препаратов Румалон и Диафлекс еще в течение 2 мес (период наблюдения) болевой синдром не нарастал (84 (33–187) мм), что свидетельствует о выраженном последствии применявшейся комбинации (рис. 3).

В начале монотерапии препаратом Румалон боль в суставах по WOMAC составила 209 (157–241) мм, через 1 мес – 182 (143–234) мм, через 3 мес – 142 (92–185) мм, в конце терапии – 112 (68–178) мм. После отмены препарата через 2 мес наблюдения боль не нарастала (103 (55–175) мм), что тоже свидетельствует о наличии у Румалона эффекта последствия (рис. 4).

При анализе скованности и функциональной недостаточности по WOMAC межгрупповых различий не наблюдалось. Достоверное снижение суммарного индекса WOMAC было отмечено на 3-м визите в обеих группах ( $p < 0,01$  и  $p < 0,02$  соответственно). Эти данные указывают на хороший симптоматический эффект как комбинированной терапии, так и монотерапии Румалоном.

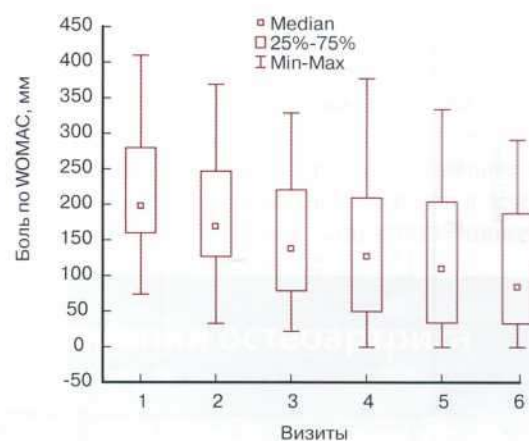
Статистически значимое улучшение качества жизни по EQ-5D (рис. 5) было выявлено только в группе КоТ на 5-м визите по сравнению с данными первого визита: V1 – 0,52 (0,52–0,59), V2 – 0,59 (0,52–0,59), V3 – 0,59 (0,52–0,59), V4 – 0,59 (0,52–0,69), V5 – 0,59 (0,52–0,73).

Оценка общего состояния здоровья (по ВАШ) показала статистически значимое улучшение состояния пациентов в группе комбинированного лечения: в

начале исследования этот показатель составил 50 (40–60) мм, на 5-м визите (V5) – 65 (55–75) мм (рис. 6). В группе монотерапии в начале лечения общее состояние здоровья (по ВАШ) оценивалось в 50 (42–60) мм, а на 6-м визите – 65 (52–74) мм (рис. 7).

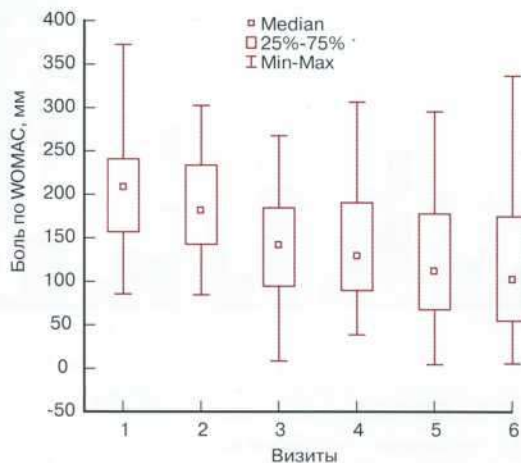
Наличие анальгетического и противовоспалительного действия у комбинированной и монотерапии подтверждалось снижением суточной потребности в НПВП. Если в начале терапии почти все пациенты принимали НПВП постоянно, то к концу лечения 42,9% больных в группе КоТ смогли полностью отказаться от их приема и только 9,5% продолжили их принимать. В группе МоТ аналогичные показатели составили 33,3 и 24,3% соответственно (рис. 8). Таким образом, эти результаты говорят о большем анальгетическом и противовоспалительном эффекте комбинированного применения Румалона и Диафлекса.

Рис. 4. Динамика боли по WOMAC (мм, медиана) в группе монотерапии препаратом Румалон (n=33)



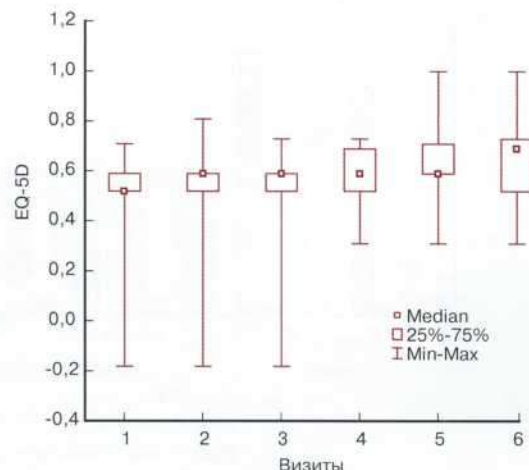
Примечание:  $p$  (между визитами 1 и 5)  $< 0,001$ .

Рис. 3. Динамика боли по WOMAC (мм, медиана) в группе комбинированной терапии препаратами Румалон и Диафлекс (n=45)



Примечание:  $p$  (между визитами 1 и 3)  $< 0,015$ .

Рис. 5. Динамика качества жизни по EQ-5D в группе комбинированной терапии препаратами Румалон и Диафлекс (n=45)



Примечание:  $p$  (между визитами 1 и 5)  $< 0,003$ .



Результаты оценки эффективности лечения, по мнению пациентов и врачей, в группах исследования были похожими. К концу лечения «значительное улучшение» и «улучшение» отметили 95,3% больных на комбинированной терапии и 90,8% больных на Румалоне, тогда как через 2 мес наблюдения – 90,6 и 81,7% соответственно. Это тоже подтверждает наличие эффекта последствий исследуемых препаратов. Отсутствие эффекта или ухудшение было зафиксировано лишь в единичных случаях.

Хороший ответ на лечение по критерию OMERACT-OARSI отмечался в обеих группах, однако число «ответчиков» в конце было значимо больше в группе комбинированного лечения (OR=1,76; 95% ДИ: 0,98–3,16; p=0,04).

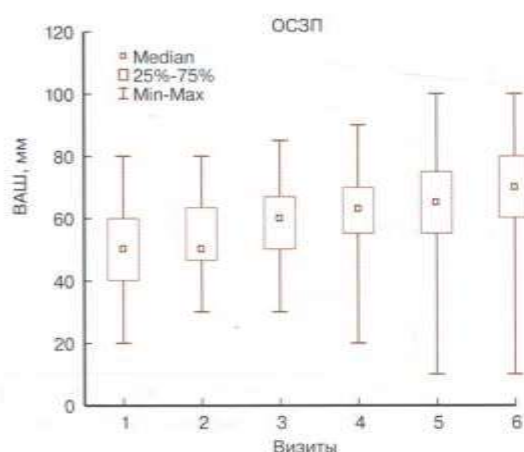
Очень интересные данные были получены по динамике синовитов, определяемых с помощью УЗИ. На первом визите межгрупповых отличий не было, но

на последнем наблюдалось значимое (почти в 2 раза) снижение риска выявления пациентов с синовитом в группе комбинированного лечения (OR=0,51; 95% ДИ: 0,28–0,92; p=0,04). Это говорит о более выраженном влиянии комбинированной терапии на синовит, что очень важно в реальной клинической практике.

Во время лечения ни у одного пациента не отмечалось клинически значимых отклонений изучаемых биохимических параметров, что свидетельствует о безопасности комбинированной терапии и монотерапии в нашем исследовании. При этом межгрупповых различий по лабораторным данным мы не получили, что, по-видимому, объясняется малочисленностью выборок (возможно, нужны большие группы больных).

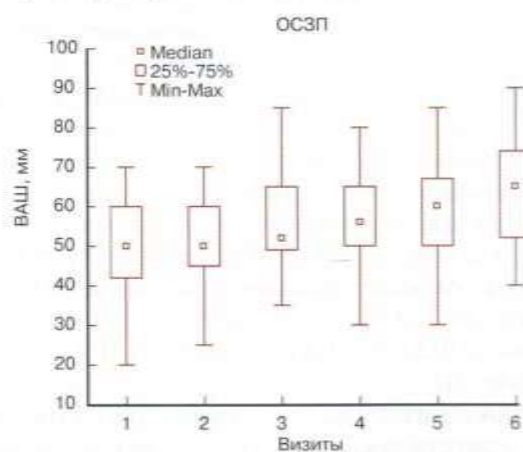
Переносимость терапии в целом была хорошая. НР были выявлены у 4 больных на комбинированном лечении. У одной пациентки имела место диарея 5–6 раз в день, через 7 дней стул восстановился, и

Рис. 6. Оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале в группе комбинированной терапии препаратами Румалон и Диафлекс (n=45)



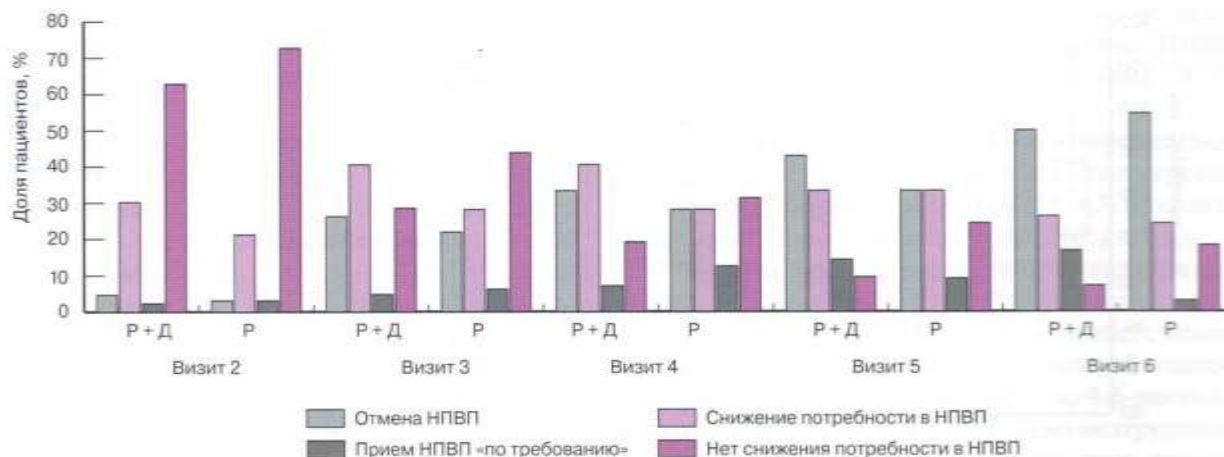
Примечание: p (между визитами 1 и 5) <0,001.  
ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентов;  
ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Рис. 7. Оценка состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале в группе монотерапии препаратом Румалон (n=33)



Примечание: p (между визитами 1 и 5) <0,001.  
ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентов;  
ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

Рис. 8. Потребность пациентов в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) в группах исследования



Примечание: P + Д – Румалон + Диафлекс (группа комбинированной терапии); P – Румалон (группа монотерапии).



больная продолжила участие в исследовании. Другая пациентка выбыла из исследования из-за развития отечности суставов рук, прошедшей на 12-е сутки; по мнению врача, связь этого НР с препаратами возможная, хотя больная принимала и НПВП. У третьей пациентки развился тромбофлебит, разрешившийся через 2 нед, после чего лечение было продолжено. Наконец, еще у одной больной наблюдалось повышение артериального давления. Отметим, что 2 последних НР были не связаны с исследуемыми препаратами.

В группе, получавшей Румалон, было зафиксировано только 1 нежелательное явление, не связанное с приемом препарата: небольшая тошнота, которая самостоятельно прошла в течение 2 дней.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время признана большая роль SYSADOA в терапии ОА: получены доказательства не только симптоматической эффективности этих препаратов, но и накоплен значительный опыт их применения в качестве структурно-модифицирующих средств. В последние годы с созданием клинических рекомендаций по лечению ОА определена тактика назначения SYSADOA. Они отнесены к препаратам первой линии, т.е. при установлении диагноза ОА должны назначаться практически любому больному с этим заболеванием.

Вместе с тем исследования по удовлетворенности больных ОА лечением дают неутешительные результаты: около 30% пациентов полностью не удовлетворены существующими схемами терапии. Одной из причин такого положения является несоблюдение врачами в реальной клинической практике рекомендаций по лечению ОА. Профессор Conaghan G. провел исследование в Европе для выяснения, что предпочитают назначать врачи больным с ОА [37]. Оказалось, что на первом месте, как и много лет назад, стоят анальгетики, НПВП, опиоиды, в то время как SYSADOA назначаются менее 10% больных. Возможно, это обусловлено противоположными взглядами в различных рекомендациях, особенно европейских и американских, на эффективность этих препаратов. Тем не менее существует и постоянно пополняется доказательная база для этих препаратов, причем не только по их симптоматическим, но и структурно-модифицирующим свойствам; соответствующие данные получены с помощью и рентгенографических исследований, и других высокочувствительных инструментальных методов (магнитно-резонансная терапия, компьютерная томография и др.). При этом, справедливости ради, следует отметить, что SYSADOA, конечно, не обладают 100%-ной эффективностью, как, впрочем, и многие другие лекарства. Углубление наших знаний о патогенезе ОА привело к созданию многих новых молекул для лечения этого заболевания, но даже высокотехнологичные препараты пока не продемонстрировали успехов в лечении этого заболевания. Безусловно, существует множество

**Румалон® и Диафлекс – синергия в терапии остеоартрита суставов и позвоночника**

**Румалон®** (Гликозаминогликан-пептидный комплекс)

- ✓ Снижает боль уже к 5-6-ой инъекции<sup>1</sup>
- ✓ Позволяет отказаться от приема НПВП<sup>1</sup>
- ✓ Достоверно замедляет деградацию хряща<sup>2</sup>
- ✓ Полный курс терапии в одной упаковке №25<sup>1</sup>

**Эффект последствия до 180 дней<sup>6,7</sup>**

Рекомендовано 2 курса в год<sup>4,5</sup>

**ДИАФЛЕКС** (Диацереин - ингибитор IL-1β)

- ✓ Обезболивающее действие начинается со 2-ой недели приема<sup>3</sup>
- ✓ Эффективность равна НПВП в течение курса терапии и превосходит в период последствия<sup>4</sup>
- ✓ Не оказывает негативного влияния на слизистую оболочку ЖКТ и сердечно-сосудистую систему<sup>5,7</sup>

Совместное применение Румалона® и Диафлекса позволяет:

- ✓ Достичь хорошего ответа на терапию у 66,8% пациентов<sup>1</sup>
- ✓ Прекратить приём НПВП у 77,5% пациентов<sup>2</sup>

**Румалон®** **ДИАФЛЕКС РОМФАРМ**

1. Данилов А.В., Данилов А.В., Алексеева Л.И. и соавт. *Магазе рапид*, 2018 №2, 47-51  
2. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е. и соавт. *Современная ревматология*, 2020, 14(2):76-81  
3. Katona G. *Current Medical Research and Opinion*, 1987, 10(9), 625-633  
4. Инструкция по применению препарата Румалон®  
5. Инструкция по применению препарата Диафлекс Ромфарм  
6. Barthard H, Zelen, Kurt Neumann, Burkhard F. *Leed. Arch Intern Med*, 2006, 166 (17): 1899-1906.  
7. Наузов А.В., Ванева О.Н., Костовская Ю.В., Ховасова Н.О. *Лечащий врач*, 2018, 7, 31-37

Реклама



причин такого положения дел. Это высокая гетерогенность не только самого заболевания, но и болевого синдрома (главного клинического признака ОА), отсутствие достижимых оцениваемых конечных точек заболевания, неточно определенные критерии оценки эффективности лекарственных препаратов и др.

Сегодня мы живем в условиях мультиморбидности, когда нам приходится учитывать не только особенности самой болезни, но и индивидуальные характеристики больного, факторы внешней среды, в которой он живет, его предпочтения и возможности, особенно в экономическом плане. В связи с этим мы все время возвращаемся к уже знакомым нам препаратам, изучение которых открывает новые механизмы их действия, направленные не только на ОА, но и сопутствующую ему патологию, а также к средствам с самой высокой безопасностью среди всех лекарств для лечения ОА. Становится хорошо известным плейотропный механизм действия SYSADOA, и это касается абсолютно любого препарата из этой группы: высокая кардиобезопасность, влияние на атерогенез, различные метаболические нарушения и даже на микробиоту, поэтому мы все время возвращаемся к этим препаратам, стараясь придумать новые методы их использования.

В данной работе мы проверяли гипотетическую возможность аддитивного действия двух хорошо известных и отлично себя зарекомендовавших препаратов – Румалона и Диафлекса. Они обладают симптоматической эффективностью и способны при длительном приеме замедлять прогрессию ОА. Изучение этих препаратов у коморбидных больных выявило их влияние не только на ОА, но и сопутствующие заболевания. Это их качество чрезвычайно важно, особенно в условиях полипрагмазии, сопровождающей мультиморбидность. В проведенной работе удалось еще раз подтвердить влияние Румалона и Диафлекса на боль, которое является примерно равным для этих препаратов, когда боль оценивается при движении. В то же время на фоне комбинированного лечения наблюдалось несколько более быстрое, по сравнению с монотерапией, действие при оценке динамики боли по индексу WOMAC, который оценивает боль по 5 параметрам, включая некоторые функции организ-

ма. А вот влияние исследуемых препаратов на скованность, функцию суставов оказалось одинаковым, что еще раз указывает на их эффективность при ОА.

Оценка влияния комбинированной терапии по сравнению с монотерапией на качество жизни (как по опроснику EQ-5D, так и в соответствии с оценкой состояния здоровья по ВАШ) тоже выявило небольшое преимущество комбинированного применения Диафлекса с Румалоном. Показательны и высокие результаты оценки эффекта лечения по OMERACT-OARSI и по мнению врача и больного; это подтверждают данные об отмене НПВП на фоне обеих схем назначения препаратов. Но, пожалуй, самое интересное заключается в выраженной способности комбинации Диафлекс + Румалон влиять на синовит в коленном суставе: риск его выявления при таком лечении снизился в 2 раза по сравнению с монотерапией, что чрезвычайно важно, поскольку синовит ассоциируется с интенсивностью боли и более быстрой прогрессией заболевания.

Наряду с прочим мы опять подтвердили высокую безопасность Диафлекса, Румалона и их комбинации. Отсутствие динамики лабораторных показателей, отражающих метаболические нарушения в организме, которые мы выявляли в более ранних наших работах, вероятно, связано с небольшими выборками больных. Для уточнения этого аспекта требуются более обширные и длительные исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В многоцентровом российском рандомизированном исследовании еще раз подтверждено позитивное влияние комбинированного применения препаратов Диафлекс и Румалон и монотерапии Румалоном на симптомы ОА (уменьшение болевого синдрома, улучшение качества жизни больных с ОА коленных суставов) при их высокой безопасности, а также наличие у этих препаратов эффекта последствия. Выявлено преимущество комбинированной терапии в скорости наступления аналгетического эффекта, влиянии на синовит коленного сустава и большем снижении суточной потребности в НПВП.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hawker G.A. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37 Suppl 120(5): 3–6.
2. Safiri S., Kolahi A.A., Smith E. et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (6): 819–28. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216515>.
3. OARSI White Paper – OA as a serious disease. 2016. URL: <https://oarsi.org/education/oarsi-resources/oarsi-white-paper-oa-serious-disease> [date of access – 11.02.2022].
4. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21(9): 1145–53. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2013.03.018>.
5. Murphy L., Schwartz T.A., Helmick C.G. et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(9): 1207–13. <https://dx.doi.org/10.1002/art.24021>.
6. World Health Organization. Chronic rheumatic conditions. 2021. URL: <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en> [date of access – 11.02.2022].
7. Leyland K.M., Gates L.S., Sanchez-Santos M.T. et al. Knee osteoarthritis and time-to all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. *Aging Clin Exp Res*. 2021; 33(3): 529–45. <https://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01762-2>.
8. 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): 1578–89. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
9. 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 Care Res.* 2020; 72(2): 149–62. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.24131>.
10. Weinstein A.M., Rome B.N., Reichmann W.M. et al. Estimating the burden of total knee replacement in the United States. *J Bone Joint Surg Am.* 2013; 95(5): 385–92. <https://dx.doi.org/10.2106/JBJS.L.00206>.
  11. Do W.M., Yu S.P., Daniel M.S., Hunter D.J. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018; 23(4): 331–47. <https://dx.doi.org/10.1080/14728214.2018.1547706>.
  12. Food and Drug Administration of the United States. Osteoarthritis: Structural endpoints for the development of drug. August 2018. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/osteoarthritis-structural-endpoints-development-drugs> [date of access – 11.02.2022].
  13. Yang W., Sun C., He S.Q. et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis – A systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2021; 36(7): 2085–93. <https://dx.doi.org/10.1007/s11606-021-06755-z>.
  14. Klein R., Becker E.W., Berg P.A., Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific IgG4 antibodies. *J Rheumatol.* 2000; 27(2): 448–54.
  15. Dean D., Muniz O., Rodriguez I. et al. Amelioration of lapine osteo- arthritis by treatment with glycosaminoglycan-peptide association complex (Rumalon). *Arthritis Rheum* 1991; 34(3): 304–13. <https://dx.doi.org/10.1002/art.1780340308>.
  16. Vignon E., Martin A., Mathieu P. et al. Study of the effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the degradative enzyme activities in human osteoarthritic cartilage. *Clin Rheumatol.* 1990; 9(3): 383–88. <https://dx.doi.org/10.1007/BF02114400>.
  17. Bouakka M., Loyau G., Bocquet J. Effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the biosynthesis of proteoglycans in articular chondrocytes treated with interleukin-1. *Curr Ther Res.* 1988; 43: 588–99.
  18. Anfeld M., Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon) on articular cartilage of the rat in vivo. *Clin Rheumatol.* 1987; 6(3): 340–49. <https://dx.doi.org/10.1007/BF02206832>.
  19. Алексеева Л.И., Карякин А.Н., Смирнов А.В., Беневоленская Л.И. Применение Румалона при гонартрозе. *Терапевтический архив*. 1997; 5: 64–66. [Alekseeva L.I., Kariakin A.N., Smirnov A.V., Benevolenskaia L.I. The use of Rumalon in gonarthrosis. *Tegarepticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 1997; 5: 64–66 [In Russ.]].
  20. Altman R.D. Measurement of structure [disease] modification in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004; 12 Suppl A: S69–76. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2003.09.011>.
  21. Gramajo R.J., Cutroneo E.J., Fernandez D.E. et al. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex («Rumalon») in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin.* 1989; 11(6): 366–73. <https://dx.doi.org/10.1185/03007998909110137>.
  22. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex («Rumalon») in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin.* 1987; 10(9): 625–33. <https://dx.doi.org/10.1185/03007998709112416>.
  23. Rejholec V., Králova M. [Long-term treatment of coxarthrosis using Rumalon. Comparative study on 224 patients, observation period of 8 years]. *Z Rheumatol.* 1974; 33(11–12): 425–36. [Article in German].
  24. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лила А.М. с соавт. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита): дополненные данные. *Consilium Medicum.* 2018; 9: 51–57. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Lila A.M. et al. Therapeutic potential of glycosaminoglycan-peptide complex injectable form use in knee osteoarthritis treatment according to PRIMULA (Use of Rumalon with initially small success in the treatment of osteoarthritis) study results: supplemented data. *Consilium Medicum.* 2018; 9: 51–57 [In Russ.]]. [https://dx.doi.org/10.26442/2075-1753\\_2018.9.51-57](https://dx.doi.org/10.26442/2075-1753_2018.9.51-57).
  25. Gao Y., Chen X., Fang L. et al. Rhein exerts pro- and anti- inflammatory actions by targeting IKK $\beta$  inhibition in LPS-activated macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2014; 72: 104–12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.001>.
  26. Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010; 2(2): 95–104. <https://dx.doi.org/10.1177/1759720X09359104>.
  27. Guo Q.-Y., Jia-qing S. Related mechanism of rhein improving glucose and lipid metabolism. *Int J Endocrinol Metab.* 2019; 39(3): 207–11.
  28. Mandawgade S.D., Kulkarni S., Pal A. et al. Development and pharmacokinetic evaluation of new oral formulations of diacerein. *Curr Drug Deliv.* 2016; 13(1): 83–89. <https://dx.doi.org/10.2174/1567201812666150713104031>.
  29. Mohammed S.A., Elhabak M.A., Eldardiri M. Pharmacokinetics and bioequivalence study of rhein as the main metabolite of diacerein. *Arab J Chem.* 2019; 13(2): 3849–55. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2019.02.004>.
  30. Pelletier J., Raynaud J., Dorais M. et al. In an international, multicentre, double-blind, randomised study in knee osteoarthritis patients, diacerein was found as effective as celecoxib in reducing pain and disease symptoms [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(suppl 10). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/in-an-international-multicentre-double-blind-randomised-study-in-knee-osteoarthritis-patients-diacerein-was-found-as-effective-as-celecoxib-in-reducing-pain-and-disease-symptoms> [date of access – 11.02.2022].
  31. Удовика М.И. Диацереин как препарат выбора в терапии остеоартроза коленных суставов с вторичным рецидивирующим синовитом. *Научно-практическая ревматология*, 2015; 6: 614–618. [Udovička M.I. Diacerein as the drug of choice in the therapy of knee osteoarthritis with secondary recurrent synovitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015; 6: 614–618 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-614-618>.
  32. Dougades M., Nguen M., Berdah L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerhein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial. *Arthr Rheum.* 2001; 44(11): 2539–47. [https://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200111\)44:11<2539::aid-art434>3.0.co;2-t](https://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::aid-art434>3.0.co;2-t).
  33. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. с соавт. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 2: 157–163. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. et al. Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: New approaches to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018; 2: 157–163 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-157-163>.
  34. Bartels E.M., Bliddal H., Schondorff P.K. et al. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18(3): 289–96. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2009.10.006>.
  35. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе). *Научно-практическая ревматология*. 2015; 2: 169–174. [Karateev A.E., Alekseeva L.I. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: results of the RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoArthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015; 2: 169–174 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-169-174>.
  36. Steinecker-Fröhnwieser B., Kaltenecker H., Weigl L. et al. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes. *Biochem Biophys Rep.* 2017; 11: 154–160. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbrep.2017.06.006>.



37. Conaghan P.G., Abraham L., Graham-Clarke P. et al. OP0190 Understanding current prescription drug treatment paradigms for patients with osteoarthritis in Europe. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 118. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.4776>.

Поступила/Received: 22.11.2021

Принята в печать/Accepted: 04.03.2022



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Людмила Ивановна Алексева**, д.м.н., начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: dr.alekseeva@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

**Александр Михайлович Ли́ла**, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

**Евгения Павловна Шаропова**, к.м.н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

**Елена Александровна Таскина**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: braell@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

**Наталья Гавриловна Кашеварова**, к.м.н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

**Екатерина Александровна Стребкова**, к.м.н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

**Вадим Иванович Мазуров**, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, директор НИИ ревматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: maz.nwgmul@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>. SPIN-код: 6823-5482

**Елена Владимировна Зонова**, д.м.н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21

**Эльви́ра Николаевна Оттева**, д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины, зав. краевым клиническим ревматологическим центром КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края. Адрес: 680009, г. Хабаровск, Краснодарская ул., д. 9

**Светлана Петровна Якупова**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49

**Ирина Борисовна Виноградова**, к.м.н., зав. ревматологическим центром ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница». Адрес: 432017, г. Ульяновск, ул. III Интернационала, д. 3А

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Lyudmila I. Alekseeva**, MD, head of the Department of metabolic diseases of bones and joints, V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, professor of the Department of rheumatology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: dr.alekseeva@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

**Alexander M. Lila**, MD, professor, Director of V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, head of the Department of rheumatology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

**Evgenia P. Sharapova**, PhD, researcher of the Department of metabolic diseases of bones and joints, V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway

**Elena A. Taskina**, PhD, senior researcher of the Department of metabolic diseases of bones and joints, V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: braell@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

**Natalya G. Kashevarova**, PhD, researcher of the Department of metabolic diseases of bones and joints, V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

**Ekaterina A. Strebkova**, PhD, researcher of the Department of metabolic diseases of bones and joints, V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway

**Vadim I. Mazurov**, MD, professor, academician of the RAS, head of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191015, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: maz.nwgmul@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>. SPIN: 6823-5482

**Elena V. Zonova**, MD, professor of the Department of therapy, hematology and transfusiology of the Faculty of advanced training and professional retraining of physicians, Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 630051, Novosibirsk, 21 Polzunova Str.

**Elvira N. Otteva**, MD, professor of the Department of therapy and preventive medicine, head of Regional Clinical Rheumatology Center, Institute for Advanced Training of Health Specialists of the Ministry of Healthcare of the Khabarovsk Territory. Address: 680009, Khabarovsk, 9 Krasnodarskaya Str.

**Svetlana P. Yakupova**, PhD, associate professor of the Department of hospital therapy, Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 420012, Kazan, 49 Butlerova Str.

**Irina B. Vinogradova**, PhD, head of Rheumatology Center, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. Address: 432017, Ulyanovsk, 3A III Internatsionala Str.



©А.П. Ребров, А.В. Апаркина, К.А. Гамаюнова, 2022

## ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕСКЕЛЕТНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СПОНДИЛОАРТРИТОВ

А.П. РЕБРОВ, А.В. АПАРКИНА, К.А. ГАМАЮНОВА

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России



**Аннотация.** Наличие увеита относится к факторам риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов со спондилоартритами (SpA).

**Цель исследования** – сравнение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии у больных SpA с наличием и без увеитов.

**Материал и методы.** В исследование вошли 69 пациентов со SpA, отвечающих критериям аксиального спондилоартрита ASIS (2009), в том числе 48 (69,6%) с анкилозирующим спондилитом (АС), 6 (8,7%) – с недифференцированным SpA, 15 (21,7%) – с псориатическим артритом. 30 (43,5%) пациентов наблюдались у офтальмолога по поводу увеитов, длительность увеита составила 10,5 [8; 14,5] лет. На момент включения в исследование у пациентов со SpA не было выявлено активного увеита. Пациенты с увеитами и без увеитов были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, возрасту начала заболевания, ИМТ, уровню систолического и диастолического АД, показателям липидного спектра крови.

**Результаты.** Средняя ТИМ сонных артерий у всех пациентов со SpA составила 0,67 [0,57; 0,82] мм; у пациентов с увеитом этот показатель равнялся 0,74 [0,58; 0,96] мм, без увеитов – 0,6 [0,55; 0,65] мм ( $p=0,003$ ). Утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий  $>0,9$  мм и наличие атеросклеротических бляшек установлено у 13 (43,3%) пациентов с наличием увеитов и у 7 (17,95%) без увеитов ( $p=0,041$ ;  $\chi^2=4,14$ ). Атеросклеротические бляшки выявлены у 7 пациентов с увеитами и у 4 без увеитов. У 10 (76,9 %) из 13 пациентов с увеитами и наличием утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий  $>0,9$  мм и/или наличием атеросклеротических бляшек сторона поражения сонных артерий соответствовала стороне локализации увеита.

**Заключение.** У пациентов со SpA, имеющих увеит, чаще отмечается увеличение ТИМ сонных артерий, при этом сторона поражения сонных артерий в основном соответствует стороне локализации увеита.

**Ключевые слова:** спондилоартриты, увеит, внескелетные проявления спондилоартритов, толщина комплекса интима-медиа.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** А.П. Ребров, А.В. Апаркина, К.А. Гамаюнова. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с внескелетными проявлениями спондилоартритов. Терапия. 2022; 2: 19–23.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.19-23>

## THICKNESS OF THE INTIMA-MEDIA COMPLEX OF CAROTID ARTERIES IN PATIENTS WITH EXTRASKELETAL MANIFESTATIONS OF SPONDYLOARTHRITIS

REBROV A.P., APARKINA A.V., GAMAYUNOVA K.A.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia

**Abstract.** The presence of uveitis is one of the risk factors for cardiovascular pathology development in patients with spondyloarthritis (SpA).



**The aim** of the study was to compare the intima-media complex thickness (IMT) of common carotid artery in SpA patients with and without uveitis.

**Material and methods.** The study included 69 patients with SpA meeting ASIS axial spondyloarthritis criteria [2009], including 48 persons (69,6%) with ankylosing spondylitis (AS), 6 (8,7%) with undifferentiated SpA, 15 (21,7%) – with psoriatic arthritis. 30 (43,5%) patients were monitored by ophthalmologist for uveitis; the duration of uveitis was 10.5 [8; 14,5] years. At the time of inclusion in the study, patients with SpA did not have features of active uveitis. Patients with and without uveitis were comparable in terms of sex, age, duration of the disease, age of onset of the disease, BMI, systolic and diastolic blood pressure levels, blood lipid spectrum parameters.

**Results.** The average IMT of the carotid arteries in all patients with SpA was 0.67 [0,57; 0,82] mm; in patients with uveitis, this index was 0,74 [0,58; 0,96] mm, without uveitis – 0,6 [0,55; 0,65] mm ( $p=0,003$ ). Thickening of the carotid intima-media complex  $>0,9$  mm and the presence of atherosclerotic plaques were found in 13 (43,3%) patients with uveitis and in 7 (17,95%) without uveitis ( $p=0,041$ ;  $\chi^2=4,14$ ). Atherosclerotic plaques were found in 7 patients with uveitis and 4 without uveitis. In 10 (76,9%) of 13 patients with uveitis and the presence of carotid intima-media thickening  $>0,9$  mm and/or the presence of atherosclerotic plaques, the side of carotid artery lesions corresponded to the side of uveitis localization.

**Conclusion.** SpA patients with uveitis have increase in IMT of the carotid arteries more often, while the side of the lesion of the carotid arteries mainly corresponds to the side of the localization of uveitis.

**Key words:** spondyloarthritis, uveitis, extraskeletal manifestations of spondyloarthritis, thickness of the intima-media complex.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Rebrov A.P., Aparkina A.V., Gamayunova K.A. Thickness of the intima-media complex of carotid arteries in patients with extraskeletal manifestations of spondyloarthritis. Therapy. 2022; 2: 19–23.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.19-23>

## ВВЕДЕНИЕ

Одна из особенностей спондилоартритов (SpA) – вовлечение в патологический процесс наряду с опорно-двигательным аппаратом других органов и систем. Самым распространенным внескелетным проявлением SpA выступает увеит (воспаление сосудистого тракта глаза). В популяции пациентов со SpA заболеваемость увеитом, по разным данным, составляет 3–20% [1–2], а среди больных с анкилозирующим спондилитом (АС) встречается у 30–50% [3]. В 90% случаев поражение глаз протекает в виде переднего одностороннего увеита [4–5]. При этом его распространенность возрастает с увеличением длительности заболевания вплоть до 20 лет, а затем достигает стабилизации. Распространенность увеита коррелирует с положительностью по HLA-B27 [4]. Острый увеит может за много лет предшествовать первым проявлениям или дебютировать на фоне малосимптомно протекающего SpA [2, 4, 6].

Наличие увеита относится к факторам риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов со SpA. Увеит достоверно чаще наблюдается у больных, имеющих другие системные проявления болезни, в частности, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде поражения аорты и клапанов, нарушения ритма и проводимости [7].

Увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий служит маркером атеро-

склеротического поражения сосудов различной локализации. ТИМ сонных артерий рассматривается в качестве независимого прогностического фактора при хронических заболеваниях почек, сахарном диабете, гипертонии, системных воспалительных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, болезнь Бехчета, SpA [8–9]. Действительно, в нескольких исследованиях было показано, что ТИМ сонных артерий повышена у больных со SpA даже в отсутствие классических сердечно-сосудистых факторов риска [10–12]. Вместе с тем в настоящее время мало информации о том, как ТИМ общей сонной артерии коррелирует со степенью активности SpA, а также об особенностях изменений этого параметра у пациентов с внескелетными проявлениями заболевания.

**Цель настоящего исследования** – сравнение ТИМ общей сонной артерии у больных SpA с наличием и без увеитов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 69 пациентов со SpA, отвечающих критериям аксиального спондилоартрита Assessment of Spondyloarthritis International Society (2009): 48 из них (69,6%) имели АС, 6 (8,7%) – недифференцированный SpA, 15 (21,7%) – псориатический артрит.

30 (43,5%) пациентов наблюдались у офтальмолога по поводу увеитов, длительность которых составила 10,5 [8; 14,5] лет. На момент всту-



пления в исследование у пациентов с СпА не было выявлено активного увеита. Пациенты с увеитами и без них были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, возрасту начала заболевания, индексу массы тела, уровню систолического и диастолического артериального давления, показателям липидного спектра крови. Для оценки активности болезни у всех пациентов рассчитывались индексы активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), определялись скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови (высококочувствительным методом на аппарате Hitachi). По активности заболевания пациенты двух групп были сопоставимы.

Для определения ТИМ сонных артерий выполнялось их ультразвуковое исследование (УЗИ) на комплексе Acuson 128 XP/10. При этом делалось измерение ТИМ правой и левой сонных артерий в трех точках: в области бифуркации общей сонной артерии, в общей и внутренней сонных артериях на 10 мм проксимальнее и 10 мм дистальнее бифуркации.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc, США). Характер распределения данных оценивался графическим методом и с использованием критерия Шапиро–Уилка. При описании признаков, отличным от нормального распределения, результаты представлены в виде  $Me [Q1; Q3]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q1$  и  $Q3$  – первый и третий квартили. При характере распределения данных, отличным от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна–Уитни, критерий Вальда–Вольфовица, критерий  $\chi^2$ , критерий Вилкоксона, критерий знаков.

Сравнение достоверности различий количественных значений внутри одной группы рассчитывалось путем определения критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Все пациенты подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов со СпА и наличием увеитов составил 43,5 [37; 50] года, длительность заболевания – 19 [10; 27] лет, возраст начала заболевания – 21,5 [15; 32] года. У больных СпА без увеитов аналогичные показатели равнялись 39,5 [35; 49], 17 [8; 25] и 26,5 [20; 35] лет соответственно (для всех показателей  $p \geq 0,05$ ).

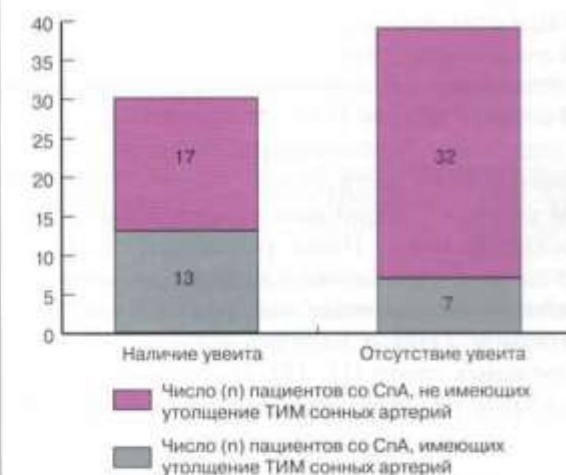
У пациентов с увеитом среднее значение уровня холестерина составило 4,5 [3,8; 5,6] ммоль/л, СРБ – 7,6 [4,8; 19,4] мг/л, у больных без увеита – 4,4 [3,6; 5,4] ммоль/л и 7,4 [3,8; 16,9] мг/л соответственно (для обоих показателей  $p \geq 0,05$ ).

У больных СпА с наличием увеита индекс ASDAS равнялся 3,4 [2,8; 4,0], индекс BASDAI – 5,3 [3,8; 6,5], у пациентов без увеитов – 3,3 [2,7; 3,9] и 5,4 [3,9; 6,8] соответственно (для обоих показателей  $p \geq 0,05$ ).

Лечение на момент исследования у больных СпА с наличием увеитов и без таковых было сопоставимо.

Средняя ТИМ сонных артерий у всех пациентов со СпА составила 0,67 [0,57; 0,82] мм. У пациентов, имеющих увеит, этот параметр был равен 0,74 [0,58; 0,96] мм, а у пациентов без увеитов – 0,6 [0,55; 0,65] мм ( $p=0,003$ ). Утолщение ТИМ сонных артерий более 0,9 мм и наличие атеросклеротических бляшек было выявлено у 13 (43,3%) пациентов с наличием увеитов и у 7 (17,95%) больных без увеитов ( $p=0,041$ ;  $\chi^2 = 4,14$ ; *рис.*).

Рис. Увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий у больных спондилоартритами с наличием увеита и без увеита (число пациентов)



Примечание: СпА – спондилоартриты; ТИМ – толщина комплекса интима-медиа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

УЗИ сонных артерий, измеряющее ТИМ, служит неинвазивным методом выявления субклинического атеросклероза. Измерение ТИМ имеет прогностическую ценность с точки зрения сердечно-сосудистых событий независимо от наличия традиционных факторов риска [13–14]. ТИМ общей сонной артерии взаимосвязана с длительностью воспалительного заболевания, лабораторными показателями активности процесса, отражающими воспаление, возрастом и традиционными факторами риска кардиоваскулярных заболеваний [15–16]. Van Sijl A.M. et al., проанализировав дан-



ные 22 исследований, в которых сравнивалась ТИМ сонных артерий у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и лиц контрольной группы, подтвердили увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА при увеличении ТИМ. В связи с этим авторы считают целесообразным исследование ТИМ при обследовании пациентов с данной патологией [15].

В исследовании Ristic G.G. et al. было установлено, что пациенты с РА и субклиническим атеросклерозом чаще были положительными по ревматоидному фактору. Установлена значимая ассоциация активности фактора Виллебранда и субклинического атеросклероза у больных РА с низким сердечно-сосудистым риском, обнаружены взаимосвязи между активностью фактора Виллебранда и маркерами воспаления, активностью заболевания, что указывает на патофизиологическую связь между РА и поражением эндотелия. Взаимосвязь между активностью фактора Виллебранда и РА может быть проявлением процесса, способствующего ускорению атеросклероза при этом заболевании [16].

Кардиологическое сообщество предполагает, что оценка каротидной ТИМ должна быть частью медицинского обследования пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском, а ревматологи рекомендуют пациентам с РА и другими воспалительными заболеваниями суставов проходить УЗИ сонных артерий [17].

В ходе нашего обследования пациентов со СпА выявлено, что у трети из них имеется утолщение ТИМ сонных артерий или наличие атеросклеротической бляшки. Наши результаты подтверждают данные других исследований, в которых у пациентов со СпА чаще наблюдалось утолщение каротидной ТИМ и наличие бляшек, чем у лиц контрольных групп [11, 18]. По данным исследования Skare T.L. et al., при однофакторном анализе

более высокая ТИМ отмечалась у больных СпА с большей продолжительностью заболевания, с высокими уровнями триглицеридов и у пациентов пожилого возраста. Авторами было установлено, что пациенты со СпА имеют более высокую степень субклинического атеросклероза, чем лица контрольной группы, что подтверждает клинические данные о повышенном сердечно-сосудистом риске среди пациентов с ревматическими заболеваниями [11]. В нашем исследовании продемонстрировано, что при СпА с наличием увеита чаще встречается утолщение ТИМ сонных артерий. Эти результаты согласуются с данными, полученными А.А. Годзенко с соавт., которые показали, что поражение сердца у больных АС достоверно чаще выявляется при наличии увеита и артрита периферических суставов, увеит и периферический артрит достоверно чаще наблюдаются у больных с изменениями сердца, а нарушения проводимости достоверно чаще имеет место у пациентов с увеитом, чем у пациентов без увеита. Авторами установлено, что эхокардиографические изменения аорты и клапанов сердца также достоверно чаще обнаруживались у пациентов с увеитом, чем у пациентов без этого заболевания [7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов со СпА, имеющих увеит, чаще отмечается увеличение ТИМ сонных артерий, при этом сторона поражения сонных артерий соответствует стороне локализации увеита. Следовательно, у больных с СпА, особенно при развитии увеита, целесообразно контролировать не только активность заболевания на фоне проводимой терапии, но и такой маркер сердечно-сосудистого риска, как ТИМ, поскольку наличие увеита можно рассматривать как фактор риска ускоренного развития атеросклероза.

22

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Garcia-Vicuna R., Zarco P., Gonzalez C.M. et al. Two year incidence of psoriasis, uveitis and inflammatory bowel disease in patients with spondyloarthritis: A study in the AQUILES cohort. *Reumatol Clin.* 2016; 12(1): 22–26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.03.011>.
2. Sungur G., Yakin M., Uzman S. et al. Clinical features and prognosis of uveitis in a Turkish patient population with ankylosing spondylitis: Incidence and management of ocular complications. *Ocul Immunol Inflamm.* 2019; 27(4): 551–59. <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2018.1431290>.
3. Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Эффективность голимумаба в лечении увеита у больных анкилозирующим спондилитом. *Современная ревматология.* 2016; 3: 77–80. [Dubinina T.V., Erdes S.F. Efficacy of golimumab in treating uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016; 3: 77–80 [In Russ.]]. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-77-80>.
4. Van Denderen J.C., Visman I.M., Nurmohamed M.T. et al. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2014; 41(9): 1843–48. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.131289>.
5. Vacchiuga A.B.S., Balbi G.G.M., Ochtrop M.L.G. et al. Ocular involvement in patients with spondyloarthritis. *Rheumatology.* 2017; 56(12): 2060–67. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex057>.
6. Ребров А.П., Апаркина А.В., Акулова И.А. с соавт. Особенности диагностики анкилозирующего спондилита при наличии увеита у лиц разного пола. *Современная ревматология.* 2014; 4: 14–16. [Rebrov A.P., Aparkina A.V., Akulova I.A. et al. Specific features of diagnosis of ankylosing spondylitis in the presence of uveitis in persons of different sex. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014; 4: 14–16 [In Russ.]]. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-14-16>.
7. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А. с соавт. Взаимосвязь между поражением сердца и другими клиническими проявлениями анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология.* 2010; 5: 32–36. [Godzenko A.A., Bochkova A.G.,



- Rumyantseva O.A., et al. Association between cardiac lesion and other clinical manifestations of ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010; 5: 32–36 [In Russ.].  
<http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-728>.
8. Uslu A.U., Kucuk A., Balta S. et al. The relation between ischemia modified albumin levels and carotid intima media thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019; 22(1): 32–37. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12851>.
  9. Balta S., Aparci M., Ozturk C. et al. Carotid intima media thickness and subclinical early atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2016; 203: 1146. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.025>.
  10. Verma I., Krishan P., Syngle A. Predictors of atherosclerosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2015; 2(2): 173–82. <http://dx.doi.org/10.1007/s40744-015-0017-8>.
  11. Skare T.L., Verceze G.C., Oliveira A.A. et al. Carotid intima-media thickness in spondyloarthritis patients. *Sao Paulo Med J*. 2013; 131(2):100–5. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802013000100020>.
  12. Stanek A., Cholewka A., Wielkoszynski T. et al. Increased levels of oxidative stress markers, soluble cd40 ligand, and carotid intima-media thickness reflect acceleration of atherosclerosis in male patients with ankylosing spondylitis inactive phase and without the classical cardiovascular risk factors. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 9712536. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/9712536>.
  13. Polak J.F., Person S.D., Wei G.S. et al. Segment-specific association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors. The Coronary Artery Risk development in Young Adult (CARDIA) Study. *Stroke*. 2010; 41(1): 9–15. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.56659642>.
  14. Tyrrell P.N., Beyene J., Feldman B.M. et al. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30(5):1014–26. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.198424>.
  15. van Sijl A.M., Peters M.J., Knol D.K. et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 40(5): 389–97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.06.00644>.
  16. Ristic G.G., Subota V., Lepic T. et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis and low cardiovascular risk: The role of von Willebrand factor activity. *PLoS One*. 2015;10(8): e0130462. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0130462>.
  17. Agca R., Heslinga S.C., Rollefstad S. et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 17–28. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775>.
  18. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Pineiro A. et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32(7): 1219–23.

Поступила/Received: 18.12.2021

Принята в печать/Accepted: 02.03.2022



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Андрей Петрович Ребров**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, полномочный представитель Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) в Приволжском ФО. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

**Алена Васильевна Апаркина**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: alena437539@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2379>

**Кристина Александровна Гамаюнова**, аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: k.a.gamayunova@mail.ru

### ABOUT THE AUTHORS:

**Andrey P. Rebrov**, MD, professor, head of the Department of hospital therapy of the Faculty of general medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, authorized representative of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine in the Volga Federal District. Address: 410012, Saratov, 112 Bol'shaya Kazach'ya Str. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3463-7734>

**Alena V. Aparkina**, PhD, assistant at the Department of hospital therapy of the Faculty of general medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bol'shaya Kazach'ya Str. E-mail: alena437539@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-2379>

**Kristina A. Gamayunova**, postgraduate student at the Department of hospital therapy of the Faculty of general medicine, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 410012, Saratov, 112 Bol'shaya Kazach'ya Str. E-mail: k.a.gamayunova@mail.ru



©А.Е. Каратеев, 2022

## СУСТАВНОЙ СИНДРОМ ПРИ COVID-19: ОТ АРТРАЛГИЙ ДО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

А.Е. КАРАТЕЕВ

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



**Аннотация.** Инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 [COVID-19], может вызывать системную воспалительную реакцию, сосудистые и тромботические осложнения, широкий спектр аутоиммунных нарушений. Эти изменения могут приводить к развитию различной ревматологической патологии. В дебюте болезни, по данным серии исследований, миалгии отмечаются у 50,0–84,0%, артралгии – у 13,3–90,0% пациентов. После перенесенного COVID-19 боли в суставах становятся одним из ведущих проявлений постковидного синдрома: в среднем они определяются в 15% случаев. Аутоиммунные реакции, связанные с SARS-CoV-2, могут вызывать возникновение острого постинфекционного артрита, который характеризуется преимущественно олигоартрикулярным поражением суставов нижней конечностей, доброкачественным течением, хорошим «ответом» на противовоспалительную терапию. В ряде случаев COVID-19 выступает в роли пускового фактора, инициируя развитие хронических аутоиммунных ревматических заболеваний, таких как системные васкулиты, системная красная волчанка и ревматоидный артрит.

**Ключевые слова:** COVID-19, артралгии, постинфекционный артрит, ревматоидный артрит.

**Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** А.Е. Каратеев. Суставной синдром при COVID-19: от артралгий до ревматоидного артрита.

Терапия. 2022; 2: 24–31.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.24-31>

24

## RHEUMATOLOGICAL PROBLEMS WITH COVID-19: FROM ARTHRALGIA TO RHEUMATOID ARTHRITIS

KARATEEV A.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

**Abstract.** SARS-CoV-2 infection [COVID-19] can cause a systemic inflammatory response, vascular and thrombotic complications, and a wide range of autoimmune disorders. These changes can lead to the development of various rheumatological pathologies. At the onset of the disease, according to series of studies, myalgia is observed in 50,0–84,0%, arthralgia in 13,3–90,0% of patients. After suffering COVID-19, patients could have the situation when joint pain becomes one of the leading manifestations of post-COVID syndrome: on average, it is determined in 15% of cases. Autoimmune reactions associated with SARS-CoV-2 can cause acute post-infectious arthritis, which is characterized mainly by oligoarticular lesions of the joints of the lower extremities, a benign course, and a good «response» to anti-inflammatory therapy. In some cases, COVID-19 acts as a trigger, initiating the development of chronic autoimmune rheumatic diseases, such as systemic vasculitis, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.

**Key words:** COVID-19, arthralgia, postinfectious arthritis, rheumatoid arthritis.

**The author declares no conflict of interests.**

**For citation:** Karateev A.E. Rheumatological problems with COVID-19: from arthralgia to rheumatoid arthritis.

Therapy. 2022; 2: 24–31.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.24-31>



## ВВЕДЕНИЕ

Вирусные инфекции часто сопровождаются ревматологическими симптомами, такими как артралгии, миалгии, ощущение скованности, лихорадка и утомляемость [1]. Эти проявления болезни хорошо известны, в частности, для «обычного» гриппа, при котором боли в суставах и мышцах отмечаются у большинства пациентов [2].

При некоторых вирусных инфекциях поражение суставов носит более серьезный характер, проявляясь развитием острого воспаления синовиальной оболочки и периартикулярных тканей. Так, клинически выраженный полиартрит, который характеризуется стойкой локальной болью и припухлостью суставов, отмечается у 1–5% пациентов с инфекцией, вызванной цитомегаловирусом (ЦМВ), вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Гораздо чаще (10–15%) поражение суставов отмечается в остром периоде гепатита В и С, при инфекции, вызванной парвовирусом В19 («инфекционная эритема») и альфовирусами (тропические лихорадки денге и Зика). Есть вирусные заболевания, при которых появление артрита носит облигатный характер и отмечается у большинства заболевших (80–90%), например, при тропических лихорадках реки Росс и леса Барма. В ряде случаев вирусные заболевания приводят к развитию хронического ревматоидоподобного полиартрита: этим характеризуется распространенная на всех континентах в странах тропического и субтропического пояса лихорадка Чикунгунья (арбовирус), при которой стойкая ревматологическая патология (артрит, тендинит, энтезит) наблюдается примерно у 15% пациентов. Так же известна взаимосвязь между вирусными инфекциями (ЦМВ, ВЭБ, вирус гепатита С) и развитием аутоиммунных ревматических заболеваний — ревматоидного артрита (РА) и синдрома/болезни Шегрена [3–5].

Внастоящее время, в период пандемии COVID-19, которая продолжается уже более двух лет и остается наиболее важной медицинской и социальной проблемой человечества, одними из наиболее актуальных вопросов становятся отдаленные последствия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В частности, активно обсуждается возможность развития после перенесенного COVID-19 различных аутоиммунных нарушений, в том числе ревматологической патологии [6].

Важно отметить, что информация по этой проблеме накапливается очень быстро, кардинально меняя первоначальные представления исследователей и практикующих врачей. Так, судя по научным публикациям, во время первой волны COVID-19, пришедшейся на март–май 2020 г., манифестация ревматологических заболеваний после перенесенной инфекции практически не фиксировалась.

Например, в обзоре Schett G. et al. [7], опубликованном в августе 2020 г., SARS-CoV-2 был отнесен к вирусным инфекциям, которые в остром периоде часто вызывают артралгии, но очень редко артрит. Однако уже в августе 2020 г. появились первые публикации о развитии артрита после перенесенного COVID-19 [8]. К февралю 2022 г. в поисковой системе англоязычной медицинской литературы PubMed/MEDLINE по запросам «COVID-19» и «arthritis» предоставлялась 1251 ссылка на соответствующие публикации, из которых 38 являются клиническими наблюдениями, а 21 — обзорами по данной проблеме. В русскоязычной поисковой системе eLIBRARY по запросу «COVID-19» и «артрит» выдаются 802 ссылки, среди которых 9 работ — клинические наблюдения развития ревматической патологии после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

## ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2

Жизненный цикл SARS-CoV-2 — одноцепочечного РНК-содержащего вируса — определяется последовательным взаимодействием с клеткой-«хозяином». После контакта S-белка (спайк-белка) вируса с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2 происходит «разрезание» первого на субъединицы S1 и S2 при помощи мембранной протеазы TMPRSS2, а также ряда других энзимов клетки (фурина, катепсина, трипсина и др.), локальное разрушение фосфолипидов клеточной мембраны, сопровождающееся последующим их слиянием с фосфолипидами вируса с формированием эндосомы. Эндосома перемещает внутрь клетки РНК вируса, где после высвобождения последней происходит транскрипция субгеномных матричных РНК, формируется репликационно-трансляционный комплекс и начинается процесс трансляции вирусных белков с использованием эндоплазматического ретикулума клетки-«хозяина». Затем происходит «сборка» вновь синтезированной вирусной РНК и E-, N-, M- и S-протеинов SARS-CoV-2 в копию (нуклеокапсид) исходного вируса. Этот процесс происходит очень активно, быстро истощая энергетические и метаболические резервы инфицированной клетки и вызывая тем самым ее некробиотические изменения [9–11]. Так, число вирусных частиц в слюне зараженного пациента в период активной инфекции SARS-CoV-2 составляет от  $1 \times 10^4$  до  $1 \times 10^7$ /мл [12]. Захват новообразованными копиями SARS-CoV-2 фосфолипидов мембраны при формировании внеклеточной формы вируса, ее экзоцитоза и вызванный активацией внутриклеточных сигнальных путей апоптоз приводят к гибели и разрушению инфицированной клетки [9–11].



Процесс вирусной инвазии вызывает реакцию врожденной иммунной системы. Однако в дебюте инфекционного процесса вирусные частицы (при отсутствии специфических антител) фактически недоступны для обнаружения макрофагальными клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЛФЦ); они также ускользают от действия иммунной системы в период внутриклеточного цикла репликации. Поэтому первой «мишенью» неспецифического иммунитета становятся поврежденные вирусом клетки: именно здесь антигенпрезентирующие клетки приобретают возможность контактировать с молекулярным комплексом, связанным с патогеном (PAMP), фагоцитировать вирусные белки, «представлять» антигены вируса для toll-подобных рецепторов (TLR3, TLR4, TLR7/8) и активировать Т-ЛФЦ (CD4<sup>+</sup>), запуская, таким образом, формирование адаптивной иммунной реакции [6, 10, 11].

Цитопатический процесс приводит к формированию большого числа клеточных «обломков», содержащих измененные белки и фрагменты ядерного материала (короткие цепочки РНК и ДНК), — так называемый молекулярный комплекс повреждения (DAMP). Это, в свою очередь, привлекает макрофаги, нейтрофилы и цитотоксические лимфоциты (такие как NK), которые разрушают и элиминируют инфицированные SARS-CoV-2 клетки. Активация клеток врожденного иммунитета сопровождается каскадным синтезом цитокинов (интерлейкина 1, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма и др.), что в ряде случаев может вызывать «цитокиновый шторм». С другой стороны, DAMP может стать причиной активации клонов Th17-лимфоцитов, определяющих развитие реакции адаптивной иммунной системы против собственных измененных белков, т.е. формирование аутоиммунных реакций [6, 10, 11]. Важную роль в развитии воспалительного ответа, тромбоземболических осложнений и аутоиммунных реакций при COVID-19 играет процесс формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек — разрушение активированных патогеном нейтрофилов, которые образуют внеклеточные сети, содержащие внеклеточные белки, хроматин, ДНК клеток и связанные компоненты вируса [13].

Активация системы врожденного и адаптивного иммунитета и вызванная этим воспалительная реакция лежат в основе развития патологии скелетно-мышечной системы в пери- и постинфекционном периоде. Собственно цитопатическое действие SARS-CoV-2 имеет здесь относительно небольшое значение. Существует несколько «сценариев» развития иммунного воспаления, приводящего к развитию артралгий и артрита [6, 10, 11]:

- неспецифическое системное воспаление, связанное с образованием иммунных комплексов, содержащих антигены (PAMP, DAMP, белки

вируса), антитела и белки комплемента, и фиксация последних на эндотелиальных клетках. Синовиальная оболочка с ее разветвленной капиллярной сетью становится «мишенью» для данного процесса;

- развитие аутоиммунной реакции, связанной со сходством (мимикрией) компонентов вируса и PAMP с белками организма-«хозяина». Согласно работе Dotan A. et al. (2021), у человека есть как минимум 34 белка, которые имеют сходные гептапептиды с белками SARS-CoV-2 [20];

- активация под влиянием вирусной инфекции и адаптивного иммунного ответа уже существующих «запретных» клонов Th17-клеток, вызывающих аутоиммунный ответ против собственных белков, — так называемая реакция «постороннего» (bystander).

Развитие аутоиммунных нарушений при COVID-19 отражает появление как в остром периоде инфекции, так и после элиминации вируса широкого спектра аутоантител. У 10–50% пациентов, госпитализированных в связи с тяжелым течением COVID-19, обнаруживался высокий титр антинуклеарных антител (АНА) [14–16]. Anaya J.-M. et al. [17], проведя метаанализ 13 исследований, определили среднюю частоту повышения АНА при COVID-19 как 32,1% (95% доверительный интервал (ДИ): 15,6–54,7). Помимо АНА, отмечалось повышение уровня ревматоидного фактора (РФ) — у 19,9% пациентов; антител к кардиолипину: IgM — у 10,6%, IgG — у 8,6%; антител к  $\beta_2$  гликопротеину-1: IgM — у 7,7%, IgG — у 5,4%; антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — у 5,6%; антител к тиреопероксидазе — у 36,7% и др.

По данным Seeble J. et al. [18], в когорте пациентов, перенесших COVID-19 12 мес назад, АНА в титре  $\geq 1:160$  обнаруживались в 43,6% случаев.

Иммунные реакции, возникающие в ходе инфекции SARS-CoV-2, влекут за собой развитие целого ряда аутоиммунных нарушений и заболеваний *de novo*. В мировой научной печати имеется серия описаний возникновения после COVID-19 синдрома Гийена–Барре, болезни Кавасаки и других системных васкулитов, кожного васкулита, антифосфолипидного синдрома, РА, системной красной волчанки, полимиозита, аутоиммунной гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, сахарного диабета 1-го типа (инсулинзависимого) и др. [6, 7, 19, 20].

В зависимости от характера и выраженности иммунных реакций варьирует и тяжесть патологических изменений суставов и позвоночника: в большинстве случаев это преходящие артралгии и миалгии, сопутствующие острой стадии заболевания, а также постинфекционному периоду (длительный COVID-19, или постковидный синдром). Однако в ряде случаев перенесенная инфекция



SARS-CoV-2 приводит к развитию постинфекционного артрита (ПИА) или становится триггером системного аутоиммунного ревматического заболевания, такого как РА.

## АРТРАЛГИИ ПРИ COVID-19 И ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ

По данным серии наблюдений, скелетно-мышечные боли выступают одним из наиболее частых проявлений острой инфекции COVID-19. Так, в зависимости от исследуемых групп пациентов, частота миалгий колебалась от 50,0 до 84,4%, полиартралгии – от 13,5 до 90,8%. Скелетно-мышечная боль становилась причиной использования парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у >80% пациентов с COVID-19 [21–23]. По данным Tuzun S. et al. [24], артралгии наиболее часто отмечались в лучезапястных, голеностопных и коленных суставах.

Артралгии могут сохраняться, усиливаться или возникать вновь после завершения острого периода COVID-19 и элиминации вируса. В этом случае боли в суставах и мышцах становятся одним из проявлений постковидного синдрома (ПКС), вызывающим серьезное беспокойство и существенно снижающим качество жизни пациентов. Так, Lopez-Leon S. et al. [25], выполнив метаанализ 15 исследований (n=47 910), представили список из 50 основных проявлений ПКС, которые отмечались в период от 14 до 110 дней после завершения острой фазы инфекции. На первом месте были утомляемость (58,0%), головная боль (44,0%) и нарушение внимания (27,0%). Артралгии входили в число наиболее частых симптомов ПКС, в сред-

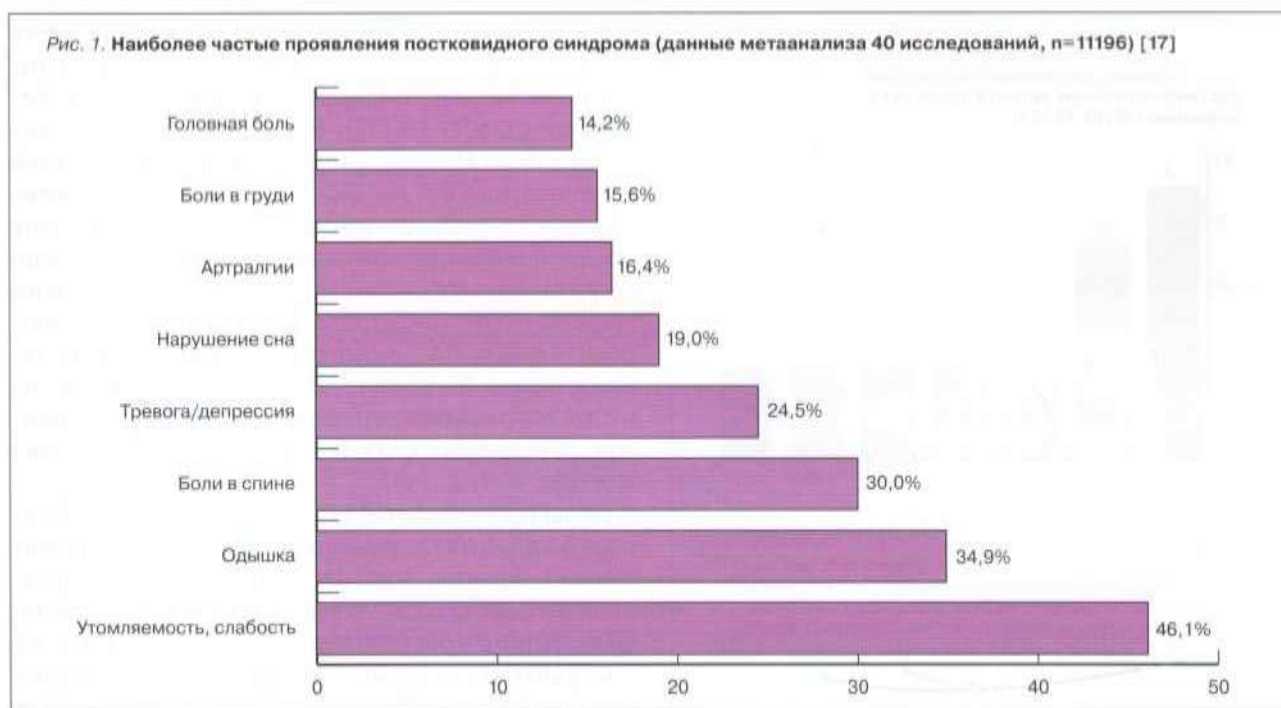
нем выявляясь у 19,0% пациентов. В более поздней публикации Anaya J.-M. et al. [17], представивших метаанализ 40 исследований (n=11 196), помимо артралгий, в при ПКС была отмечена высокая частота боли в спине – 30,3% (рис. 1).

Боли в суставах в рамках ПКС могут сохраняться и при длительном сроке наблюдения. По результатам исследования Karaarslan F. et al. [26], которые провели телефонный опрос 285 пациентов, перенесших COVID-19 (случаи, потребовавшие госпитализации), через 6 мес после завершения острой фазы инфекции те или иные ревматологические симптомы имелись у 43,2% респондентов. Среди этих проявлений наиболее часто встречались утомляемость (31,6%), боли в суставах (18,6%) и миалгии (15,1%). Близкие данные были получены в ходе телефонного опроса, проведенного Zayet S. et al. [27]: среди 354 пациентов, перенесших подтвержденный полимеразной цепной реакцией (ПЦР) COVID-19, через 9 мес у 35,9% отмечался хотя бы один симптом заболевания. Из 127 пациентов с ПКС 26,0% предъявляли жалобы на артралгии, а 24,4% – на миалгии.

## ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ АРТРИТ

Диагноз ПИА правомочен в том случае, если имеется доказанная инфекция SARS-CoV-2; артрит возникает в период окончания ее острой фазы (через 1–12 нед после появления первых симптомов COVID-19), при этом отсутствуют четкие лабораторные признаки другого ревматического заболевания, такие как РФ, АЦЦП и АНА [28–31]. Качественное описание данной патологии было дано в работе Kosyigit B. et Akyol A., опублико-

Рис. 1. Наиболее частые проявления постковидного синдрома (данные метаанализа 40 исследований, n=11196) [17]





ванной в ноябре 2021 г. [32]. Авторы представили собственный клинический случай ПИА, а также обзор 21 клинического наблюдения ПИА после COVID-19, описанного в 20 журнальных публикациях.

Развитие ПИА отмечалось через 7–90 (в среднем 18) дней после дебюта COVID-19; при этом в 12 случаях артрит развился у лиц с легким и среднетяжелым течением инфекции, не потребовавшим госпитализации. В большинстве случаев ( $n=14$ ) ПИА возник у мужчин, медиана возраста пациентов составила 50 лет. В 11 случаях наблюдался моноартрит, в 5 – олигоартрит (поражение  $\leq 3$  суставов), в 5 – полиартрит (поражение  $>3$  суставов), преимущественно нижних конечностей (рис. 2). Ни в одном случае не было обнаружено значительного повышения РФ и АЦП; только в одном случае был увеличен уровень АНА, в 4 случаях выявлен HLA B27 [32].

ПИА, как правило, протекает благоприятно и обычно через 2–4 нед терапии благополучно разрешается. В представленных случаях 19 больным были назначены НПВП как в варианте монотерапии, так и в комбинации с внутрисуставным введением или коротким курсом системных глюкокортикоидов (ГК), у трех пациентов проводилась монотерапия ГК. В одном случае также был использован сульфасалазин, еще в одном – цертулизумаба пэгол [32].

Правда, недавно было опубликовано сообщение о развитии ПИА голеностопного сустава, резистентного к терапии НПВП и локальной инъекции ГК, который сопровождался выраженными эрозивными изменениями и потребовавшего в итоге (через 2 мес после дебюта) артроскопической синоэвтомии. В этом случае артрит развился остро на

6-й день после появления симптомов COVID-19, не сопровождался повышением РФ, АЦП и АНА, HLA B27 был отрицательным, кристаллы моноурата натрия в синовиальной жидкости не выявлялись. Однако ранее у пациента имели место гиперурикемия и перелом костей голени [33].

Развитие ПИА в виде недифференцированного артрита, а также его трансформация в конкретные нозологические формы ревматических заболеваний, в частности в РА, были описаны в работе В.И. Мазурова с соавт. [34].

## COVID-19 КАК ПУСКОВОЙ МЕХАНИЗМ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

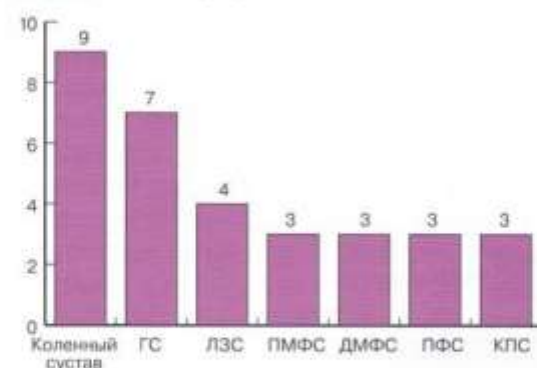
Больные РА, как и другими системными воспалительными заболеваниями, имеют более высокий риск тяжелого течения COVID-19 [35]. Это демонстрирует, в частности, масштабная работа американских ученых Raiker R. et al. [36], которые сопоставили исходы данной инфекции у 9730 пациентов с РА и 656 979 лиц, не страдавших этим заболеванием. У больных РА наблюдался более высокий относительный риск госпитализации – 1,60 (95% ДИ: 1,55–1,66), тяжелого течения COVID-19 – 1,89 (95% ДИ: 1,74–2,06), необходимости перевода в отделение интенсивной терапии – 1,86 (95% ДИ: 1,71–2,05) и летального исхода – 2,11 (95% ДИ: 1,90–2,34).

Вместе с тем у проблемы влияния COVID-19 на ревматологическую патологию есть еще один важный аспект. Как было отмечено выше, аутоиммунные нарушения, возникающие в ходе инфекции SARS-CoV-2, способны выступать в роли «триггера» ряда системных ревматических заболеваний, в том числе РА [6, 7].

В мировой медицинской литературе есть несколько публикаций, в которых представлены клинические наблюдения развития РА у лиц, перенесших COVID-19 [37]. Вероятно, первой из них стала работа Perrot L. et al. [38], описавших случай серопозитивного по РФ и АЦП РА, дебютировавшего у 60-летней женщины на 25-й день после появления симптомов COVID-19. Важно подчеркнуть, что у пациентки отмечался высокий уровень АНА (в титре 1/1280). Описание серопозитивного РА, возникшего после COVID-19, представили Vaimukhamedov S. et al. [39]. Серия из 6 случаев развития серопозитивного РА у пациентов, перенесших COVID-19, была зафиксирована Roongta R. et al. [40].

Не во всех случаях РА, возникший после инфекции SARS-CoV-2, имеет классический серопозитивный характер. Так, Derksen V. et al. [41] представили серию из 3 случаев стойкого полиартрита, выявленного у реконвалесцентов после COVID-19, у которых уровни РФ и АЦП не были повышены. Аналогично Mukarram M. et al. [42] описали

Рис. 2. Преимущественная локализация поражения при постинфекционном артрите после перенесенной инфекции COVID-19 [32]



Примечание: ГС – голеностопный сустав; ЛЗС – лучезапястный сустав; ПМФС – проксимальный межфаланговый сустав; ДМФС – дистальный межфаланговый сустав; ПФС – плюснефаланговый сустав; КЛС – крестцово-подвздошный сустав. Также отмечено по 1 случаю артрита тазобедренного, локтевого, плюснефалангового, реберно-позвоночного и реберно-поперечного суставов.



серию из 5 случаев стойкого полиартрита, «фенотипически напоминающего» РА, у пациентов, перенесших COVID-19 за 6–10 нед до развития поражения суставов. Хотя во всех случаях тесты на РФ и АЦП были негативными, клиника соответствовала диагнозу серонегативного РА, а длительное сохранение симптомов болезни, несмотря на прием НПВП, потребовало назначения ГК и базисных противовоспалительных препаратов.

В настоящее время появляются сообщения о развитии РА после вакцинации от инфекции SARS-CoV-2, однако это лишь единичные публикации; на основании существующих данных едва ли можно думать о какой-либо серьезной проблеме в этой области [43, 44].

### ПАЦИЕНТ С СУСТАВНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 НА ПРИЕМЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Количество пациентов, перенесших COVID-19, неуклонно возрастает: по данным института Джона Хопкинса, число жителей России, болеющих или уже переболевших этой инфекцией, на 7 февраля 2022 г. составляло >12,7 млн [45]. В связи с этим для современной системы здравоохранения проблема постковидных осложнений, в том числе связанных с сохранением или появлением ревматологической патологии, становится все более актуальной. Поэтому врачи общей практики, на которых в основном будет ложиться обязанность оказания медицинской помощи пациентам с ПКС, должны иметь четкое представление о диагностических и терапевтических подходах при данной патологии.

Принципиальное значение при обследовании пациентов, перенесших COVID-19 и предъявляющих жалобы на артралгии, миалгии, скованность и повышенную утомляемость, имеет выде-

ление групп риска – больных, имеющих признаки системных ревматических заболеваний. В этой ситуации следует обращать особое внимание на такие «красные флажки», как нарастание выраженности ревматологических симптомов, развитие артрита (припухлость и локальная болезненность сустава), стойкие артралгии и скованность в суставах кистей, воспалительный ритм болей в суставах и спине (появление или усиление болевых ощущений в покое и ночью, снижение их интенсивности после разминки или начала движения), положительный тест поперечного сжатия кисти, изменения кожи и слизистых, повышение скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка. При подозрении на системное ревматическое заболевание необходимо направить пациента на консультацию ревматолога [46, 47].

Пациенты с ПКС нуждаются в адекватной реабилитации – полноценной диете с включением необходимых нутриентов и витаминов (С, D, группы В), регулярной дозированной физической нагрузке, аэробных упражнениях, психологической поддержке. В качестве первой меры для восстановления после перенесенного COVID-19 можно рекомендовать прогулки на свежем воздухе с постепенным увеличением их длительности. Контроль скелетно-мышечной боли может потребовать назначения анальгетических средств: с этой целью в качестве препаратов первой линии целесообразно использовать парацетамол, местные формы (гели, мази) или безрецептурные пероральные НПВП [48–50].

Развитие ПИА и системных ревматических заболеваний требует своевременной диагностики и назначения активной противовоспалительной терапии (НПВП в полной фармакологической дозе, в ряде случаев – локальных и системных форм ГК), а также базисных противовоспалительных препаратов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marks M., Marks J.L. Viral arthritis. *Clin Med (Lond)*. 2016; 16(2): 129–34. <https://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.16-2-129>.
2. Krammer F., Smith G.J.D., Fouchier R.A.M. et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 3. <https://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y>.
3. Smatti M., Cyprian F., Nasrallah G. et al. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019; 11(8): 762. <https://dx.doi.org/10.3390/v11080762>.
4. Mathew A.J., Ravindran V. Infections and arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014; 28(6): 935–59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.009>.
5. Pathak H., Mohan M.C., Ravindran V. Chikungunya arthritis. *Clin Med (Lond)*. 2019; 19(5): 381–85. <https://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2019-0035>.
6. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021; 1: 5–30. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021; 1: 5–30 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2021-5-30>.
7. Schett G., Manger B., Simon D., Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(8): 465–70. <https://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0451-z>.
8. Liew I.Y., Mak T.M., Cui L. et al. A case of reactive arthritis secondary to coronavirus disease 2019 infection. *J Clin Rheumatol*. 2020; 26(6): 233. <https://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001560>.
9. Vkovski P., Kratzel A., Steiner S. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19(3): 155–70. <https://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.
10. Sanyal S. How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts - what we know so far. *Emerg Top Life Sci*. 2020; 4(4): 371–78. <https://dx.doi.org/10.1042/ETLS20200165>.



11. Moody R., Wilson K., Flanagan K.L. et al. Adaptive immunity and the risk of autoreactivity in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(16): 8965. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms22168965>.
12. To K.K., Tsang O.T., Leung W.S. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(5): 565–74. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).
13. Narasaraju T., Tang B.M., Herrmann M. et al. Neutrophilia and NETopathy as key pathologic drivers of progressive lung impairment in patients with COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 870. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.00870>.
14. Peker B.O., Şener A.G., Kaptan Aydogmuş F. Antinuclear antibodies (ANAs) detected by indirect immunofluorescence (IIF) method in acute COVID-19 infection; Future roadmap for laboratory diagnosis. *J Immunol Methods.* 2021; 499: 113174. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2021.113174>.
15. Gomes C., Zuniga M., Crotty K.A. et al. Autoimmune anti-DNA and anti-phosphatidylserine antibodies predict development of severe COVID-19. *Life Sci Alliance.* 2021; 4(11): e202101180. <https://dx.doi.org/10.26508/lsa.202101180>.
16. Zhou Y., Han T., Chen J. et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020; 13(6): 1077–86. <https://dx.doi.org/10.1111/cts.12805>.
17. Anaya J.-M., Monsalve D.M., Rojas M. et al. Latent rheumatic, thyroid and phospholipid autoimmunity in hospitalized patients with COVID-19. *J Transl Autoimmun.* 2021; 4: 100091. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100091>.
18. Seeble J., Waterboer T., Hippchen T. et al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2021; ciab611. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab611>.
19. Gracia-Ramos A.E., Martin-Nares E., Hernandez-Molina G. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells.* 2021; 10(12): 3592. <https://dx.doi.org/10.3390/cells10123592>.
20. Dotan A., Muller S., Kanduc D. et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(4): 102792. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>.
21. Oguz-Akarsu E., Gullu G., Kilic E. et al. Pandemic Study Team. Insight into pain syndromes in acute phase of mild-to-moderate COVID-19: Frequency, clinical characteristics, and associated factors. *Eur J Pain.* 2022; 26(2): 492–504. <https://dx.doi.org/10.1002/ejp.1876>.
22. Mustafa S.H., Farooq M.U., Iqbal F. et al. Rheumatological manifestations in patients hospitalized with COVID-19 in a tertiary care setting. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2020; 32(Suppl 1|4):S691–S694.
23. Knox N., Lee C.S., Moon J.Y., Cohen S.P. Pain manifestations of COVID-19 and their association with mortality: A multicenter prospective observational study. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96(4): 943–51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.12.014>.
24. Tuzun S., Keles A., Okutan D. et al. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021; 57(4): 653–62. <https://dx.doi.org/10.23736/S1973-9087.20.04563-6>.
25. Karaarslan F., Guneri F.D., Kardeş S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol.* 2022; 41(1): 289–96. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05942-x>.
26. Zayet S., Zahra H., Royer P.Y. et al. Post-COVID-19 syndrome: Nine months after SARS-CoV-2 infection in a cohort of 354 patients: Data from the first wave of COVID-19 in Nord Franche-Comte Hospital, France. *Microorganisms.* 2021; 9(8): 1719. <https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9081719>.
27. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Sq.* 2021; rs.3.rs-266574. <https://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-266574/v1>.
28. Ono K., Kishimoto M., Shimasaki T. et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.* 2020; 6(2): e001350. <https://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001350>.
29. Quedraogo F., Navara R., Thapa R., Patel K.G. Reactive arthritis Post-SARS-CoV-2. *Cureus.* 2021; 13(9): e18139. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.18139>.
30. Dutta S., Dey S., Poddar A., Pal P. Post-COVID reactive arthritis. *Indian J Pediatr.* 2022; 89(1):103. <https://dx.doi.org/10.1007/s12098-021-03992-2>.
31. Sinaei R., Pezeshki S., Parvaresh S. et al. Post SARS-CoV-2 infection reactive arthritis: a brief report of two pediatric cases. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021; 19(1): 89. <https://dx.doi.org/10.1186/s12969-021-00555-9>.
32. Kocyigit B.F., Akyol A. Reactive arthritis after COVID-19: A case-based review. *Rheumatol Int.* 2021; 41(11): 2031–39. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-021-04998-x>.
33. Shimoyama K., Teramoto A., Murahashi Y. et al. Surgically treated reactive arthritis of the ankle after COVID-19 infection: A case report. *J Infect Chemother.* 2022; S1341–321X(21)00364–0. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2021.12.028>.
34. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е. с соавт. Особенности клинического течения ревматических заболеваний у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Терапия.* 2021; 10: 42–54. [Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Sarantseva L.E. et al. Features of the clinical course of rheumatic diseases in patients who have undergone a new coronavirus infection. *Terapiya = Therapy.* 2021; 10: 42–54 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.10.42-54>.
35. Насонов Е.Л., Белов Б.С., Лила А.М. с соавт. Течение и исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные регистра НИИР/APP-COVID-19 и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология.* 2021; 6: 666–675. [Nasonov E.L., Belov B.S., Lila A.M. et al. Course and outcomes of COVID-19 in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: Preliminary data from the NIIR/APP-COVID-19 registry and literature review. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021; 6: 666–675 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2021-666-675>.
36. Raiker R., DeYoung C., Pakhchanian H. et al. Outcomes of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter research network study in the United States. *Semin Arthritis Rheum.* 2021; 51(5): 1057–66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.08.010>.
37. Dewanjee S., Kandimalla R., Kalra R.S. et al. COVID-19 and rheumatoid arthritis crosstalk: Emerging association, therapeutic options and challenges. *Cells.* 2021; 10(12): 3291. <https://dx.doi.org/10.3390/cells10123291>.
38. Perrot L., Hemon M., Busnel J.M. et al. First flare of ACPA-positive rheumatoid arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3(1): e6–e8. [https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30396-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30396-9).
39. Baimukhamedov C., Barskova T., Matucci-Cerinic M. Arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3(5): e324–e325. [https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00067-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00067-9).
40. Roongta R., Chattopadhyay A., Ghosh A. Correspondence on «Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: Coincidence or connected?». *Ann Rheum Dis.* 2021 Apr 27; annrheumdis-2021-220479. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220479>.



41. Derksen V.F.A.M., Kissel T., Lamers-Karnebeek F.B.G. et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: Coincidence or connected? *Ann Rheum Dis.* 2021; annrheumdis-2021-219859. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-219859>.
42. Mukarram M.S., Ishaq Ghauri M., Sethar S. et al. COVID-19: An emerging culprit of inflammatory arthritis. *Case Rep Rheumatol.* 2021; 2021: 6610340. <https://dx.doi.org/10.1155/2021/6610340>.
43. Baimukhamedov C., Makhmudov S., Botabekova A. Seropositive rheumatoid arthritis after vaccination against SARS-CoV-2 infection. *Int J Rheum Dis.* 2021; 24(11): 1440–41. <https://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.14220>.
44. Terracina K.A., Tan F.K. Flare of rheumatoid arthritis after COVID-19 vaccination. *Lancet Rheumatol.* 2021; 3(7): e469–e470. [https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00108-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00108-9).
45. Коронавирус в мире: данные по странам и регионам. Доступ: <https://www.bbc.com/russian/news-51706538> [дата обращения – 11.02.2022]. [Coronavirus in the world: data by country and region. URL: <https://www.bbc.com/russian/news-51706538> (date of access – 11.02.2022) (In Russ.)].
46. Martel-Pelletier J., Maheu E., Pelletier J.P. et al. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: International consensus of experts. *Aging Clin Exp Res.* 2019; 31(1): 19–30. <https://dx.doi.org/10.1007/s40520-018-1077-8>.
47. Cush J.J. Rheumatoid arthritis: Early diagnosis and treatment. *Med Clin North Am.* 2021; 105(2): 355–65. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2020.10.006>.
48. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021; 53(10): 737–54. <https://dx.doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.
49. Drozdal S., Rosik J., Lechowicz K. et al. COVID-19: Pain management in patients with SARS-CoV-2 infection—molecular mechanisms, challenges, and perspectives. *Brain Sci.* 2020; 10(7): 465. <https://dx.doi.org/10.3390/brainsci10070465>.
50. Crook H., Raza S., Nowell J. et al. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021; 374: n1648. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1648>.

Поступила/Received: 11.11.2021

Принята в печать/Accepted: 22.02.2022



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Андрей Евгеньевич Каратеев**, д.м.н., начальник отдела воспалительных заболеваний суставов ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 1115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: aekarat@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Andrey E. Karateev**, MD, head of the Department of inflammatory joint pathology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 1115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: aekarat@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>



©Т.В. Дубинина, О.А. Кричевская, 2022

## СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Т.В. ДУБИНИНА, О.А. КРИЧЕВСКАЯ

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



**Аннотация.** Воспалительная боль в спине (ВБС) является ведущим клиническим симптомом в дебюте аксиального спондилоартрита (аксСпА). Выявление ВБС позволяет распознать больных аксСпА среди других пациентов, имеющих хроническую боль в спине. Ранняя диагностика позволяет избежать диагностических процедур и лечебных мероприятий, в которых нет необходимости, а своевременно начатое лечение значительно снижает риск развития структурных повреждений и обеспечивает длительное сохранение качества жизни больных. В статье описаны основные подходы к диагностике и лечению аксСпА при оказании первичной медико-санитарной помощи.

**Ключевые слова:** спондилоартрит, аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, воспалительная боль в спине.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Т.В. Дубинина, О.А. Кричевская. Современная стратегия диагностики и лечения аксиального спондилоартрита.

Терапия. 2022; 2: 32–37.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.32-37>

32

## INNOVATIVE STRATEGY FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

DUBININA T.V., KRICHEVSKAYA O.A.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

**Abstract.** Inflammatory back pain [IBP] is the leading clinical symptom in the onset of axial spondyloarthritis [axSpA]. IBP detection makes it possible to recognize patients with axSpA among other patients with chronic back pain. Early diagnosis makes it possible to avoid diagnostic procedures and therapeutic measures that are not necessary, and timely treatment significantly reduces the risk of structural damage and provides long-term preservation of the life quality of patients. The article describes the main approaches to the diagnosis and treatment of axSpA in primary health care performance.

**Key words:** spondyloarthritis, axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, inflammatory back pain.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Dubinina T.V., Krichevskaya O.A. Innovative strategy for diagnosis and treatment of axial spondyloarthritis.

Therapy. 2022; 2: 32–37.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.32-37>

### ВВЕДЕНИЕ

Термин «спондилоартриты» (СпА) объединяет группу хронических воспалительных заболеваний, включающих анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит, артрит/спондилит, связан-

ный с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), реактивный артрит и характеризующихся общими клиническими, визуализационными и генетическими особенностями [1]. Поздняя диагностика СпА, обусловленная отсутствием патогномичных клинических проявлений и лаборатор-



ных тестов, а также медленным развитием структурных изменений в осевом скелете, сопровождается отсрочкой лечения и, как следствие, увеличением структурных повреждений и выраженных функциональных нарушений, стойкой потерей трудоспособности лиц молодого возраста, возрастанием прямых и косвенных затрат на оказание медицинской помощи таким пациентам [2, 3].

Необходимость в раннем выявлении и лечении СпА привела к пересмотру их концепции и разработке новых классификационных критериев, в соответствии с которыми данные заболевания разделяют на преимущественно аксиальные и преимущественно периферические СпА. Кардинальным признаком аксиального СпА (аксСпА) является хроническая боль в спине, тогда как периферического СпА – артрит, энтезит и дактилит [4].

Спектр аксСпА охватывает пациентов с АС и нерентгенологическим аксСпА, основное отличие которых заключается в наличии или отсутствии рентгенологических признаков достоверного сакроилеита [5]. АксСпА представляет собой сложное заболевание с многообразными проявлениями, знание которых имеет решающее значение для своевременного выявления и направления больных к ревматологу.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Боль в пояснице – одна из распространенных проблем со здоровьем, которую в различные моменты своей жизни испытывают 50–80% взрослых [6]. Считается, что взрослые трудоспособного возраста наиболее уязвимы в отношении появления боли в нижней части спины, являющейся самой частой причиной инвалидности во всем мире [7]. Частота хронической боли в спине среди лиц 20–59 лет составляет 20%. Распространенность АС и в целом аксСпА оценивается в пределах 0,01–0,54 и 0,13–1,40% соответственно, а их встречаемость в первичном звене медико-санитарной помощи среди лиц с хронической болью в спине – в пределах 5–24% [3].

Боль в спине длительностью 3 и более мес с возрастом начала <45 лет – ключевой признак, необходимый для скрининга пациентов с подозрением на аксСпА, отражающий наличие воспаления в крестцово-подвздошных суставах и/или позвоночнике. В 75–85% случаев она выступает ведущим клиническим симптомом в дебюте этого заболевания [8, 9]. Для диагностики воспалительной боли в спине (ВБС) в настоящее время используют критерии экспертов ASAS [10], согласно которым боль в спине считается воспалительной, если присутствуют любые 4 из 5 параметров:

- начало в возрасте до 40 лет;
- постепенное начало;

- улучшение (уменьшение боли в спине) после физических упражнений;
- отсутствие улучшения после отдыха;
- ночная боль (с улучшением после пробуждения).

Выявление ВБС должно основываться на результатах целенаправленного опроса пациента и правильной интерпретации ее особенностей. Для нее характерно постепенное (в течение нескольких недель или месяцев) нарастание интенсивности боли в спине, часто без четкого указания на провоцирующие факторы. Отличительной чертой ВБС является уменьшение выраженности при обычной физической активности (это может быть лечебная гимнастика, ходьба), но не при отдыхе. Однако, как и при неспецифической боли в спине, усиление боли может происходить при чрезмерной физической нагрузке, а также длительных периодах обездвиживания, пребывании в статической позе. Наличие ночной боли с улучшением после пробуждения, которая чаще встречается у больных с высокой активностью заболевания, имеет большое значение для подтверждения ВБС: пациенты просыпаются из-за боли во второй половине ночи, преимущественно в ранние утренние часы, а когда начинают двигаться, выраженность этого симптома ослабевает [9, 11].

При описании клинических проявлений многие пациенты с аксСпА сообщают о боли в ягодицах, которая нередко иррадирует в бедро до коленного сустава, возникает попеременно то с одной, то с другой стороны, со временем становится стойкой и двусторонней. Наличие этого признака отражает как процессы формирования сакроилеита, так и выраженные деструктивные изменения в крестцово-подвздошных суставах. Определение перемежающейся боли в ягодицах особенно помогает при отсутствии симптомов ВБС, перечисленных в критериях экспертов ASAS [11].

Утренняя скованность, воспринимаемая пациентами как ощущение тугоподвижности в позвоночнике, не является диагностически значимой для ВБС, поскольку встречается практически с одинаковой частотой при неспецифической или механической боли в спине. Однако длительность утренней скованности имеет большое значение в оценке активности аксСпА: чем дольше она длится и больше выражена, тем активнее заболевание [11].

Обсуждая ВБС как критерий, позволяющий определять среди пациентов с хронической болью в спине тех, которые потенциально могут страдать аксСпА, следует обратить внимание на то, что ее выявление не эквивалентно установлению диагноза. Было показано, что только 70–80% больных аксСпА имеют типичные симптомы ВБС [3]. Поэтому при принятии окончательного решения, служит ли боль в спине проявлением ревматического заболевания или нет, надо учитывать и



другие клинические признаки болезни, а также данные лабораторно-инструментальных методов обследования.

Помимо ВБС, к характерным клиническим чертам аксСпА относятся периферический артрит, энтезит и дактилит. Приблизительно у 30% пациентов наблюдается асимметричный олигоартрит, который в основном поражает суставы нижних конечностей. Однако нередко воспаление возникает в других суставах: грудино-ключичных, акромиально-ключичных, синхондрозе рукоятки грудины. Периферический артрит несколько чаще встречается у женщин [9].

Энтезит – воспаление мест прикрепления суставной капсулы, связок или сухожилий к кости, представляет собой одно из основных проявлений всей группы СпА, включая аксСпА. Клинически он выражается болью, возникающей при сопротивлении активному движению (напряжении) заинтересованной мышцы, локальной болезненностью в области энтезиса при пальпации. Наиболее часто поражаются энтезисы ахиллова сухожилия, подошвенного апоневроза, гребней и остей подвздошных костей, I и VII грудино-реберных сочленений.

Дактилит («палец-сосиска») характеризуется диффузным отеком пальцев кистей и/или стоп, который встречается примерно в 6% случаев аксСпА. Обычно он возникает в одном или нескольких пальцах одновременно. Диффузный отек или отечность всех пальцев конечности должны настораживать в отношении других причин их появления [9].

Пациенты с аксСпА часто имеют внескелетные проявления, такие как увеит, псориаз и ВЗК (язвенный колит или болезнь Крона). Воспаление радужной оболочки и цилиарного тела глазного яблока (иридоциклит), встречающееся в 25–35% случаев, может быть первым клиническим признаком аксСпА. Как правило, увеит возникает остро и при первой атаке носит односторонний, самоограниченный характер. Рецидивы происходят часто, нередко с вовлечением другого глаза. Клиническая картина увеита включает боль в глазах, покраснение, светобоязнь и ухудшение зрения. Симптоматические ВЗК обнаруживаются у 4–6% пациентов с аксСпА, тогда как бессимптомное воспаление слизистой оболочки кишки – у 50%. Псориаз наблюдается примерно у 10% больных аксСпА [9].

## ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

В клинической практике большинство врачей настороженно относятся к увеличению скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и повышению уровня С-реактивного белка (СРБ), обоснованно считая их чувствительными маркерами воспалительного

процесса [11]. Однако особенностью аксСпА служит отсутствие взаимосвязи между клиническими проявлениями болезни и уровнем СОЭ и СРБ. Более чем у 50% больных острофазовые показатели воспаления остаются в пределах нормальных величин или незначительно повышенными [3].

Несмотря на то что связь между аксСпА и HLAB27 – одна из самых сильных среди известных ассоциаций между аллелем HLA и болезнью [12], определение в крови этого антигена имеет вспомогательное значение и не является специфическим для диагностики заболевания. Анализ крови на HLAB27 не может рассматриваться как рутинный скрининговый тест, подтверждающий или отрицающий диагноз у пациентов с болью в спине или артритом [11]. Его использование оправдано в тех случаях, когда после изучения жалоб, истории болезни и осмотра пациента предполагается наличие аксСпА, но результаты рентгенологического обследования не обнаруживают достоверного сакроилеита. В этой ситуации позитивный результат HLAB27 будет в большей степени свидетельствовать в пользу диагноза. В то же время нельзя забывать о том, что часть больных аксСпА (до 20%) являются отрицательными по В27-антигену [3].

Согласно большинству клинических руководств, посвященных диагностике и лечению боли в спине, назначение инструментальных методов обследования (рентгенографии, магнитно-резонансной томографии и др.) оправдано при наличии веских подозрений на серьезную патологию – «знаков угрозы» (в англоязычной литературе как эквивалентный термин используется *red flags* – «красные флаги») или если их результаты могут изменить тактику лечения [11, 13]. К «красным флагам» следует причислить и ВБС.

Рентгенография – основной метод диагностики и определения скорости прогрессирования аксСпА. На полученных рентгенограммах в первую очередь оценивают состояние крестцово-подвздошных суставов с целью уточнения стадии сакроилеита, выявление которого необходимо для установления диагноза АС, а также необязательных, но характерных для АС рентгенографических признаков. Последние учитываются как дополнительные симптомы, согласующиеся с аксСпА: коксит (поражение тазобедренных суставов), симфизит (поражение лонного сочленения), поражение энтезисов в области седалишных, подвздошных костей, большого и малого вертела бедренных костей [14]. При рентгенологическом исследовании визуализируются хронические костные изменения, возникающие через несколько лет от появления боли в спине, поэтому оно малоинформативно при небольшой длительности заболевания.

В связи с этим больным с ВБС, у которых отсутствуют достоверные рентгенологические признаки сакроилеита (двусторонний II стадии и выше или



односторонний III–IV стадии), необходимо назначать магнитно-резонансную томографию (МРТ) крестцово-подвздошных суставов, позволяющую обнаружить активное воспаление в прилежащих к суставу костях. Техническим условием проведения МРТ с целью обнаружения зон активного воспаления (остеита) является использование T2-взвешенного режима с обязательным подавлением жировой ткани (STIR или T2-FatSat), тогда как для выявления поствоспалительных изменений (эрозий, склероза, анкилоза и жировой перестройки костной ткани) должен применяться T1-взвешенный режим [15].

## КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Таким образом, согласно критериям ASAS, пациенты, которые испытывают хроническую боль в спине, начавшуюся в возрасте до 45 лет, имеют аксСпА, если у них обнаруживаются визуальные признаки сакроилеита (по данным МРТ и/или рентгенографии) и 1 или более клинических признаков, характерных для группы СпА. В отсутствие сакроилеита у больного должен выявляться B27-антиген и два или более клинических признака СпА [16].

Поиск подходов к ранней диагностике аксСпА инициировал ряд соответствующих исследований. Их результаты стали основой для разработки алгоритмов скрининга и поддержки в принятии решения при направлении пациентов к ревматологу в случае подозрения на эту патологию. Было показано, что более сложные стратегии, включающие не только выявление ВБС, но и других признаков аксСпА, в сочетании с лабораторными и/или инструментальными методами обследования не были более эффективными, чем стратегии, которые требовали наличия только одного параметра аксСпА. Так, по данным Deodhar A. et al., эффективным способом скрининга пациентов с возможным аксСпА служит наличие хронической боли в спине >3 мес, начавшейся в возрасте до 45 лет, и одного из следующих признаков: ВБС, позитивности по HLA-B27 или сакроилеита [17].

Сходные результаты были получены в международном многоцентровом рандомизированном исследовании RADAR (The Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably) [18]. В целом из 1049 пациентов, прошедших ревматологическое обследование, 397 (37,8%) был установлен диагноз аксСпА. При этом в 35,6% случаев это заболевание диагностировалось при использовании стратегии, включавшей 1 из 3 параметров: ВБС, позитивность по HLAB27 или сакроилеит, подтвержденный любым методом визуализации. Выявляемость аксСпА незначительно (39,8%) увеличивалась при наличии любых 2 из следующих 6 критериев: ВБС, HLAB27, сакроилеита по дан-

ном визуализации, семейного анамнеза по СпА, хорошего ответа на лечение боли в спине нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или внескелетных проявлений (увекта, псориаза или ВЗК). Опыт отечественных ревматологов подтверждает, что внедрение образовательных программ для врачей-терапевтов, врачей общей практики, а также других специалистов, в которых большое внимание уделяется практическим аспектам выявления аксСпА среди лиц, страдающих хронической болью в спине, и своевременному направлению их к ревматологу, позволяет значительно сократить сроки диагностики этого заболевания [19].

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

К целям лечения аксСпА относят облегчение и контроль признаков и симптомов заболевания, предотвращение структурных повреждений, нормализацию или сохранение функции, оптимизацию долгосрочного качества жизни, связанного со здоровьем, и социальную адаптацию пациентов [20]. Рекомендации по ведению больных аксСпА включают фармакологические и нефармакологические методы лечения. При этом среди нефармакологических методов терапии только образовательные программы и регулярные физические упражнения имеют наибольшую доказанную эффективность [21]. Было подтверждено положительное влияние на улучшение функции позвоночника и суставов регулярных физических упражнений как групповых, так и выполняемых в домашних условиях, а также комбинации их с физиотерапевтическими методами лечения [22].

Хороший клинический эффект от приема НПВП впервые был предложен Атог В. в качестве диагностического параметра, характеризующего СпА [23]. Под хорошим эффектом НПВП понимается отчетливое уменьшение боли после приема препаратов этого класса в течение 24–48 ч или возобновление боли в течение того же промежутка времени после их отмены. В соответствии с международными рекомендациями НПВП рассматриваются как первая линия терапии аксСпА [5, 24]. Эти лекарственные средства эффективно и быстро уменьшают боль и улучшают подвижность позвоночника и суставов, уменьшают выраженность и длительность утренней скованности. При этом их действие определяется в большей степени противовоспалительным, а не анальгетическим эффектом. В последнее время накапливается все больше клинических данных, подтверждающих способность НПВП не только купировать симптомы, но и замедлять развитие структурных повреждений при аксСпА [25]. Необходимо отметить, что эффективность НПВП является дозозависимой, поэтому



они должны назначаться в полных терапевтических дозах, непрерывно, особенно при высокой активности аксСпА, с подбором наиболее оптимального препарата в каждом конкретном случае.

Внедрение генно-инженерных биологических (ингибиторов фактора некроза опухоли альфа и ингибиторов интерлейкина 17) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (ингибиторов янус киназ) стало прорывом в лечении аксСпА. Имеющиеся на сегодняшний момент данные подтверждают их эффективность и безопасность при этом заболевании. Показанием к назначению генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) служит сохраняющаяся высокая активность аксСпА на фоне последовательного применения НПВП в полной терапевтической дозе в течение 4 нед и более суммарно [26]. ГИБП

хорошо подавляют воспаление в крестцово-подвздошных суставах и позвоночнике, выявляемое при МРТ на ранних стадиях. Более того, имеются данные о большей эффективности этих препаратов при небольшой длительности заболевания [26].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ранняя диагностика аксСпА – один из значимых факторов, определяющих исход заболевания. Повышение осведомленности об аксСпА (табл.) среди врачей, оказывающих первичную медико-социальную помощь, будет способствовать улучшению выявляемости этого заболевания и содействовать своевременному направлению пациентов к ревматологу с целью ранней диагностики и назначения эффективного лечения.

Таблица. Клинико-лабораторные и инструментальные проявления аксиального спондилоартрита у лиц с хронической болью в спине, появившейся в возрасте <45 лет [16]

Проявления аксСпА		
Клинические	Лабораторные	Инструментальные
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ВБС.</li> <li>• Артрит (преимущественно суставов нижних конечностей).</li> <li>• Энтезит.</li> <li>• Дактилит.</li> <li>• Увеит.</li> <li>• Псориаз.</li> <li>• ВЗК (болезнь Крона, язвенный колит).</li> <li>• Хороший ответ на НПВП.</li> <li>• Семейный анамнез СпА</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Позитивность по <i>HLA27</i>.</li> <li>• Повышенный уровень СРБ</li> </ul>	<p>Сакроилеит по данным МРТ (активные воспалительные изменения – остейт) или рентгенографии (двусторонний II стадии или односторонний III–IV стадии)</p>

**Примечание:** аксСпА – аксиальный спондилоартрит; ВБС – воспалительная боль в спине; ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СпА – спондилоартрит; СРБ – С-реактивный белок; МРТ – магнитно-резонансная томография.

36

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г. с соавт. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015; 6: 657–60. [Erdes Sh.F., Badokin V.V., Bochkova A.G. et al. On the terminology of spondyloarthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015; 6: 657–60 [In Russ.]]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-657-660>.
2. Lipton S., Deodhar A. The new ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: Promises and pitfalls. Int J Clin Rheumatol. 2012; 7(6): 675–82. <http://dx.doi.org/10.2217/ijr.12.61>.
3. Barnett R., Ingram T., Sengupta R. Axial spondyloarthritis 10 years on: Still looking for the lost tribe. Rheumatology (Oxford). 2020; 59(Suppl 4): iv25–iv37. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa472>.
4. Hayward R.J., Machado P.M. Classification criteria in axial spondyloarthritis: What have we learned; Where are we going? Rheum Dis Clin North Am. 2020; 46(2): 259–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2020.01.008>.
5. van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017; 76(6): 978–91. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>.
6. Fatoye F., Gebrye T., Odeyemi I. Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. Rheumatol Int. 2019; 39(4): 619–26. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04273-0>.
7. Delitto A., George S.Z., Van Dillen L. et al. Orthopaedic section of the American Physical Therapy Association. Low back pain. J Orthop Sports Phys Ther. 2012; 42(4): A1–57. <http://dx.doi.org/10.2519/jospt.2012.42.4.A1>.
8. Sieper J., Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. Ann Rheum Dis. 2005; 64(5): 659–63. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.028753>.
9. Magrey M.N., Danve A.S., Ermann J., Walsh J.A. Recognizing axial spondyloarthritis: A guide for primary care. Mayo Clin Proc. 2020; 95(11): 2499–508. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.02.007>.
10. Sieper J., van der Heijde D., Landewe R. et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS). Ann Rheum Dis. 2009; 68(6): 784–88. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.101501>.
11. Дубинина Т.В. Воспалительная боль в спине: особенности клинических проявлений и диагностики. Доктор.Ру. 2013; 2: 56–59. [Dubinina T.V. Inflammatory back pain: features of clinical manifestations and diagnosis. Doctor.Ru. 2013; 2: 56–59 [In Russ.]].
12. Kavadiachanda C.G., Geng J., Bulusu S.N. et al. Spondyloarthritis and the Human Leukocyte Antigen (HLA)-B\*27 connection. Front Immunol. 2021; 12: 601518. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.601518>.



13. Oliveira C.B., Maher C.G., Pinto R.Z. et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: An updated overview. *Eur Spine J.* 2018; 27(11): 2791–803. <http://dx.doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>.
14. Смирнов А.В., Эрдес Ш.Ф. Оптимизация рентгенодиагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике – значимость обзорного снимка таза. *Научно-практическая ревматология.* 2015; 2: 175–181. [Smirnov A.V., Erdes Sh.F. Optimization of X-ray diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice: importance of a plain X-ray film of the pelvis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015; 2: 175–181 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-175-181>.
15. Эрдес Ш.Ф., Смирнов А.В. Технология диагностики воспалительных изменений скелета при анкилозирующем спондилите по данным магнитно-резонансной томографии. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 6: 678–84. [Erdes Sh.F., Smirnov A.V. Diagnostic technology for inflammatory changes in the skeleton with ankylosing spondylitis according to magnetic resonance imaging. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019; 6: 678–84 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2019-678-684>.
16. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewe R. et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(6): 777–83. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.108233>.
17. Deodhar A., Mease P.J., Reveille J.D. et al. Frequency of axial spondyloarthritis diagnosis among patients seen by US rheumatologists for evaluation of chronic back pain. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(7): 1669–76. <http://dx.doi.org/10.1002/art.39612>.
18. Sieper J., Srinivasan S., Zamani O. et al. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(10): 1621–27. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201777>.
19. Мясоутова Л.И., Лапшина С.А., Васильев А.Г., Салихов И.Г. Диагностика и клиническая характеристика анкилозирующего спондилита по данным Городского ревматологического центра г. Казани. *Научно-практическая ревматология.* 2012; 1: 38–41. [Myasoutova L.I., Lapshina S.A., Vasilyev A.G., Salikhov I.G. The diagnosis and clinical characteristics of ankylosing spondylitis according to the data of the Kazan city rheumatology center. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012; 1: 38–41 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-502>.
20. van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(6): 978–91. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>.
21. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(4): 442–52. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.041137>.
22. Дубинина Т.В., Подряднова М.В., Красненко С.О., Эрдес Ш.Ф. Лечебная физкультура при анкилозирующем спондилите: рекомендации и реальность. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 2: 187–191. [Dubinina T.V., Podryadnova M.V., Krasnenko S.O., Erdes Sh.F. Therapeutic exercise for patients with ankylosing spondylitis: recommendations and reality. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014; 2: 187–191 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-187-191>.
23. Braun A., Saracbası E., Grifka J. et al. Identifying patients with axial spondyloarthritis in primary care: How useful are items indicative of inflammatory back pain? *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(10): 1782–87. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.151167>.
24. Ward M.M., Deodhar A., Genster L.S. et al. 2019 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(10): 1599–613. <http://dx.doi.org/10.1002/art.41042>.
25. Каратеев А.Е., Эрдес Ш.Ф. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите: долго и упорно! *Терапевтический архив.* 2014; 11: 123–127. [Karateev A.E., Erdes Sh.F. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in case of ankylosing spondylitis: long and persistently! *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2014; 11: 123–127 (In Russ.)].
26. Гайдукова И.Э., Ребров А.П., Лапшина С.А. с соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология.* 2017; 5: 474–484. [Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Lapshina S.A. et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017; 5: 474–484 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-474-484>.

Поступила/Received: 18.11.2021

Принята в печать/Accepted: 25.02.2022



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Татьяна Васильевна Дубинина**, к.м.н., зав. лабораторией аксиальных спондилоартритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: tatiana-dubinina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

**Ольга Аркадьевна Кричевская**, к.м.н., научный сотрудник лабораторией аксиальных спондилоартритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: o.krichevskaya@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1109-9865>

### ABOUT THE AUTHORS:

**Tatiana V. Dubinina**, PhD, head of the Laboratory of axial spondyloarthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: tatiana-dubinina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

**Olga A. Krichevskaya**, PhD, researcher of the Laboratory of axial spondyloarthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: o.krichevskaya@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1109-9865>



© Коллектив авторов, 2022

## РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР В ОБЩЕВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ: ЧАСТЬ I – ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ, ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В.В. ЛЯЛИНА<sup>1</sup>, Э.А. СКРИПНИЧЕНКО<sup>1,2</sup>, Р.В. БИНЯКОВСКИЙ<sup>1</sup>, С.В. БОРИСОВСКАЯ<sup>1,2</sup>, В.С. ДОЛГОПОЛОВА<sup>1</sup>, Т.Т. ДЕМУРИЯ<sup>1</sup>, Д.В. БАБАЯН<sup>1</sup>, А.А. БОЧАРОВА<sup>1</sup>, Ю.В. ПОЛЯКОВА<sup>2</sup>, В.А. ГУЛЬШИН<sup>2</sup>, А.В. МОДЕСТОВА<sup>1</sup>, И.Г. НИКИТИН<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы»

<sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва



**Аннотация.** В предлагаемом обзоре представлены данные о значимости ревматоидного фактора (РФ) при различных ревматических заболеваниях. Продемонстрировано, что в клинической практике для диагностики ревматоидного артрита используется определение уровня IgM-РФ, который является чувствительным, но недостаточно специфичным показателем, обнаруживаемым в сыворотке и при других ревматических заболеваниях.

**Ключевые слова:** ревматоидный фактор, серопозитивность, ревматоидный артрит, суставной синдром, недифференцированный артрит.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** В.В. Лялина, Э.А. Скрипниченко, Р.В. Биняковский, С.В. Борисовская, В.С. Долгополова, Т.Т. Демурия, Д.В. Бабаян, А.А. Бочарова, Ю.В. Полякова, В.А. Гульшин, А.В. Модестова, И.Г. Никитин. Ревматоидный фактор в общей врачебной практике: часть I – особенности лабораторной диагностики, выявляемость и клиническое значение при ревматических заболеваниях. Терапия. 2022; 2: 38–45.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.38-45>

## RHEUMATOID FACTOR IN GENERAL MEDICAL PRACTICE: PART I – SPECIAL FEATURES OF LABORATORY DIAGNOSTICS, DETECTABILITY AND CLINICAL SIGNIFICANCE IN RHEUMATIC DISEASES

LYALINA V.V.<sup>1</sup>, SKRIPNICHENKO E.A.<sup>1,2</sup>, BINYAKOVSKY R.V.<sup>1</sup>, BORISOVSKAYA S.V.<sup>1,2</sup>, DOLGOPOLOVA V.S.<sup>1</sup>, DEMURIA T.T.<sup>1</sup>, BABAYAN D.V.<sup>1</sup>, BOCHAROV A.A.<sup>1</sup>, POLYAKOVA YU.V.<sup>2</sup>, GULSHIN V.A.<sup>2</sup>, MODESTOVA A.V.<sup>1</sup>, NIKITIN I.G.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

<sup>2</sup>V.M. Buyanov City Clinical Hospital of the Healthcare Department of Moscow

<sup>3</sup>National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center» of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

**Abstract.** The review presents data on the significance of rheumatoid factor (RF) in various rheumatic diseases. It has been shown that the determination of the IgM-RF level is used in clinical practice for the diagnosis of rheumatoid arthritis. At the same time, IgM-RF is a sensitive, but not sufficiently specific indicator found in serum and in other rheumatic diseases.



**Key words:** rheumatoid factor, seropositivity, rheumatoid arthritis, articular syndrome, undifferentiated arthritis.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Lyalina V.V., Skripnichenko E.A., Binyakovsky R.V., Borisovskaya S.V., Dolgopolova V.S., Demuria T.T., Babayan D.V., Bocharov A.A., Polyakova Yu.V., Gulshin V.A., Modestova A.V., Nikitin I.G. Rheumatoid factor in general medical practice: part I – special features of laboratory diagnostics, detectability and clinical significance in rheumatic diseases.

Therapy. 2022; 2: 38–45.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.38-45>

## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный фактор (РФ) – это общий термин, применяемый для описания группы аутоантител, направленных к антигенным детерминантам Fc-фрагмента иммуноглобулина G (IgG) [1].

Аутоантитела, которые в дальнейшем были названы ревматоидным фактором, впервые описаны в 1940 г., когда Э. Ваалер и Х.М. Роуз показали, что присутствие этих антител в исследуемой сыворотке приводит к агглютинации сенсibilизированных бараньих эритроцитов. Диагностический метод получил название реакции Ваалера–Роуза. Термин «ревматоидный фактор» был предложен группой исследователей в 1952 г. на основании установленной взаимосвязи этих аутоантител с ревматоидным артритом (РА) [2].

Первоначально считалось, что РФ представлен иммуноглобулинами класса M (IgM). В настоящее время известно, что это гетерогенная популяция антител, среди которых IgM преобладают, но также присутствуют IgG, IgA, IgD и IgE. Поэтому в современной терминологии рекомендуется уточнять изотип РФ (например, IgM-РФ).

РФ представляет собой антитела к Fc-фрагменту тяжелой цепи IgG. IgG являются преобладающими иммуноглобулинами в сыворотке человека. Причина, вызывающая выработку аутоантител к ним, не ясна, но известно, что при РА существенно повышается количество измененных IgG, к которым и вырабатывается РФ [2–4].

РФ вырабатывается синовиальными В-клетками [1], а также В-лимфоцитами. В норме лимфоидная ткань человека содержит некоторое количество В-лимфоцитов, экспрессирующих РФ на своей поверхности, однако при этом в кровотоке РФ определяется в незначительных концентрациях или не определяется вовсе. Причины, приводящие к активации В-клеток и соответственно повышенной выработке РФ, не ясны. Полагают, что определенную роль в этом играет постоянная антигенная стимуляция, в том числе бактериальными и вирусными антигенами [2].

## ЛАБОРАТОРНОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА

Имеется несколько лабораторных методик для выявления РФ, среди которых выделяют полуколичественные и количественные [5].

Первоначально использовались полуколичественные реакции, основанные на свойстве IgM вызывать агглютинацию. Самой первой такой методикой стала упоминавшаяся ранее реакция Ваалера–Роуза, при которой РФ-содержащая сыворотка вызывает агглютинацию эритроцитов барана, сенсibilизированных кроличьими IgG. В дальнейшем в качестве носителя IgG стали применять другие вещества, в том числе бентонит и частицы латекса, в связи с чем методика получила название «латекс-тест» [6]. В русскоязычных источниках под реакцией латекс-агглютинации подразумевается именно эта модификация реакции Ваалера–Роуза. В этой методике выявляемый уровень IgM-РФ определяется как наиболее высокое разведение сыворотки (титр), вызывающее видимую агглютинацию.

К количественным методам выявления РФ относят нефелометрию и турбидиметрию, а также твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). Результат количественных методов выражается в международных единицах (МЕ/мл) [7].

Турбидиметрия и нефелометрия являются оптическими методами. Как и реакция Ваалера–Роуза, они основаны на агглютинации латексных частиц, на которых сорбированы инактивированные IgG. В случае присутствия в исследуемой сыворотке РФ образуются преципитаты. В отличие от реакции Ваалера–Роуза, результат теста оценивается объективно: исследуется прохождение света через коллоидный раствор с преципитатами. Суспензия мелких частиц рассеивает проходящий через нее свет. При нефелометрии аналитическим сигналом служит интенсивность рассеянного света, а при турбидиметрии – прошедшего [8].

Твердофазный иммуноферментный анализ ELISA, в отличие от других количественных методов, позволяет не просто обнаружить РФ, но и идентифицировать его изотипы (IgM/IgG/IgA) [5].



Тест основан на специфическом взаимодействии антитела и антигена с последующим присоединением к полученному комплексу конъюгата (антивицевого иммуноглобулина, меченного ферментом). Фермент вызывает разложение хромогенного субстрата с образованием окрашенного продукта, который выявляется либо визуально, либо фотометрически. Регистрацию результатов реакции проводят на специальных фотометрах с вертикальным лучом при определенной длине волны. Результат выражают в единицах оптической плотности [9].

В настоящее время в большинстве лабораторий применяют количественные методы. Полуколичественные методы используются редко, однако полностью пока не вытеснены.

### РЕФЕРЕНСНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ И ГРАДАЦИИ ПОВЫШЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА

Наибольшее значение в клинической практике имеет определение IgM РФ. Нормальный уровень IgM РФ при тестировании сывороток с помощью латекс-агглютинации составляет  $\leq 1:40$ , при нефелометрии –  $\leq 15$  МЕ/мл, при иммуноферментном анализе –  $\leq 20$  МЕ/мл. Для определения отдельных изотипов РФ (в том числе IgA) применяют иммуноферментный анализ (ELISA) [5].

Выделяют следующие градации результатов определения уровней IgM РФ [5]:

- отрицательные (меньшие или равные верхней границе нормы – ВГН);
- слабо положительные ( $\leq 3$  ВГН);
- высоко положительные ( $> 3$  ВГН).

Положительные результаты определения IgM РФ полуколичественными методами (латекс-агглютинация), даже в высоких титрах, всегда рассматриваются как слабо положительные.

При использовании общепринятой ВГН (15–20 МЕ/мл) диагностическая чувствительность составляет 50–90%, диагностическая специфичность – 80–93%. [5] Такая существенная вариативность объясняется особенностями лабораторных методик.

### ТРУДНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА

Таким образом, в настоящее время для выявления РФ используются три основных метода – латекс-агглютинация, нефелометрия/турбидиметрия и иммуноферментный анализ (ELISA). При этом известно, что результаты, получаемые разными методами, значительно различаются и в целом несопоставимы [10].

В частности, выявляемость РФ зависит от применяемого метода (от 41% для латекс-теста до 95,2% для турбидиметрии) [11–13]. Кроме того, при высоких концентрациях РФ в зависимости от метода

значительно различается не только выявляемость, но и определяемый уровень РФ [12].

Данные о чувствительности и специфичности методов весьма вариабельны. Для латекс-теста соотношение чувствительности и специфичности составляет соответственно 41 и 59% [11], для нефелометрии и турбидиметрии – 60–95,2 и 89,4% [12, 13]. Наибольший разброс показателей отмечен в отношении иммуноферментного анализа (ELISA) – 35,7–64 и 33–98,9% [11, 12], что связывают с использованием разных коммерческих диагностических наборов; более того, даже высказывается мнение о невозможности сопоставления результатов иммуноферментного анализа, выполненного с использованием наборов разных производителей [12, 14]. Различия продемонстрированы при сравнении шести коммерческих наборов, использованных для определения уровня РФ в референсной сыворотке (WHO International standard, по стандарту уровень РФ в сыворотке – 25 МЕ/мл) [14]. По данным исследования, для четырех наборов показано хорошее соответствие стандарту, а для двух – существенное отличие от него. Кроме того, в сравниваемых наборах различался уровень отсечения, при котором тест считался положительным (5–20 МЕ/мл); это привело к тому, что референсная сыворотка оценивалась тремя тестами как резко положительная, одним тестом – как пограничная и еще одним – как отрицательная.

Таким образом, показатель РФ зависит от используемого метода, а также от применяемого коммерческого набора, многие из которых не валидизированы [12].

### РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах варьирует от 0,5 до 2%, в России она составляет 0,61% от общей популяции [15].

РФ и вырабатывающие их В-клетки присутствуют в синовиальной оболочке и кровотоке пациентов с РА, однако патогенетическая роль РФ в развитии этого заболевания не ясна. Согласно одной из гипотез, РФ, будучи антигеном к иммунным комплексам, участвует в активации комплемента, способствуя выработке хемотаксических факторов и привлечению клеток воспаления, согласно другой, он, напротив, является результатом воспалительного процесса, а не его триггером [2, 4, 16, 17].



При РА чувствительность РФ достигает 60–80% и возрастает по мере увеличения продолжительности заболевания. В то же время менее 50% пациентов с ранней стадией РА являются РФ-позитивными. Наиболее часто обнаруживается IgM РФ, он же и обладает наибольшей чувствительностью. Специфичность РФ достигает 70–90% и увеличивается пропорционально значению [18].

В соответствии с рекомендациями ACR/EULAR от 2010 г., выявление повышенных РФ и/или АЦЦП служит одним из диагностических критериев РА. РФ-позитивность поддерживает диагноз РА, но в то же время РФ-негативность не исключает РА, поскольку известно о наличии серонегативных вариантов заболевания. Высокая концентрация РФ рассматривается как предиктор быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА (таких как ревматоидные узелки и васкулит) [4, 5, 19]. Деструктивный РА обычно отмечается на фоне высоких концентраций РФ (>40 МЕ/мл) или превышающих ВГН в 3 раза [20]. Клинический ответ на лечение сопровождается снижением титров РФ [4, 17]. Уровень РФ может снижаться на фоне лечения некоторыми препаратами: такая картина описана для инфликсимаба [21–23], этанерцепта [24], адалимумаба [25], ритуксимаба [25, 26], абатацепта, тоцилизумаба [28, 29].

Вместе с тем уровень РФ не всегда отражает активность заболевания, поэтому не рекомендуется использовать его для оценки эффективности лечения [19].

У пациентов с РА выявляются различные изотипы РФ: не только IgM, но и IgG и IgA. Также возможно обнаружение IgD и IgE. Характерной является комбинация повышенных IgM и IgA. Высокие титры IgA РФ ассоциированы не только с активностью заболевания, но и с менее выраженным ответом на лечение [4]; в частности, это отмечается на фоне терапии ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (анти-ФНО препаратами) [19].

Повышение РФ может на много лет предшествовать клиническому развитию РА [4]. Выявлено последовательное увеличение РФ различных изотипов на доклинической стадии: первым было отмечено возрастание IgM-РФ (примерно за 4 года до начала заболевания), затем IgA-РФ (за 3 года) и после IgG-РФ (примерно за год до дебюта РА) [30, 31].

## ПОВЫШЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА ПРИ ДРУГИХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

### *Системная красная волчанка*

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Заболеваемость СКВ колеблется от 4 до 250 случаев на 100 000 населения [32].

РФ выявляется у 15–27% пациентов с СКВ [33–35] и ассоциирован с рядом клинических и лабораторных особенностей, в частности, с сухим синдромом, анемией [35], и не связан с нефритом [34]. При СКВ выявляются различные изотипы РФ: IgM, IgG и IgA выявлены у 17,9, 20,5 и 20,5% пациентов соответственно, при этом комбинации различных изотипов встречается у 19%. Наличие IgA РФ характерно для пациентов с высокой активностью заболевания и отсутствием нефрита [35].

### *Болезнь Шегрена*

Болезнь Шегрена – системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиалоаденита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией. Распространенность его составляет 0,1–0,4% [36].

У пациентов с болезнью Шегрена РФ выявляется в 36–74% случаев, при этом частота РФ-позитивности увеличивается вместе с давностью заболевания [37].

У РФ-позитивных пациентов отмечается, помимо прочего, более высокая встречаемость артралгий [38], кожного васкулита, увеличения слюнных желез, цитопении, феномена Рейно, а также поражения почек и центральной нервной системы [39, 40]. Кроме того, повышенный титр РФ служит независимым фактором риска развития неходжкинской лимфомы [41].

Помимо IgM, при болезни Шегрена обнаруживается и IgA (26%) [42], который ассоциирован с поражением почек и легких [42, 43].

Болезнь Шегрена сопровождается наиболее высоким уровнем повышения РФ [44]. Кроме того, существует предположение, что исчезновение РФ у пациента с этим заболеванием может указывать на развитие лимфомы [18].

### *Системная склеродермия*

Системная склеродермия (ССД) – полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу синдрома Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах. Распространенность ССД составляет 30–300 случаев на 1 млн [45]. РФ выявляется у 12–71% пациентов с этим заболеванием [38], ассоциирован с синдромом Шегрена [46], артралгиями и артритом [38].

### *Идиопатические воспалительные миопатии*

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) – группа хронических заболеваний неизвестной этиологии, основным проявлением которых выступает симметричная мышечная слабость прок-



симальных отделов конечностей, связанная с воспалением поперечнополосатой мускулатуры. Согласно эпидемиологическим исследованиям, показатели заболеваемости варьируют от 2,18 до 7,7 случаев в год на 1 млн населения [47]. Данные о частоте и клинической значимости РФ при ИВМ разнятся. В исследовании Ide V. et al. частота повышенного РФ у пациентов с различными формами ИВМ составила 9%, и авторы высказали предположение, что этот показатель не имеет клинического значения [48]. По другим данным, увеличение РФ выявлено у 20% пациентов с дерматополимиозитом, наиболее часто у лиц с перекрестными синдромами [49, 50]. У пациентов с антисинтеазным синдромом, сопровождающимся артритом, РФ-позитивность отмечается в 15–39% [51, 52].

#### Смешанное заболевание соединительной ткани

Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) – редкая системная патология, характеризующаяся сочетанием отдельных признаков СКВ, ССД, РА, полимиозита, с наличием антител к растворимому ядерному рибонуклеопротеину (anti-*u1*-РНП) в высоких титрах [53]. Частота СЗСТ достигает 1,9–3,8 на 100 тыс. населения [53].

Повышение уровня РФ отмечается у 22–65% пациентов с СЗСТ [54–56]. При этом обнаруживаются различные его изотипы: IgM-, IgG- и IgA-РФ у 48, 38 и 33% пациентов соответственно. Практически значимых клинико-лабораторных ассоциаций в настоящее время не описано [57].

Сведения о выявляемости РФ при различных ревматических заболеваниях представлены в *таблице*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, РФ – это антитела к тяжелой цепи Fc-фрагмента IgG. РФ представлен иммуно-

Таблица. Выявляемость ревматоидного фактора при ревматических заболеваниях

Ревматоидный артрит	70–90% [2]
Ювенильный идиопатический артрит	5% [2]
Псориатический артрит	<15% [2]
Реактивные артриты	<5% [2]
Болезнь Шегрена	36–74% [37]
Смешанное заболевание соединительной ткани	22–65% [54–56]
Системная красная волчанка	15–27% [33–35]
Системная склеродермия	12–71% [38]
Идиопатические воспалительные миопатии	15–39% [32–34, 58]
Системные васкулиты (в том числе узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера)	5–20% [2]
Смешанная криоглобулинемия 2-го типа	100% [50]

глобулинам различных классов, при этом наиболее часто выявляются IgM, A и G. Повышение уровня РФ характерно для РА, однако не является специфическим показателем; оно может наблюдаться и при других заболеваниях, как ревматических, так и неревматических, которые будут обсуждаться в следующей части публикации. Более того, возрастание уровня РФ возможно у здоровых лиц, особенно в старшей возрастной группе, что будет также рассмотрено далее. По причине такой неспецифичности повышения РФ исследование этого маркера не рекомендовано в качестве скринингового теста [18]. Лабораторная диагностика данного фактора целесообразна при наличии клинической картины, характерной для ревматического заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хоббс К. Лабораторные исследования. В книге: Акутота В., Арройо Р.А., Баттафарано Д.Ф. с соавт. Секреты ревматологии. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; с. 64–73. [Hobbs K. Laboratory evaluation. In book: Acutota V., Arroyo R.A., Battafarano D.F. et al. Rheumatology secrets. Ed. by Lesnyak O.M. Moscow: GEOTAR-Media. 2018; pp. 64–73 (In Russ.). ISBN: 978-5-9704-4508-2.]
2. Gualtierotti R., Ciavarella T., Meroni P.L. Rheumatoid factors. In book: Autoantibodies. 3rd edition. Ed. by Schoenfeld Y., Meroni P.L., Gershwin V.E. Amsterdam: Elsevier B.V. 2014; 751–60. ISBN: 978-0-444-56378-1. <https://dx.doi.org/10.1016/C2010-0-68545-2>.
3. Ryu H.J., Takeuchi F., Kuwata S. et al. The diagnostic utilities of anti-agalactosyl IgG antibodies, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and rheumatoid factors in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2011; 3(31): 315–19. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-009-1260-5>.
4. de Angelis V., Meroni P.L. Rheumatoid factors. In book: Autoantibodies. 1st edition. Ed. by Peters J.B., Schoenfeld Y. Amsterdam: Elsevier Inc. 2007; pp. 755–62. ISBN: 978-0-444-52763-9.
5. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Рекомендации по лабораторной диагностике ревматических заболеваний Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2015. Современная ревматология. 2015; 4: 25–36. [Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. The 2015 guidelines for the laboratory diagnosis of rheumatic diseases by the All-Russian public organization «Association of rheumatology of Russia». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2015; 4: 25–36 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-25-36>.
6. Jones J.G. Biochemistry of articular disorders. In book: Marshall W., Lapsley M., Day A., Ayling R. *Clinical biochemistry: Metabolic and clinical aspects.* 3rd edition. London: Churchill Livingstone. 2014; pp. 636–45. ISBN: 978-0-702-05140-1.
7. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; с. 721–723. [Kishkun A.A. *Clinical laboratory diagnostics.* Moscow: GEOTAR-Media. 2010; pp. 721–723 (In Russ.). ISBN: 978-5-9704-1550-4.]
8. Фридрихсберг Д.А. Курс коллоидной химии. СПб.: Химия. Ленинградское отделение. 1995; с. 41. [Friedrichsberg D.A. *Colloid chemistry course.* Saint Petersburg: Khimiya. Leningradskoye otdeleniye = Chemistry. Leningrad branch. 1995; p. 41 (In Russ.). ISBN: 5-7245-1022-7.]
9. Жаворонок С.В., Тапальский Д.В. Иммуноферментный анализ. Учебное пособие. Гомель: Гомельский государственный медицинский университет. 2004; с. 6. [Zavoronok S.V., Tapalsky D.V. *Linked immunosorbent assay. Tutorial.* Gomel: Gomel State Medical University. 2004; p. 6 (In Russ.).]



10. Ameratunga R., MUSAAD S., Sugrue C., Kyle C. Rheumatoid factor measurement-continuing problems 70 years after discovery. *Clin Rheumatol.* 2011; 9(30): 1215-20. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1716-3>.
11. Devi C., Ravichandran R., Selvaraj L. et al. Comparative study of rheumatoid factor – IgM autoantibody testing by latex agglutination nephelometry and ELISA in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Mol Clin Med.* 2020. 8(7): 4521-27.
12. Rocha K.C., Da Fonseca Brinque L.A., Oliveira C.G.B. et al. Comparative study between immunoturbidimetric and latex agglutination methods for the detection of rheumatoid factor. *J Bras Patol Med Lab.* 2013; 1(49): 12-16. <https://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442013000100002>.
13. Bas S., Perneger T.V., Kunzle E., Vischer T.L. Comparative study of different enzyme immunoassays for measurement of IgM and IgA rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis.* 2002; 6(61): 505-10. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.61.6.505>.
14. Van Hoovels L., Jacobs J., Vander Cruyssen B. et al. Performance characteristics of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays may impact ACR/EULAR classification of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018; 5(77): 667-77. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212365>.
15. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Ассоциация ревматологов России. 2018. Рубрикатор Минздрава России. Доступ: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_1) [дата обращения – 16.08.2021]. [Clinical guidelines. Rheumatoid arthritis. Association of Rheumatologists of Russia. 2018. Rubricator of the Ministry of Healthcare of Russia. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/250_1) (date of access – 16.08.2021) (In Russ.)].
16. Shmerling R.H. Rheumatoid factor: Biology and utility of measurement. 2021. URL: <https://www.uptodate.com/contents/rheumatoid-factor-biology-and-utility-of-measurement> [date of access – 11.02.2022].
17. Westwood O.M.R., Nelson P.N., Hay F.C. Rheumatoid factors: What's new? *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(4): 379-85. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei228>.
18. Salzman B.E., Nevin J.E., Newman J.H. A primary care approach to the use and interpretation of common rheumatologic tests. *Clin Fam Pract.* 2005; 2(7): 335-58. <https://dx.doi.org/10.1016/J.CFP.2005.02.009>.
19. Taylor P., Gartemann J., Hsieh J., Creeden J. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis.* 2011; 1(1): 1-18. <https://dx.doi.org/10.4061/2011/815038>.
20. Лалин С.В., Мазинг А.В., Булгакова Т.В. с соавт. Клинические рекомендации по лабораторной диагностике аутоиммунных заболеваний. 2014. Доступ: [https://medqualitypeople.ru/ru/klinicheskie\\_rekomendacii\\_po\\_laboratornoj\\_diagnostike\\_autoimunnyh\\_zabolevanij\\_0.pdf](https://medqualitypeople.ru/ru/klinicheskie_rekomendacii_po_laboratornoj_diagnostike_autoimunnyh_zabolevanij_0.pdf) [дата обращения – 16.07.2021]. [Lapin S.V., Mazing A.V., Bulgakova T.V. et al. Clinical guidelines for laboratory diagnosis of autoimmune diseases. 2014. URL: [https://medqualitypeople.ru/ru/klinicheskie\\_rekomendacii\\_po\\_laboratornoj\\_diagnostike\\_autoimunnyh\\_zabolevanij\\_0.pdf](https://medqualitypeople.ru/ru/klinicheskie_rekomendacii_po_laboratornoj_diagnostike_autoimunnyh_zabolevanij_0.pdf) (date of access – 16.07.2021) (In Russ.)].
21. Bobbio-Pallavicini F., Alpini C., Caporali R. et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6(3): R264-72. <https://dx.doi.org/10.1186/ar1173>.
22. De Rycke L., Verhelst X., Kruihof E. et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 2(64): 299-302. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.023523>.
23. Caramaschi P., Biasi D., Tonolli E. et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. *Rheumatol Int.* 2005; 1(26): 58-62. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-004-0571-9>.
24. Chen H.A., Lin K.C., Chen C.H. et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 1(65): 35-39. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.038851>.
25. Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Dell'Acqua D. et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: A one-year prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2005; 1(8): R3 <https://dx.doi.org/10.1186/ar1851>.
26. Cambridge G., Leandro M.J., Edwards J.C.W. et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(8): 2146-54. <https://dx.doi.org/10.1002/art.11181>.
27. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006; 9(54): 2793-806. <https://dx.doi.org/10.1002/art.22025>.
28. Maneiro R.J., Salgado E., Carmona L., Gomez-Reino J.J. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013; 1(43): 9-17. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2012.11.007>.
29. Failiace C., De Carvalho J.F. Rheumatoid factor appearance after tocilizumab treatment seems to predict bad therapeutic response in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2013; 7(33): 1909-10. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-012-2409-1>.
30. Deane K.D., O'Donnell C.I., Hueber W. et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum.* 2010; 11(62): 3161-72. <https://dx.doi.org/10.1002/art.27638>.
31. Deane K.D., Norris J.M., Holers V.M. Preclinical rheumatoid arthritis: Identification, evaluation, and future directions for investigation. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010; 2(36): 213-41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2010.02.001>.
32. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. Ассоциация ревматологов России. 2016. Доступ: [https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec\\_skv.pdf](https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_skv.pdf) [дата обращения – 11.02.2022]. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. Association of Rheumatologists of Russia. 2016. URL: [https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec\\_skv.pdf](https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_skv.pdf) (date of access – 11.02.2022) (In Russ.)].
33. Popescu C., Zofota S., Bojinca V., Ionescu R. The significance of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rom J Intern Med.* 2013; 51(3-4): 179-87.
34. Fedrigo A., dos Santos T.A.F.G., Nishihara R., Skare T. The lupus patient with positive rheumatoid factor. *Lupus.* 2018; 27(8): 1368-73. <https://dx.doi.org/10.1177/0961203318759607>.
35. Witte T., Hartung K., Sachse C. et al. Rheumatoid factors in systemic lupus erythematosus: Association with clinical and laboratory parameters. *Rheumatol Int.* 2000; 3(19): 107-11. <https://dx.doi.org/10.1007/s002960050112>.
36. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Шегрена. Ассоциация ревматологов России. 2016. Доступ: [https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec\\_b\\_sjogrena.pdf](https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_b_sjogrena.pdf) [дата обращения – 11.02.2022]. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Sjogren's disease. Association of Rheumatologists of Russia. 2016. URL: [https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec\\_b\\_sjogrena.pdf](https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_b_sjogrena.pdf) (date of access – 11.02.2022) (In Russ.)].
37. Bourmia V.K., Vlachoyiannopoulos P.G. Subgroups of Sjogren syndrome patients according to serological profiles *J Autoimmun.* 2012; 39(1-2): 15-26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2012.03.001>.
38. Wielosz E., Majdan M., Dryglewska M., Zwolak R. Anti-CCP antibodies and rheumatoid factor in systemic sclerosis: Prevalence and relationships with joint manifestations. *Adv Clin Exp Med.* 2018; 27(9): 1253-57. <https://dx.doi.org/10.17219/acem/69921>.
39. Ramos-Casals M., Solans R., Rosas J. et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87(14): 210-19. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318181e6af>.
40. Martel C., Gondran G., Launay D. et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjogren's syndrome. *J Clin Immunol.* 2011; 31(5): 840-47. <https://dx.doi.org/10.1007/s10875-011-9553-3>.



41. Fragkioudaki S., Mavragani C.P., Moutsopoulos H.M. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome. *Medicine* [Baltimore]. 2016; 95(25): e3766. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003766>.
42. Peen E., Mellbye O.J., Haga H. IgA rheumatoid factor in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2009; 38(1): 46–49. <https://dx.doi.org/10.1080/03009740802366043>.
43. Kitagawa T., Shibasaki K., Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2012; 31(1): 105–12. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1789-z>.
44. Diaz-Lopez C., Geli C., Corominas H. et al. Are there clinical or serological differences between male and female patients with primary Sjogren's syndrome? *J Rheumatol.* 2004; 31(7): 1352–55.
45. Диагностика и лечение прогрессирующего системного склероза [системной склеродермии]. М34.0. Ассоциация ревматологов России. 2016. Доступ: [https://rheumatolog.su/media/media/2019/02/22/ssd\\_klin\\_rekomendatsii.pdf](https://rheumatolog.su/media/media/2019/02/22/ssd_klin_rekomendatsii.pdf) [дата обращения – 11.02.2022]. [Diagnostics and treatment of progressive systemic sclerosis [systemic scleroderma]. M34.0. Association of Rheumatologists of Russia. 2016. URL: [https://rheumatolog.su/media/media/2019/02/22/ssd\\_klin\\_rekomendatsii.pdf](https://rheumatolog.su/media/media/2019/02/22/ssd_klin_rekomendatsii.pdf) [date of access – 11.02.2022] [In Russ.]].
46. Avouac J., Clements P.J., Khanna D. et al. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* (Oxford). 2012; 51(8): 1347–56. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes041>.
47. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатических воспалительных миопатий. Ассоциация ревматологов России. 2016. Доступ: [https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec\\_id\\_vosp\\_mio.pdf](https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_id_vosp_mio.pdf) [дата обращения – 11.02.2022]. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic inflammatory myopathies. Association of Rheumatologists of Russia. 2016. URL: [https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec\\_id\\_vosp\\_mio.pdf](https://rheumatolog.su/media/media/2018/07/18/clinrec_id_vosp_mio.pdf) [date of access – 11.02.2022] [In Russ.]].
48. Ide V., Bossuyt X., Blockmans D., De Langhe E. Prevalence and clinical correlates of rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *RMD Open.* 2018; 4(2): e000661. <https://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000661>.
49. Koler R.A., Montemarano A. Dermatomyositis. *Am Fam Physician.* 2001; 64(9): 1565–72.
50. Shmerling R.H., Delbanco T.L. The rheumatoid factor: An analysis of clinical utility. *Am J Med.* 1991; 91(5): 528–34. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90190-9](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(91)90190-9).
51. Cavagna L., Nuno L., Scire C.A. et al. Serum Jo-1 autoantibody and isolated arthritis in the antisynthetase syndrome: Review of the literature and report of the experience of AENEAS Collaborative Group. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; 52(1): 71–80. <https://dx.doi.org/10.1007/s12016-016-8528-9>.
52. Chen L., Somers A., Liu J. Antisynthetase syndrome and pleural effusion: A case report. *Chest.* 2020; 158(4): 1991–92. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.1725>.
53. Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П. Смешанное заболевание соединительной ткани. Современная ревматология. 2019; 1: 11–18. [Shayakhmetova R.U., Ananyeva L.P. Mixed connective tissue disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal* 2019; 1: 11–18 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-11-18>.
54. Ungprasert P., Crowson C.S., Chowdhary V.R. et al. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: A population-based study. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2016; 68(12): 1843–48. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.22872>.
55. John K.J., Sadiq M., George T. et al. Clinical and immunological profile of mixed connective tissue disease and a comparison of four diagnostic criteria. *Int J Rheumatol.* 2020; 2020: 9692030. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/9692030>.
56. Garcia-De La Torre I., Salazar-Paramo M., Salmon-De La Torre G. Mixed connective tissue disease. A clinico-serological study of 17 cases. *Mol Biol Rep.* 1996; 23(3–4): 153–57. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00351163>.
57. Mimura Y., Ihn H., Jinnin M. et al. Rheumatoid factor isotypes in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol.* 2006; 25(4): 572–74. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0185-y>.
58. Colaris M.J.L., de Boer M., van der Hulst R.R., Cohen Tervaert J.W. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res.* 2017; 65(1): 120–28. <https://dx.doi.org/10.1007/s12026-016-8821-y>.

Поступила/Received: 19.12.2021

Принята в печать/Accepted: 04.03.2022

44



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Вера Валерьевна Лялина**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: vera\_lyalina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

**Элина Альбертовна Скрипниченко**, аспирант кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: elkaskripid@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>

**Ростислав Владимирович Биняковский**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: binuyakovskiy@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-0754>

**Светлана Васильевна Борисовская**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: svabor@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>

**Виктория Сергеевна Долгополова**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: dolgopolovavika@rambler.ru

**Тамара Темурьевна Демурия**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: tamunademuria078@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0581-1043>

**Диана Ваграмовна Бабалян**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет



им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: dbabayan38@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4158-0956>

**Анна Андреевна Бочарова**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: bocharova.aan@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1445-050X>

**Юлия Валентиновна Полякова**, врач-терапевт приемного отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26. E-mail: kirichenkoyly@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0184-9378>

**Вадим Александрович Гульшин**, врач-терапевт приемного отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26. E-mail: vadimgulshin@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-5804>

**Анна Владимировна Модестова**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: a.modestova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7980-5500>

**Игорь Геннадиевич Никитин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

### ABOUT THE AUTHORS:

**Vera V. Lyalina**, PhD, associate professor of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: vera\_lyalina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

**Elina A. Skripnichenko**, postgraduate student of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: elkaskrip@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>

**Rostislav V. Binyakovskiy**, clinical resident of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: binyakovskiy@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-0754>

**Svetlana V. Borisovskaya**, PhD., associate professor of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: svabor@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>

**Victoria S. Dolgoplova**, clinical resident of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: dolgopolovavika@rambler.ru

**Tamara T. Demuriya**, clinical resident of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: tamunademuria078@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0581-1043>

**Diana V. Babayan**, clinical resident of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: dbabayan38@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4158-0956>

**Anna A. Bocharova**, clinical resident of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: bocharova.aan@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1445-050X>

**Yulia V. Polyakova**, therapist of the admission Department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital of the Healthcare Department of Moscow. Address: 115516, Moscow, 26 Bakuskaya Str. E-mail: kirichenkoyly@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0184-9378>

**Vadim A. Gulshin**, therapist of the admission Department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital of the Healthcare Department of Moscow. Address: 115516, Moscow, 26 Bakuskaya Str. E-mail: vadimgulshin@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-5804>

**Anna V. Modestova**, PhD, associate professor of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: a.modestova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7980-5500>

**Igor G. Nikitin**, MD, professor, head of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Director of the National Medical Research Center «Treatment and rehabilitation center» of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>



© Коллектив авторов, 2022

## РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР В ОБЩЕВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ: ЧАСТЬ II – ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ НЕРЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В.В. ЛЯЛИНА<sup>1</sup>, Э.А. СКРИПНИЧЕНКО<sup>1,2</sup>, Р.В. БИНЯКОВСКИЙ<sup>1</sup>, С.В. БОРИСОВСКАЯ<sup>1,2</sup>, В.С. ДОЛГОПОЛОВА<sup>1</sup>, Т.Т. ДЕМУРИЯ<sup>1</sup>, Д.В. БАБАЯН<sup>1</sup>, А.А. БОЧАРОВА<sup>1</sup>, Ю.В. ПОЛЯКОВА<sup>2</sup>, В.А. ГУЛЬШИН<sup>2</sup>, А.В. МОДЕСТОВА<sup>1</sup>, И.Г. НИКИТИН<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы»

<sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр»» Минздрава России, г. Москва



**Аннотация.** В предыдущей части публикации<sup>1</sup> обсуждалось повышение ревматоидного фактора при различных ревматических заболеваниях. Однако неспецифичность этого маркера наряду с прочим отражается в возможном его повышении и у здоровых людей, а также при других, неревматических (инфекционных, онкологических, профессиональных) состояниях, что и является предметом обсуждения в настоящей статье.

**Ключевые слова:** ревматоидный фактор, вирусный гепатит, сифилис, лейшманиоз, саркоидоз, первичный билиарный холангит, цирроз печени.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** В.В. Лялина, Э.А. Скрипниченко, Р.В. Биняковский, С.В. Борисовская, В.С. Долгополова, Т.Т. Демурия, Д.В. Бабаян, А.А. Бочарова, Ю.В. Полякова, В.А. Гульшин, А.В. Модестова, И.Г. Никитин. Ревматоидный фактор в общей врачебной практике: часть II – выявляемость и клиническое значение при неревматических заболеваниях.

Терапия. 2022; 2: 46–56.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.46-56>

## RHEUMATOID FACTOR IN GENERAL MEDICAL PRACTICE: PART II – DETECTABILITY AND CLINICAL SIGNIFICANCE IN NON-RHEUMATIC DISEASES

LYALINA V.V.<sup>1</sup>, SKRIPNICHENKO E.A.<sup>1,2</sup>, BINYAKOVSKY R.V.<sup>1</sup>, BORISOVSKAYA S.V.<sup>1,2</sup>, DOLGOPOLOVA V.S.<sup>1</sup>, DEMURIA T.T.<sup>1</sup>, BABAYAN D.V.<sup>1</sup>, BOCHAROV A.A.<sup>1</sup>, POLYAKOVA YU.V.<sup>2</sup>, GULSHIN V.A.<sup>2</sup>, MODESTOVA A.V.<sup>1</sup>, NIKITIN I.G.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

<sup>2</sup>V.M. Buyanov City Clinical Hospital of the Healthcare Department of Moscow

<sup>3</sup>National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center» of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

**Abstract.** In the previous part of the publication<sup>1</sup>, the aspect of increase of rheumatoid factor in various rheumatic diseases was discussed. However, the nonspecificity of this marker, along with other things, makes it possible to be increased in healthy people, as well as in other non-rheumatic (infectious, oncological, occupational) conditions, which is the subject of discussion in current article.

<sup>1</sup>См. статью «Ревматоидный фактор в общей врачебной практике: часть I – особенности лабораторной диагностики, выявляемость и клиническое значение при ревматических заболеваниях», опубликованную в этом номере журнала на стр. 38–45.

<sup>2</sup>See the article «Rheumatoid factor in general medical practice: part I – special features of laboratory diagnostics, detectability and clinical significance in rheumatic diseases», published in this issue of the journal on pages 38–45.



**Key words:** rheumatoid factor, seropositivity, rheumatoid arthritis, articular syndrome, undifferentiated arthritis.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Lyalina V.V., Skripnichenko E.A., Binyakovsky R.V., Borisovskaya S.V., Dolgopolova V.S., Demuria T.T., Babayan D.V., Bocharov A.A., Polyakova Yu.V., Gulshin V.A., Modestova A.V., Nikitin I.G. Rheumatoid factor in general medical practice: part II – detectability and clinical significance in non-rheumatic diseases.

Therapy. 2022; 2: 46–56.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.46-56>

## ВВЕДЕНИЕ

IgM РФ – чувствительный, но недостаточно специфичный маркер для диагностики ревматоидного артрита (РА), так как он может обнаруживаться не только при других ревматических заболеваниях, но и при острых и хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях, профессиональных заболеваниях и даже у здоровых лиц.

## НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПОВЫШЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Среди здоровых молодых людей неспецифическое повышение РФ встречается у 4% европеоидов, одинаково часто среди мужчин и женщин [1–3]. Самая высокая частота РФ-позитивности наблюдается среди североамериканских индейцев (до 30%), что, возможно, обусловлено генетическими и экологическими факторами [2]. В старшей возрастной группе повышенный уровень РФ отмечается значительно чаще. По обобщенным данным, РФ выявляется у 5% лиц в возрасте 60–70 лет и у 10–25% – старше 70 [4].

В старшем возрасте увеличение уровня РФ имеет место преимущественно при хронических заболеваниях. Полагают, что повышение РФ у пожилых людей может быть связано с возрастной дерегуляцией иммунных процессов [5].

Также известно, что уровни РФ у здоровых лиц и пациентов с РА отличаются. В первом случае этот биомаркер обнаруживается в низких или средних титрах и, по-видимому, вырабатывается CD5-экспрессирующими В-лимфоцитами. Такие антитела представляют собой полиреактивные IgM без каких-либо признаков матричного созревания. Транзиторная выработка подобных РФ может быть вызвана поликлональными активаторами В-лимфоцитов, такими как бактериальные липополисахариды и вирус Эпштейна–Барр. В то же время высокие титры РФ у здоровых лиц считают предикторами РА [3].

## ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ

Транзиторное повышение РФ отмечается при многих инфекционных заболеваниях (табл. 1). Это свидетельствует о том, что В-лимфоциты с готовностью реагируют выработкой РФ на воздействие инфекционных триггеров. При этом одни микроорганизмы чаще вызывают его продукцию, чем другие. Так, РФ, как правило, не выявляется на фоне гриппа. Гораздо более важную роль, по-видимому, играет не столько сам патоген, сколько продолжительность его триггерного воздействия. Персистирующие микроорганизмы (например, вирусы, вызывающие латентную или хроническую инфекцию, либо бактерии, постоянно присутствующие в индивидуальной среде) очень привлекательны в качестве объяснения стойко повышенных титров РФ при таких заболеваниях, как РА, системная склеродермия и рассеянный склероз. В качестве потенциальных триггеров обсуждаются бактериальные липополисахариды, вирус Эпштейна–Барр, вирус гепатита С и другие патогены [3, 6].

Известно, что РФ повышает клиренс иммунных комплексов. Кроме того, В-лимфоциты, вырабатывающие РФ, способны функционировать как антигенпрезентирующие клетки и участвовать в развитии иммунного ответа на инфекционный антиген. Учитывая эти данные, высказывается предположение, что в случае инфекционных заболеваний продукция РФ носит защитный характер [8]. На сегодняшний день не ясно, почему в одних случаях РФ выполняют защитную функцию, способствуя элиминации патогена, а в других становятся частью аутоиммунного процесса. В целом известно лишь то, что защитную роль выполняют низкоаффинные РФ, а высокоаффинные РФ или РФ, способные формировать криоглобулины, вызывают патологические изменения [6].

## ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

### *Вирусные гепатиты В и С*

РФ нередко определяется у носителей вируса гепатита В. Среди бессимптомных носителей этого



Таблица 1. Частота выявления ревматоидного фактора при некоторых инфекционных заболеваниях

Заболевания	Частота повышения РФ, %
<b>Бактериальные</b>	
<i>Klebsiella</i> (септицемия)	20 [8]
<i>Klebsiella</i> (инфекция мочевыводящих путей)	12 [8]
Болезнь Лайма (артрит)	28 [9]
Сифилис первичный	7,7 [6]
Сифилис вторичный	23 [6]
Сифилис латентный	37 [10]
Лепра	1,6–41,2 [11, 12]
Бруцеллез	3,8 [13]
Инфекционный эндокардит	72 [14]
Хронический тонзиллит, у пациентов моложе 30 лет	3–5 [15]
Хронический тонзиллит, у пациентов старше 50 лет	23–40 [16]
<b>Вирусные</b>	
Инфекция, вызванная вирусом Коксаки В, протекающая по типу лихорадки неясного генеза длительностью более 6 мес	24 [17]
Вирус Эпштейна–Барр и ЦМВ*	20 [3]
Врожденная ЦМВ инфекция (CMV-IgM+)	67 [18]
Лихорадка денге*	10 [3]
Хронический гепатит В	11,4–42,7 [20]
Хронический гепатит С	50–80 [21]
Герпесвирусная инфекция*	10–15 [3]
ВИЧ стадия 4 ВОЗ, до начала ВААРТ	47 [21]
ВИЧ стадия 4 ВОЗ, 6 мес после терапии	18 [21]
Корь*	8–15 [3]
Корь, подострый склерозирующий панэнцефалит	15 [22]
Парвовирус В19	27 [23]
Краснуха*	15 [3]
<b>Паразитарные</b>	
Болезнь Шагаса, острая фаза	>90 [24]
Болезнь Шагаса, хроническая фаза	15–25 [24]
Малярия	15–18 [25]
Онхоцеркоз	10–17,5 [3, 24]
Токсоплазмоз*	10–12 [3]
Висцеральный лейшманиоз	27–93 [24]

**Примечание:** \* – данных о форме заболевания в соответствующем источнике нет.

РФ – ревматоидный фактор; ЦМВ – цитомегаловирус; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия.

вируса он выявляется в 20% случаев, при этом частота РФ-позитивности в группе с нарушением функции печени достоверно выше, чем у пациентов без такового [26].

На фоне хронического вирусного гепатита С РФ обнаруживается в 50–80% случаев [27]. В ряде государств из-за высокой распространенности этого заболевания оно является самой частой причиной повышения РФ. Например, в странах

Южной Европы инфицированность вирусным гепатитом С достигает 1,5–3%. Таким образом, при выявлении повышенного РФ целесообразно обследовать пациента на наличие этой инфекции.

Дифференциальная диагностика вирусного гепатита С и РА зачастую затруднительна, поскольку первый может сопровождаться артралгиями или артритами. Кроме того, у пациентов с вирусным гепатитом С, сопровождающимся артритом, повышение РФ наблюдается значительно чаще, чем у больных гепатитом С без артрита [27].

Предполагается, что появление РФ при вирусах гепатита В и С обусловлено хроническим раздражением иммунной системы персистирующим вирусом (хронической антигенной стимуляцией) [27]. Было установлено, что на фоне успешного лечения гепатита С титры РФ снижаются. Однако на сегодняшний день нет данных о конкретном протекании в структуре вируса гепатита С, вызывающем выработку РФ. Кроме того, у 70% пациентов с хроническим гепатитом С не отмечается устойчивого повышения уровня РФ [6].

#### Вирусные артриты

Считается, что примерно 1% всех острых артритов имеет вирусную этиологию. Суставные синдромы описаны в рамках острых вирусных гепатитов В и С, краснухи (в том числе как поствакцинальная реакция), инфекций, вызванных парвовирусом В19, вирусами Коксаки и ЕСНО, альфавирусами. В редких случаях возможно развитие острых артритов на фоне эпидемического паротита и герпесвирусных инфекций [28]. У пациентов с острыми вирусными артритами нередко выявляются различные аутоиммунные антитела (в том числе РФ) в низких титрах, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики; в ряде случаев целесообразно выполнять вирусологические исследования [15].

#### Другие вирусные инфекции

На фоне ВИЧ-инфекции возможно появление низких титров РФ. По разным данным, такая картина наблюдается в 0–55% случаев [29]. По состоянию на 2021 г., в России зарегистрировано 1 528 356 ВИЧ-инфицированных человек [30].

Сведения о выявляемости РФ на фоне других вирусных инфекций отражены в таблице 1.

## БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

#### Сифилис

В 2016 г. в России показатель заболеваемости сифилисом составил 21,3 на 100 тыс. населения [31]. У пациентов с сифилисом РФ выявляется в 7–23% случаев, причем частота его обнаружения увеличивается пропорционально давности заболевания [10]. При латентном сифилисе частота



выявления РФ достигает 37% [10], а у детей с врожденным сифилисом – 92% [32].

### **Лепра**

В настоящее время число пациентов с лепрой в мире составляет 211 000, большинство из которых – жители Индии, Бразилии и Индонезии [33], а также восточной Африки, южных штатов США и Мексики [34]. В России зарегистрировано около 200 пациентов с лепрой, более 60% из которых – жители Астраханской области [35].

Клиническая картина лепры многообразна, она включает набор ревматологических фенотипов и выработку широкого спектра аутоиммунных антител [36, 37]. Этим объясняются значительные трудности дифференциальной диагностики у многих пациентов. В частности, известно, что в 75% случаев в рамках лепры развивается суставной синдром [36], в том числе симметричный полиартрит, а повышение РФ наблюдается в 1,6–41,2% [11, 12].

### **Бруцеллез**

Глобальная распространенность бруцеллеза значительно варьирует, при этом на один зарегистрированный случай приходится 26 незарегистрированных. В России заболеваемость составляет 0,2–0,7 на 100 тыс. населения [38].

У 26% заболевших бруцеллезом развивается артрит [40], при этом повышение РФ среди них отмечается 3,8% случаев [13].

### **Туберкулез**

Заболеваемость туберкулезом в России на 2017 г. достигала 48,3 на 100 тыс. населения [40].

У пациентов с активным легочным туберкулезом повышенный уровень РФ выявляется в 20–60% случаев [8, 41, 42]. Кроме того, в структуре заболевания возможен суставной синдром, картина которого в ряде случаев может напоминать РА. В сочетании с повышенным уровнем РФ это может создавать значительные диагностические трудности [8, 40].

## **ПАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Повышение РФ нередко отмечается на фоне некоторых паразитарных болезней, что, вероятно, является защитным механизмом.

### **Малярия**

Ежегодно в мире регистрируется около 200 млн больных малярией. В России это заболевание имеет завозной характер (100–200 случаев в год) [43].

Острая и хроническая малярия ассоциированы с выработкой большого количества аутоиммунных антител, в том числе РФ, который выявляется у 17,2% пациентов [25, 44].

В исследованиях *in vitro* было показано, что при внесении РФ в сыворотку человека, инфицированного малярией, повышается агглютинация шизонтов иммуноглобулинами G, а также замедляется выделение шизонтами мерозоитов. Полагают, что РФ, который определяется у некоторых пациентов в острой и хронической фазе малярии, способствует усилению клиренса плазмодиев [14, 45].

### **Болезнь Шагаса**

Количество инфицированных трипаносомозом в мире составляет порядка 6–8 млн человек [46, 47].

Острая фаза болезни Шагаса характеризуется высокой паразитемией, а также высокими титрами РФ у большинства пациентов (>90%), которые сохраняются примерно в течение года. Хроническая стадия заболевания сопровождается низким уровнем паразитемии и непостоянным повышением РФ, которое выявляется примерно у 25% пациентов [24]. Также на животных моделях было показано, что наличие IgM РФ усиливало специфический IgG иммунный ответ в отношении *Trypanosoma cruzi*, предотвращая развитие заболевания в случае инфицирования [24].

### **Лейшманиоз**

Ежегодно в мире возникает 1,3 млн новых случаев лейшманиоза [48]. В России регистрируются только единичные его завозные случаи [49].

При висцеральном лейшманиозе возможно повышение РФ, однако данные о частоте этого сильно разнятся (27–93%) [24].

### **Онхоцеркоз**

В мире насчитывается 20,9 млн лиц, инфицированных *O. volvulus* [50]. В России онхоцеркоз, как и другие филяриозы, регистрируется только как завозная патология [51].

При онхоцеркозе повышенный уровень IgM РФ выявляется в 10–17,5% случаев [3, 24].

### **Шистосомоз**

В мире более 140 млн человек инфицированы шистосомами, из них 90% проживают в Африке. В России шистосомоз встречается только как завозная инфекция [51, 52].

РФ обнаруживается в 21% случаев шистосомоза с поражением почек. Предполагается, что РФ соединяется с циркулирующими иммунными комплексами, увеличивая их размер и уменьшая стабильность, и тем самым усиливает их элиминацию из кровотока [24].

Таким образом, повышенный уровень РФ нередко выявляется у пациентов с различными инфекционными заболеваниями. Это необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза, особенно в тех случаях, когда в структуре заболевания присутствует суставной синдром.



Повышение РФ, как правило, носит преходящий характер и направлено на ускорение элиминации патогенов, а также на ограничение избыточного иммунного ответа путем облегчения клиренса антител и иммунных комплексов [7].

## ВАКЦИНАЦИЯ И РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР

В начале 1960-х гг. впервые было показано преходящее повышение уровня РФ при введении здоровым лицам различных вакцин, в том числе от дифтерии, полиомиелита, ветряной оспы и эпидемического паротита [53].

На фоне вакцинации от столбняка к 7-му дню после вакцинации происходит повышение IgM-РФ в 1,5 раза от исходного уровня, а к 18-му – его снижение к исходному уровню [54]. Аналогичные данные получены и в исследовании, посвященном ревакцинации от столбняка. В нем выявлено повышение числа клеток, секретирующих IgM-РФ, при ревакцинации столбнячной вакциной с максимумом на 6-й день; к норме уровень этих клеток возвращался на 10-й день. Важно отметить, что сывороточный уровень РФ в данном исследовании не выходил за пределы референсного интервала. Согласно предположению авторов, такое явление связано с поликлональной активацией В-клеток, сходством антигенов токсина столбняка и IgG, что приводит к образованию кросс-реактивных антител с РФ-активностью или со специфическим иммунным ответом против IgG-покрытых иммунных комплексов [55].

Сходные данные были получены и для противотифозной вакцины [56]. В то же время не отмечалось повышения уровня РФ на фоне применения вакцин Регевак В (против гепатита В) и Пневмо-23 (против пневмококка) [57, 58]. В целом повышение РФ после различных видов вакцинации отмечается в 10–15% случаев [59].

В настоящее время широко исследуется синдром ASIA (аутоиммунный/воспалительный синдром, вызванный адьювантами). Он объединяет группу состояний, в основе которых лежит реакция иммунной системы на различные адьюванты [60]. В частности, у пациентов с синдромом ASIA, вызванным силиконовыми имплантатами молочных желез, повышенные уровни РФ встречаются в 4–11% случаев [61].

## ПОВЫШЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА ПРИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ НЕРЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

### *Саркоидоз*

Распространенность саркоидоза в России варьирует от 8,2–73 на 100 тыс. населения; наиболее высокие показатели отмечаются в Карелии [62].

На фоне саркоидоза повышение РФ встречается у 16,6–38% пациентов [63, 64]. При этом РФ чаще выявляется в активной фазе заболевания, чем в ремиссии, а у женщин в два раза чаще, чем у мужчин. Кроме того, частота обнаружения РФ возрастает пропорционально давности заболевания и стадии легочного поражения [64].

### *Идиопатический легочный фиброз*

Распространенность идиопатического легочного фиброза в России составляет около 9–11 случаев на 100 тыс. населения [65]. Повышенный уровень РФ выявляется у 6–18% пациентов с этим заболеванием [66, 67].

### *Первичный билиарный холангит*

Глобальная распространенность первичного билиарного холангита варьирует от 19 до 402 случаев на 1 млн человек [68]. Повышение РФ выявляется у 70% пациентов [69].

### *Онкологические заболевания*

Сведения о частоте выявления РФ при онкопатологии в основном представлены в ранних работах, основанных на малых выборках. Сообщается об обнаружении этого маркера у пациентов с множественной миеломой (4–18%) [70], лейкозами и лимфомами (4–19%) [71], болезнью Вальденстрема (10%) [7], переходноклеточным и плоскоклеточным раком мочевого пузыря (47 и 71% соответственно) [71], колоректальным раком (20%), раком желудка (20%) и поджелудочной железы (14,2%) [72], а также немелкоклеточным раком легких (26%) [73].

Роль РФ в патогенезе неопластического процесса не ясна и нуждается в глубоком изучении. С одной стороны, показано, что повышенный уровень РФ коррелирует с повышенным риском развития рака и рецидива опухоли, а также со сниженным ответом на противоопухолевую иммунотерапию. С другой стороны, секреция РФ может быть результатом регуляторно-искажающей активации В-клеток из-за хронического воспаления, осуществляемого присутствием самой опухоли, и в этом сценарии секреция РФ может служить дополнительным механизмом, используемым опухолью в ее воспалительной среде, чтобы избежать иммунного надзора [7].

Данные о частоте выявления РФ при неревматических неинфекционных заболеваниях суммированы в *таблице 2*.

## РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Выявление РФ описано у пациентов с силикозом и асбестозом.

Силикоз развивается примерно у 0,2% из числа работников, длительно контактировавших с крем-



Таблица 2. Выявляемость ревматоидного фактора при неревматических неинфекционных заболеваниях

Алкогольный цирроз печени	90% [6]
Первичный билиарный холангит	50% [74], 70% [69]
Саркоидоз	16,6–38% [63, 64]
Идиопатический легочный фиброз	6–18% [66, 67]
Муковисцидоз	21% [70]
Онкологические заболевания*	5–25% [8, 75]
Шизофрения	38% [76]
Эндогенная депрессия	63% [63]
Инфаркт миокарда	12% [52]
Локализованная склеродермия	IgM-РФ – 30%, IgG-РФ – 21%, IgA-РФ – 7% [77]
После вакцинаций	10–15% [59]
ASIA-синдром	4–11% [61]
Силикоз	5,3–50% [75, 78, 79]
Асбестоз	15–27% [80, 81]

**Примечание:** \* – уточнения в тексте.  
РФ – ревматоидный фактор; Ig – иммуноглобулин; ASIA-синдром – аутоиммунный/воспалительный синдром, вызванный адьювантами.

ниевой пылью [82], однако существует мнение, что эти данные могут быть занижены [83]. У пациентов с силикозом РФ выявляется в 5,3–50% случаев [75, 77, 78, 84].

Частота обнаружения РФ у пациентов с асбестозом варьирует от 15 до 27% [79–81].

## ИСКАЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ФОНЕ РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА

Таким образом, повышение РФ наблюдается при множестве разных заболеваний. В ряде случаев это может вызывать диагностические трудности, особенно если в клинической картине присутствует суставной синдром или другие ревматологические проявления. В то же время РФ может оказывать собственное влияние на процесс лабораторной диагностики ряда заболеваний, поскольку его присутствие в исследуемой сыворотке, особенно в высокой концентрации, может приводить к искажению лабораторных данных. Это наблюдается при использовании методов, основанных на реакции антиген–антитело. Искажение результатов может возникнуть вследствие так называемой гетерофильной интерференции, обусловленной гетерофильными антителами сыворотки человека. Это полиреактивные, человеческие антитела, взаимодействующие с антителами других видов, в том числе с Fc-фрагментом антител тест-системы. Гетерофильные антитела широко распространены

в популяции; было показано, что среди госпитализированных пациентов они выявляются у 0,2–15% [85]. Одним из таких гетерофильных антител является РФ.

Влияние гетерофильных антител чаще всего обнаруживается при иммуноферментном анализе (ИФА) типа «сэндвич» реже при конкурентном ИФА.

В системах с двумя антителами РФ способен соединять их без участия выявляемого антигена, что приводит к ложноположительному результату. В системах с одним антителом РФ связывается с антителом тест-системы, препятствуя его связыванию с антигеном, что влечет за собой ложноотрицательный результат теста [85]. В частности, описаны ложноположительные результаты теста на тропонин I, тиреоглобулин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, тиреотропный гормон, гонадотропный гормон у пациентов с высоким уровнем РФ [86]. Помимо этого, известно о возможности ложноположительных результатов при тестировании антигенов/антител к ВИЧ [87], антител к SARS-CoV-2 [88].

Показано, что интерференция с РФ может приводить к занижению уровня альфа-фетопротеина при оценке его уровня методом хемилюминесценции [89].

Существуют различные способы предотвращения искажающих эффектов РФ в отношении результатов лабораторных исследований: поэтапное удаление иммуноглобулинов, серийные разведения образца, использование реагентов, блокирующих гетерофилы и применение захватывающих и/или детектирующих антител, не свойственных млекопитающим [90, 91]. В последнее время большинство коммерческих наборов содержат реагенты, блокирующие гетерофильные антитела, однако в связи с их разнообразием предотвращение искажающего эффекта не гарантировано, поэтому при необходимости рекомендуется повторить тест, используя другой тип анализа [85].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, повышение уровня РФ может наблюдаться не только при ревматических, но и неревматических заболеваниях. Среди них различные инфекционные процессы, онкологические, аутоиммунные, профессиональные и другие поражения, что необходимо учитывать при получении у пациента положительного результата на РФ. Кроме того, повышение РФ возможно у здоровых лиц, прежде всего в пожилом возрасте.

Наибольшие трудности дифференциального диагноза отмечаются при заболеваниях, в структуре которых возможно сочетание повышенного уровня РФ и ревматоидоподобного суставного синдрома (бактериальный эндокардит, гепатиты



В и С, саркоидоз, первичный билиарный холангит, злокачественные новообразования, сифилис, проказа, туберкулез, бруцеллез, острые вирусные инфекции). Среди неревматических заболеваний

следует обратить особое внимание на вирусные гепатиты, при которых частота выявления РФ значительна, что учитывается в некоторых алгоритмах диагностики при повышении этого биомаркера.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shmerling R.H. Rheumatoid factor: Biology and utility of measurement. 2021. URL: <https://www.uptodate.com/contents/rheumatoid-factor-biology-and-utility-of-measurement> (date of access – 11.02.2022).
- Tiwari V., Jandu J.S., Bergman M.J. Rheumatoid Factor. 2021. StatPearls Publishing. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422493> (date of access – 11.02.2022).
- ngegnoli F., Castelli R., Gualtierotti R. Rheumatoid factors: Clinical applications. *Dis Markers*. 2013; 35(6): 727–34. <https://dx.doi.org/10.1155/2013/726598>.
- Хоббс К. Лабораторные исследования. В книге: Акутота В., Арройо Р.А., Баттафарано Д.Ф. с соавт. Секреты ревматологии. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; с. 64–73. [Hobbs K. Laboratory evaluation. In book: Acutota V., Arroyo R.A., Battafarano D.F. et al. Rheumatology secrets. Ed. by Lesnyak O.M. Moscow: GEOTAR-Media. 2018; pp. 64–73 [In Russ.]]. ISBN: 978-5-9704-4508-2.
- Сидоров А.Ю. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Механизм формирования эпитопов, распознаваемых регуляторным ревматоидным фактором, на FC фрагментах иммуноглобулина G человека». 2021. [Sidorov A.Yu. Thesis for the degree of candidate of biological sciences: «Mechanism of formation of epitopes recognized by the regulatory rheumatoid factor on FC fragments of human immunoglobulin G». 2021 [In Russ.]].
- Newkirk M.M. Rheumatoid factors: Host resistance or autoimmunity? *Clin Immunol*. 2002; 104(1): 1–13. <https://dx.doi.org/10.1006/clim.2002.5210>.
- Ugolini A., Nuti M. Rheumatoid factor: A novel determiner in cancer history. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(4): 591. <https://dx.doi.org/10.3390/cancers13040591>.
- Isenberg D.A., Maddison P., Swana G. et al. Profile of autoantibodies in the serum of patients with tuberculosis, klebsiella and other gram-negative infections. *Clin Exp Immunol*. 1987; 67(3): 516–23.
- Kujala G.A., Steere A.C., Davis IV J.S. IgM rheumatoid factor in Lyme disease: Correlation with disease activity, total serum IgM, and IgM antibody to *Borrelia burgdorferi*. *J Rheumatol*. 1987; 14(4): 772–76.
- Cerny E.H., Farshy C.E., Hunter E.F., Larsen S.A. Rheumatoid factor in syphilis. *J Clin Microbiol*. 1985; 22(1): 89–94. <https://dx.doi.org/10.1128/jcm.22.1.89-94.1985>.
- El-Gendy H., El-Gohary R.M., Shohdy K.S., Ragab G. Leprosy masquerading as systemic rheumatic. *J Clin Rheumatol*. 2016; 22(5): 264–71. <https://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000379>.
- Dionello C.F., Rosa Utiyama S.R., Radominski S.C. et al. Evaluation of rheumatoid factor and anti-citrullinated peptide antibodies in relation to rheumatological manifestations in patients with leprosy from Southern Brazil. *Int J Rheum Dis*. 2016; 19(10): 1024–31. <https://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12668>.
- Khateeb M.I., Araj G.F., Majeed S.A., Lulu A.R. Brucella arthritis: A study of 96 cases in Kuwait. *Ann Rheum Dis*. 1990; 49(12): 994–98. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.49.12.994>.
- Williams R.C. Rheumatoid factors in subacute bacterial endocarditis and other infectious diseases. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1988; 75: 300–8. <https://dx.doi.org/10.3109/03009748809096782>.
- Marks M., Marks J.L. Viral arthritis. *Clin Med*. 2016; 2(16): 129–34. <https://dx.doi.org/10.7861/clinmedicine.16-2-129>.
- Мальцева Г.С., Уханова М.А., Тырнова Е.В. Клиническое значение определения ревматоидного фактора, С-реактивного белка, антистрептолизина-О у больных с хроническим тонзиллитом. *Российская оториноларингология*. 2010; 4: 45–51. [Maltseva G.S., Ukhanova M.A., Tyrnova E.V. Clinical significance of determination of rheumatoid factor, C-reactive protein, anti-streptolysin-O in patients with chronic tonsillitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2010; 4: 45–51 [In Russ.]].
- Pavic S., Antic M., Sparic R., Pavic A. Clinical course of coxsackievirus B (1–6) infection. *PONS – medicinski casopis*. 2020; 17(1): 3–7. <https://dx.doi.org/10.5937/pomc17-25015>.
- El-Mekki A., Deverajan L. V., Soufi S. et al. Specific and non-specific serological markers in the screening for congenital CMV infection. *Epidemiol Infect*. 1988; 101(3): 495–501. <https://dx.doi.org/10.1017/s0950268800029381>.
- Zengin O., Yildiz H., Demir Z.H. et al. Rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide [anti-CCP] antibodies with hepatitis B and hepatitis C infection: Review. *Adv Clin Exp Med*. 2017; 26(6): 987–90. <https://dx.doi.org/10.17219/acem/63095>.
- Lormeau C., Falgarone G., Roulot D., Boissier M.-C. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine*. 2006; 73(6): 633–38. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.05.005>.
- Du Toit R., Whitelaw D., Taljaard J.J. et al. Lack of specificity of anticyclic citrullinated peptide antibodies in advanced human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol*. 2011; 38(6): 1055–60. <https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.100713>.
- Ziola B., Salmi A., Panelius M., Halonen P. Measles virus-specific IgM antibodies and IgM-class rheumatoid factor in serum and cerebrospinal fluid of subacute sclerosing panencephalitis patients. *Clin Immunol Immunopathol*. 1979; 13(4): 462–74. [https://dx.doi.org/10.1016/0090-1229\(79\)90089-8](https://dx.doi.org/10.1016/0090-1229(79)90089-8).
- Kerr J.R., Cunniffe V.S., Kelleher P. et al. Circulating cytokines and chemokines in acute symptomatic parvovirus B19 infection: Negative association between levels of pro-inflammatory cytokines and development of B19-associated arthritis. *J Med Virol*. 2004; 74(1): 147–55. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.20158>.
- Harboe M. Rheumatoid factors in leprosy and parasitic diseases. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1988; 75: 309–13. <https://dx.doi.org/10.3109/03009748809096783>.
- Houba V., Allison A.C. M-antiglobulins [rheumatoid-factor-like globulins] and other gammaglobulins in relation to tropical parasitic infections. *Lancet*. 1966; 1(7442): 848–52. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)90186-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(66)90186-3).
- Utiyama S.R.R., Zenatti K.B., Nobrega H.A.J. et al. Rheumatic disease autoantibodies in autoimmune liver diseases. *Immunol Invest*. 2016; 45(6): 566–73. <https://dx.doi.org/10.1080/08820139.2016.1186173>.
- Palazzi C., Buskila D., D'Angelo S. et al. Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: Pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2012; 11(9): 659–63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.011>.



28. Энн Коил К. Вирусные артриты. В книге: Акутота В., Арройо Р.А., Баттафарано Д.Ф. с соавт. Секреты ревматологии. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 335–341. [Ann Coyle K. Viral arthritis. In book: Acutota V., Arroyo R.A., Battafarano D.F. et al. Rheumatology secrets. Ed. by Lesnyak O.M. Moscow: GEOTAR-Media. 2018; pp. 335–341 (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-4508-2.
29. Cunha B.M., Mota L.M.H., Pileggi G.S. et al. HIV/AIDS and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(5): 396–400. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.001>.
30. ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Последние эпидемиологические данные по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (по состоянию на 30.06.2021 г.). 2021. Доступ: <http://www.hivrussia.info> (дата обращения – 01.07.2021). [Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS. Latest epidemiological data on HIV infection in the Russian Federation (as of June 30, 2021). 2021. URL: <http://www.hivrussia.info> (date of access – 01.07.2021) (In Russ.)].
31. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е. Заболеваемость сифилисом в Российской Федерации за период 2006–2016 гг. Вестник дерматологии и венерологии. 2017; 5: 16–25. [Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melekhina L.E. Incidence of syphilis in the Russian Federation over the period 2006–2016. *Vestnik dermatologii i venerologii = Herald of Dermatology and Venereology.* 2017; 5: 16–25 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-5-16-25>.
32. Watanabe K., Ohkubo Y., Funahashi Y. et al. An investigation on rheumatoid factor of different immunoglobulin classes in hepatitis B virus carriers. *Clin Rheumatol.* 1991; 10(1): 31–7. <https://dx.doi.org/10.1007/BF02208030>.
33. Всемирная организация здравоохранения. Лепра. 2021. Доступ: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/leprosy> (дата обращения – 11.02.2022). [World Health Organization. Leprosy. 2021. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/leprosy> (date of access – 11.02.2022) (In Russ.)].
34. National Hansen's Disease (Leprosy) Program Caring and Curing since 1894. Hansen's disease (leprosy) facts. 2021. URL: <https://www.hrsa.gov/hansens-disease/index.html> (date of access – 11.02.2022).
35. Дуйко В.В. К международному дню больного лепрой. 2021. Доступ: <https://www.inlep.ru/post/k-международному-дню-больного-лепрой> (дата обращения – 11.02.2022). [Duiiko V.V. International Leprosy Day. URL: <https://www.inlep.ru/post/k-международному-дню-больного-лепрой> (date of access – 11.02.2022) (In Russ.)].
36. Salvi S., Chopra A. Leprosy in a rheumatology setting: A challenging mimic to expose. *Clin Rheumatol.* 2013; 32(10): 1557–63. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-013-2276-5>.
37. Головизнин М.В., Булдакова Ю.Р., Тимофеев В.Т., Лахонина Н.С. Лепра и ревматоидный артрит с узелками. «Две стороны медали» системного гранулематозного воспаления. РМЖ. Медицинское обозрение. 2017; 1: 16–21. [Goloviznin M.V., Buldakova Yu.R., Timofeev V.T., Lahonina N.S. Leprosy and rheumatoid arthritis with nodules. «Two sides of the coin» of systemic granulomatous inflammation. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review.* 2017; 1: 16–21 (In Russ.)].
38. Охалкина, В.Ю., Пяткова Н.В., Павлов Д.Л., Суслопаров А.А. Эпидемическая опасность бруцеллеза в современных условиях. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016; 3: 15–22. [Okhalkina V.Yu., Pyatkova N.V., Pavlov D.L., Susloparov A.A. Epidemic risk of brucellosis in modern conditions. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccination.* 2016; 3: 15–22 (In Russ.)].
39. Dean A.S., Crump L., Greter H. et al. Clinical manifestations of human brucellosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(12): e1929. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0001929>.
40. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. Туберкулез и болезни легких. 2018; 8: 15–24. [Nechaeva O.B. TB situation in Russia. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases.* 2018; 8: 15–24 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24>.
41. Elkayam O., Segal R., Lidgi M., Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active lung tuberculosis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(8): 1110–12. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.045229>.
42. Lima I., Oliveira R.C., Atta A. et al. Antibodies to citrullinated peptides in tuberculosis. *Clin Rheumatol.* 2013; 32(5): 685–87. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-013-2173-y>.
43. Токмалаев А.К., Баранова А.М., Малеев В.В. Эпидемиологические и клинические аспекты диагностики, лечения и профилактики завозных случаев малярии в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020; 11: 77–81. [Tokmalaev A.K., Baranova A.M., Maleev V.V. Epidemiological and clinical aspects of diagnosis, treatment and prophylaxis of imported malaria cases in Russian Federation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2020; 11: 77–81 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000812>.
44. Yaffe I. Scanty congenital plasmodium parasites as a possible cause for several autoimmune diseases. *Med Hypotheses.* 2001; 56(3): 335–38. <https://dx.doi.org/10.1054/mehy.2000.1151>.
45. Green T.J., Packer B.J. A role for rheumatoid factor enhancement of Plasmodium falciparum schizont inhibition in vitro. *Infect Immun.* 1984; 46(3): 668–72. <https://dx.doi.org/10.1128/iai.46.3.668-672.1984>.
46. Alvarez-Hernandez D.-A., Franyuti-Kelly G.-A., Diaz-Lopez-Silva R. et al. Chagas disease: Current perspectives on a forgotten disease. *Revista Médica del Hospital General de Mexico.* 2018; 81(3): 154–64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.09.010>.
47. Nguyen T., Waseem M. Chagas Disease. 2021. StatPearls Publishing. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083573> (date of access – 11.02.2022).
48. Gradoni L., Lopez-Velez R., Mokni M. Руководство по ведению случаев и эпиднадзору за лейшманиозами в европейском регионе ВОЗ. 2018. Доступ: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/372820/leishmaniasis-rus.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/372820/leishmaniasis-rus.pdf) (дата обращения – 11.02.2022). [Gradoni L., Lopez-Velez R., Mokni M. Guidelines for case management and surveillance of leishmaniasis in the WHO European Region. 2018. URL: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/372820/leishmaniasis-rus.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/372820/leishmaniasis-rus.pdf) (date of access – 11.02.2022) (In Russ.)].
49. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Письмо «О ситуации по лейшманиозам в Российской Федерации». 2015. Доступ: <https://docs.cntd.ru/document/420268897> (дата обращения – 11.02.2022). [Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. Letter «On the situation of leishmaniasis in the Russian Federation». 2015. URL: <https://docs.cntd.ru/document/420268897> (date of access – 11.02.2022) (In Russ.)].
50. World Health Organization. Onchocerciasis. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis> (date of access – 11.02.2022).



51. Токмаляев А.К. Гельминтозы человека. *PMЖ*. 2001; 16: 690. [Tokmalyaev A.K. Human helminthiasis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2001; 16: 690 (date of access – 11.02.2022).
52. James S.L., Abate D., Abate K.H. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392(10159): 1789–858. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
53. Salemi S., D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol*. 2010; 29(3): 247–69. <https://dx.doi.org/10.3109/08830181003746304>.
54. Welch M.J., Fong S., Vaughan J., Carson D. Increased frequency of rheumatoid factor precursor B lymphocytes after immunization of normal adults with tetanus toxoid. *Clin Exp Immunol*. 1983; 51(2): 299–304.
55. Tarkowski A., Czerkinsky C., Nilsson L.A. Simultaneous induction of rheumatoid factor- and antigen-specific antibody-secreting cells during the secondary immune response in man. *Clin Exp Immunol*. 1985; 61(2): 379–87.
56. Procaccia S., Borroni G., Lanzanova D. et al. IgG rheumatoid factors behaviour in young normal subjects following vaccination. *Boll Ist Sieroter Milan*. 1983; 62(5): 451–61.
57. Матвейчев А.В., Мохонова Е.В., Никитина З.И. с соавт. Опыт оценки аутоиммунного гомеостаза при вакцинации – вакцина «Пневмо 23». *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2013; 4: 76–87. [Matveichev A.V., Mokhonova E.V., Nikitina Z.I. et al. Autoimmune homeostasis in vaccination – «Pneumo 23» vaccine. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina = Herald of Saint Petersburg University. The Medicine*. 2013; 4: 76–87 (In Russ.).]
58. Матвейчев А.В., Талаева М.В., Талаев В.Ю. с соавт. Оценка аутоиммунного гомеостаза у лиц, вакцинированных против бактериальных и вирусных респираторных инфекций. *Иммунология*. 2016; 5: 256–261. [Matveichev A.V., Talayeva M.V., Talaev V.Yu. et al. Autoimmune homeostasis evaluation in humans vaccinated against bacterial and viral respiratory infections. *Immunologiya = Immunology*. 2016; 5: 256–261 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2016-37-5-256-261>.
59. Gualtierotti R., Ciavarella T., Meroni P.L. Rheumatoid factors. In book: *Autoantibodies*. 3rd edition. Ed. by Shoenfeld Y., Meroni P.L., Gershwin V.E. Amsterdam: Elsevier B.V. 2014; 751–60. ISBN: 978-0-444-56378-1. <https://dx.doi.org/10.1016/C2010-0-68545-2>.
60. Раденска-Лоповок С.Г., Волкова П. Аутоиммунный/воспалительный синдром, ассоциированный с адьювантами. *Архив патологии*. 2018; 5: 56–62. [Radenska-Lopovok S.G., Volkova P. Autoimmune inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*. 2018; 5: 56–62 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.17116/patol20188005156>.
61. Colaris M.J.L., de Boer M., van der Hulst R.R., Cohen Tervaert J.W. Two hundreds cases of ASIA syndrome following silicone implants: a comparative study of 30 years and a review of current literature. *Immunol Res*. 2017; 65(1): 120–28. <https://dx.doi.org/10.1007/s12026-016-8821-y>.
62. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 5: 66–73. [Vizel A.A., VIZEL I.Yu., Amirov N.B. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017; 5: 66–73 (In Russ.).] [https://dx.doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(5\).66-73](https://dx.doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73).
63. Oreskes I., Siltzbach L.E. Changes in rheumatoid factor activity during the course of sarcoidosis. *Am J Med*. 1968; 44(1): 60–67. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(68\)90237-4](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(68)90237-4).
64. Kobak S., Yilmaz H., Sever F. et al. The prevalence of antinuclear antibodies in patients with sarcoidosis. *Autoimmune Dis*. 2014; 2014: 351852. <https://dx.doi.org/10.1155/2014/351852>.
65. Российское респираторное общество. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. 2016. Доступ: <https://spulmo.ru/download/IPFrec.pdf> [data обращения – 11.02.2022]. [Russian Respiratory Society. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal clinical guidelines. 2016. URL: <https://spulmo.ru/download/IPFrec.pdf> (date of access – 11.02.2022) (In Russ.).]
66. Kamiya H., Panlaqui O.M. Systematic review and meta-analysis of clinical significance of autoantibodies for idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open*. 2019; 9(5): e027849. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027849>.
67. Kang B.H., Park J.K., Roh J.H. et al. Clinical significance of serum autoantibodies in idiopathic interstitial pneumonia. *J Korean Med Sci*. 2013; 28(5): 731–37. <https://dx.doi.org/10.3346/jkms.2013.28.5.731>.
68. Пенкина Т.В., Шикина Е.А., Дичева Д.Т. с соавт. Первичный билиарный холангит – новая нозологическая единица в классификации болезней печени [обзор литературы и собственное клиническое наблюдение]. *Медицинский совет*. 2019; 3: 76–82. [Penkina T. V., Shikina E.A., Dicheva D.T. et al. Primary biliary cholangitis – a new nosological unit in the classification of liver diseases (literature review and own clinical observation). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019; 3: 76–82 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-76-82>.
69. Culp K.S., Fleming C.R., Duffy J. et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc*. 1982; 57(6): 365–70.
70. Bartfeld H. Distribution of rheumatoid factor activity in nonrheumatoid states. *Ann N Y Acad Sci*. 1969; 168(1): 30–40. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1969.tb43092.x>.
71. Gupta N.P., Malaviya A.N., Singh S.M. Rheumatoid factor: Correlation with recurrence in transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 1979; 121(4): 417–18. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)56803-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)56803-2).
72. Schattner A., Shani A., Talpaz M., Bentwich Z. Rheumatoid factors in the sera of patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer*. 1983; 52(11): 2156–61. [https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19831201\)52:11<2156::aid-cnrc2820521130>3.0.co;2-2](https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19831201)52:11<2156::aid-cnrc2820521130>3.0.co;2-2).
73. Ugolini A., Zizzari I.G., Ceccarelli F. et al. IgM-rheumatoid factor confers primary resistance to anti-PD-1 immunotherapies in NSCLC patients by reducing CD137+T-cells. *EBioMedicine*. 2020; 62: 103098. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103098>.
74. Sherlock S., Scheuer P.J. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*. 1973; 289(13): 674–78. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM197309272891306>.
75. Shmerling R.H., Delbanco T.L. The rheumatoid factor: An analysis of clinical utility. *Am J Med*. 1991; 91(5): 528–34. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90190-9](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(91)90190-9).
76. Mimura Y., Ihn H., Jinnin M. et al. Rheumatoid factor isotypes in localized scleroderma. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30(4): 405–8. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2005.01776.x>.
77. Boyd J.E., Robertson M.D., Davis J.M.G. Autoantibodies in coalminers: Their relationship to the development of progressive massive fibrosis. *Am J Ind Med*. 1982; 3(2): 201–8. <https://dx.doi.org/10.1002/ajim.4700030211>.
78. Doll N.J., Stankus R.P., Hughes J. et al. Immune complexes and autoantibodies in silicosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1981; 68(4): 281–85. [https://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(81\)90152-4](https://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(81)90152-4).



79. Lange A. An epidemiological survey of immunological abnormalities in asbestos workers. II. Serum immunoglobulin levels. *Environ Res.* 1980; 22(1): 176–83. [https://dx.doi.org/10.1016/0013-9351\(80\)90129-2](https://dx.doi.org/10.1016/0013-9351(80)90129-2).
80. Morris D.L., Greenberg S.D., Lawrence E.C. Immune responses in asbestos-exposed individuals. *Chest.* 1985; 87(3): 278–80. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.87.3.278>.
81. Warwick M.T., Haslam P., Weeks J. Antibodies in some chronic fibrosing lung diseases: II. Immunofluorescent studies. *Clin Allergy.* 1971; 1(2): 209–19. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.1971.tb03020.x>.
82. Leung C.C., Yu I.T.S., Chen W. Silicosis. *Lancet.* 2012; 379(9830): 2008–18. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60235-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60235-9).
83. Barber C.M., Fishwick D., Carder M., Van Tongeren M. Epidemiology of silicosis: Reports from the SWORD scheme in the UK from 1996 to 2017. *Occup Environ Med.* 2019; 76(1): 17–21. <https://dx.doi.org/10.1136/oemed-2018-105337>.
84. Zaghi G., Koga F., Nisihara R.M. et al. Autoantibodies in silicosis patients and in silica-exposed individuals. *Rheumatol Int.* 2010; 30(8): 1071–75. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-009-1116-z>.
85. Accurate results in the clinical laboratory: A guide to error detection and correction. 2nd Edition. Ed. by Dasgupta A., Sepulveda J. Amsterdam: Elsevier B.V. 2019; pp. 75–81. ISBN: 978-0-128-13777-2.
86. Lavoie S., Caswell D., Gill M.J. et al. Heterophilic interference in specimens yielding false-reactive results on the Abbott 4th generation ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay. *J Clin Virol.* 2018; 104: 23–28. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.014>.
87. Li Y., Yang F., Ji X. et al. False human immunodeficiency virus test results associated with rheumatoid factors in rheumatoid arthritis. *Chin Med Sci J.* 2014; 29(2): 103–6. [https://dx.doi.org/10.1016/s1001-9294\(14\)60036-5](https://dx.doi.org/10.1016/s1001-9294(14)60036-5).
88. Kharlamova N., Dunn N., Bedri S.K. et al. False positive results in SARS-CoV-2 serological tests for samples from patients with chronic inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2021; 12: 666114. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.666114>.
89. Wang H., Bi X., Xu L., Li Y. Negative interference by rheumatoid factor in alpha-fetoprotein chemiluminescent microparticle immunoassay. *Ann Clin Biochem.* 2017; 54(1): 55–59. <https://dx.doi.org/10.1177/0004563216636646>.
90. Мoшкин А.В. Обнаружение интерференции как составляющая валидации результата лабораторного исследования. *Лабораторная служба.* 2018; 4: 3–4. [Moshkin AV. Detection of interference as part of the validation of a laboratory test result. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service.* 2018; 4: 3–4 [In Russ.]] <https://dx.doi.org/10.17116/labs201870413>.
91. Olsson P., Theander E., Bergstrom U. et al. Multiplex cytokine analyses in patients with rheumatoid arthritis require use of agents blocking heterophilic antibody activity. *Scand J Rheumatol.* 2017; 46(1): 1–10. <https://dx.doi.org/10.3109/03009742.2016.1161070>.

Поступила/Received: 19.12.2021

Принята в печать/Accepted: 04.03.2022



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Вера Валерьевна Лялина**, к.м.н. доцент кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: vera\_lyalina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

**Элина Альбертовна Скрипниченко**, аспирант кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: elkaskripid@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>

**Ростислав Владимирович Биняковский**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: binyakovskiy@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-0754>

**Светлана Васильевна Борисовская**, к.м.н. доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: svaboridinbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>

**Виктория Сергеевна Долгополова**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: dolgopolovavika@rambler.ru

**Тамара Темуриевна Демурия**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: tamunademuria078@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0581-1043>

**Диана Ваграмовна Бабаян**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: dbabayan38@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4158-0956>

**Анна Андреевна Бочарова**, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: bocharova.aan@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1445-050X>

**Юлия Валентиновна Полякова**, врач-терапевт приемного отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26. E-mail: kirichenkoyulya@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0184-9378>

**Вадим Александрович Гульшин**, врач-терапевт приемного отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 115516, г. Москва, ул. Бакинская, д. 26. E-mail: vadimgulshin@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-5804>



**Анна Владимировна Модестова**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: a.modestowa@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7980-5500>

**Игорь Геннадиевич Никитин**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Лечебно-реабилитационный центр"» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Vera V. Lyalina**, PhD, associate professor of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: vera\_lyalina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

**Elina A. Skripnichenko**, postgraduate student of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: elkaskrip@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>

**Rostislav V. Binyakovsky**, clinical resident of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: binyakovskiy@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-0754>

**Svetlana V. Borisovskaya**, PhD., associate professor of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: svabor@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>

**Victoria S. Dolgopolova**, clinical resident of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: dolgopolovavika@rambler.ru

**Tamara T. Demuriya**, clinical resident of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: tamunademuria078@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0581-1043>

**Diana V. Babayan**, clinical resident of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: dbabayan38@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4158-0956>

**Anna A. Bocharova**, clinical resident of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: bocharova.aan@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1445-050X>

**Yulia V. Polyakova**, therapist of the admission Department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital of the Healthcare Department of Moscow. Address: 115516, Moscow, 26 Bakuskaya Str. E-mail: kirichenkoyly@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0184-9378>

**Vadim A. Gulshin**, therapist of the admission Department of V.M. Buyanov City Clinical Hospital of the Healthcare Department of Moscow. Address: 115516, Moscow, 26 Bakuskaya Str. E-mail: vadimgulshin@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-5804>

**Anna V. Modestova**, PhD, associate professor of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: a.modestowa@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7980-5500>

**Igor G. Nikitin**, MD, professor, head of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Director of the National Medical Research Center «Treatment and rehabilitation center» of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>



©О.Н. Егорова, Г.М. Тарасова, А.М. Ли́ла, 2022

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАННИКУЛИТОВ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТРУДНОСТИ

О.Н. ЕГОРОВА, Г.М. ТАРАСОВА, А.М. ЛИ́ЛА

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



**Аннотация.** В статье обсуждаются клинические и диагностические трудности верификации вариантов панникулитов (Пн). Успех в диагностике заболевания зависит от тщательно собранного анамнеза с указанием сведений о предшествующих заболеваниях, принимаемых лекарственных препаратах, фоновой патологии, а также адекватной оценки клинической симптоматики, лабораторных показателей и выявления типичных морфологических изменений. Представлены три клинические наблюдения Пн с основными признаками течения заболевания.

**Ключевые слова:** панникулиты, узловатая эритема, синдром Лефгрена, липодерматосклероз, диагностика.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.** Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». № Государственного задания ИКБРС 0397-2020-0006.

**Для цитирования:** О.Н. Егорова, Г.М. Тарасова, А.М. Ли́ла. Клинические проявления панникулитов: диагностические трудности.

Терапия. 2022; 2: 57–64.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.57-64>

## CLINICAL MANIFESTATIONS OF PANNICULITIS: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS

EGOROVA O.N., TARASOVA G.M., LILA A.M.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

**Abstract.** Article discusses the clinical and diagnostic difficulties of verification of variants of panniculitis. Successful diagnostics of the disease depends on a carefully collected anamnesis containing information about previous diseases, taken medicaments, underlying pathology, as well as an adequate assessment of clinical symptoms, laboratory parameters and identification of typical morphological changes. Three clinical observations of panniculites with main characteristic features of the course of the disease are presented.

**Key words:** panniculitis, erythema nodosum, Lofgren's syndrome, lipodermatosclerosis, diagnostics of panniculitis.

**The authors declare no conflict of interests.** The study was carried out as part of the research work of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. State assignment No. IKBRS 0397-2020-0006.

**For citation:** Egorova O.N., Tarasova G.M., Lila A.M. Clinical manifestations of panniculitis: difficulties of diagnostics.

Therapy. 2022; 2: 57–64.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.57-64>



## ВВЕДЕНИЕ

Панникулиты (Пн) представляют гетерогенную группу воспалительных заболеваний, которые характеризуются поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК), опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

Единая концепция этиологии и патогенеза Пн в настоящее время отсутствует. Определенная роль отводится инфекционным факторам (вирусам, бактериям), травмам, приему лекарственных препаратов, иммуноопосредованным/аутоиммунным и аутовоспалительным заболеваниям [1–4].

Следует отметить, что классификация Пн до сих пор остается предметом обсуждений. Ряд авторов предложил группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках выделяют преимущественно септальный (СПн) и лобулярный (ЛПн) виды заболевания. Оба вида Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине болезни (табл. 1) [4–7].

Клиническая характеристика Пн отличается вариабельной интенсивностью болезненности уплотнений, которые имеют различную окраску (от телесной до багово-синюшной), локализуются преимущественно на нижних конечностях, реже на верхних конечностях, туловище и лице. Для СПн типичен симптом «цветения синяка», уплотнения регрессируют без образования язв и рубцов. При ЛПн узлы чаще множественные, иногда они сливаются с формированием неровных конгломератов, которые разрешаются в течение нескольких недель, оставляя «блюдецобразные» западения кожи вследствие атрофии ПЖК. Иногда узел вскрывается с выделением маслянисто-пенистой массы и формированием плохо заживающих изъязвлений и атрофичных рубцов. Часто развитию Пн предшествуют лихорадка (до 41 °С), общая слабость, тошнота, рвота, снижение аппетита, полиартралгии, по поводу которых пациент обращается

к разным специалистам (к терапевту, ревматологу, дерматологу, хирургу, онкологу и др.) [1, 2, 4, 6–8].

Успех диагностики Пн зависит от тщательно собранного анамнеза с указанием сведений о предшествующих заболеваниях, принимаемых лекарственных средствах, фоновой патологии, а также от адекватной оценки клинической симптоматики, лабораторных показателей и выявления типичных морфологических изменений.

Изменения лабораторных показателей при Пн носят неспецифический характер, отражая наличие и выраженность воспалительного процесса. Поэтому они (за исключением  $\alpha_1$ -антитрипсина, амилазы/липазы, мочевой кислоты, креатининфосфокиназы и антинуклеарного фактора с антителами к двуспиральной ДНК) позволяют судить только об активности болезни, а не о нозологической принадлежности. Большую роль в верификации Пн играет гистоморфологическая картина, которая является «золотым стандартом» диагностики заболевания, особенно лобулярной его формы [5, 9, 10].

Возможно атипичное течение болезни со слабо выраженной кожной симптоматикой и отсутствием характерных морфологических признаков. В подобных случаях определенный диагноз устанавливают через несколько месяцев и даже лет после дебюта Пн.

Дифференциальная диагностика узловатых поражений подкожной клетчатки, особенно на нижних конечностях, нередко сопряжена с серьезными трудностями. В связи с этим правильная оценка клинических и лабораторных проявлений у таких больных, поиск диагностических маркеров приобретают огромное значение для верификации варианта Пн и адекватной тактики терапии. Приводим клинические наблюдения трех вариантов Пн у пациентов разного возраста и пола.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

*Пациентка М., 31 год, 13.10.2021* обратилась в Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой с жалобами на появление болезнен-

Таблица 1. Гистоморфологическая классификация панникулитов [4–7]

Вид Пн	Пн без васкулита	Пн с васкулитом
Септальный Пн	Узловатая эритема, склеродерма-Пн, липоидный некробиоз, зоинофильный фасциит, синдром зоинофилии–миалгии	Поверхностный мигрирующий тромбофлебит, узелковый полиартериит, кожный узелковый полиартериит
Лобулярный Пн	Идиопатический лобулярный Пн, цитофагический гистиоцитарный Пн, липодерматосклероз, физический Пн (холодовой, инъекционный, инфекционный, травматический и т.д.), неонатальный Пн, постстероидный Пн, Пн, связанный с системными заболеваниями (панкреатический, подагрический Пн, Пн при псориатическом артрите, Пн при системной склеродермии, подкожный саркоид, кальцификация, лейкопения и лимфома, инфекционный Пн, дефицит $\alpha_1$ -антитрипсина)	Узелковый васкулит, Пн, связанный с системными заболеваниями (люпус-Пн, Пн при дерматомиозите), индуративная эритема Базена, лепрозная узловатая эритема, феномен Люцио (диффузная лепроматозная лепра), нейтрофильный Пн, ассоциированный с ревматоидным артритом

Примечание: Пн – панникулиты.



**ных красных уплотнений голени, повышение температуры тела до 37,3 °С, боль в левом коленном суставе.**

**Данные анамнеза:** пациентка считает себя больной с сентября 2021 г., когда на фоне болей в горле, повышения температуры до 37,6 °С впервые отметила артралгии левого коленного сустава и узловое образование на передней поверхности правой голени. Диагностирована фолликулярная ангина и узловатая эритема, на фоне проводимой терапии азитромицином (250 мг/сут в течение 6 дней) признаки тонзиллита были купированы, однако после окончания курса лечения появились новые узлы на левой голени.

Данные осмотра: состояние относительно удовлетворительное. Нормостеническое телосложение, рост 167 см, вес 51 кг. Слизистые оболочки нормальной окраски. Единичные болезненные (50 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) эритематозные уплотнения на передней поверхности голени с диаметром 8 и 3 см, с площадью поражения 1,5 ладони (рис. 1). Мышечная система без патологии. Движения в суставах в полном объеме. Боль (30 мм по ВАШ) при пальпации левого коленного сустава. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок пальпируется в 5 м/р по срединно-ключичной линии. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 60/мин, артериальное давление (АД) 115/60 мм рт.ст. Язык чистый влажный. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Перкуторно печень и селезенка не увеличены. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Стул регу-

Рис. 1. Пациентка М., 31 год: на передней поверхности левой голени (стрелка) сливные узлы ярко-красного цвета диаметром 8 см\*



Примечание: снимок из фотоколлекции авторов.

лярный, диурез не изменен. Щитовидная железа при пальпации не увеличена.

**Клинический анализ крови:** гемоглобин — 117 г/л, лейкоциты —  $8,56 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 6%, лимфоциты — 19%, моноциты — 4%, тромбоциты —  $324 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 37 мм/ч (по Вестергрену).

**Биохимический анализ крови:** глюкоза — 4,84 ммоль/л, холестерин — 4,48 ммоль/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 15,8 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 22,6 Ед/л, креатинин — 70 мкмоль/л, ферритин — 86,5, общий белок — 70 г/л, антистрептолизин О (АСЛ-О) — 800 Ед/мл.

**Иммунологический анализ крови:** С-реактивный белок (СРБ) — 4,9 (норма 0–3,0) мг/л, ревматоидный фактор (РФ) <9,5 (норма 0–15) МЕ/мл, анти-дсДНК — 7,2 (0–20) Ед/мл, криоглобулины отрицательны, центральный компонент системы комплемента (С3с) — 1,14 (0,5–0,9) г/л, компонент системы комплемента (С4с) — 0,29 (0,1–0,4) г/л, ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) — 42 ACE unit, полимеразная цепная реакция (ПЦР) к SARS-CoV-2 — негативная.

**Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК):** данных в пользу наличия патологических изменений в паренхиме легких, средостении и увеличение внутригрудных лимфатических узлов не получено.

**Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) вен и артерий нижних конечностей:** без патологии.

**Диагноз:** узловатая эритема острого течения, хронический тонзиллит.

**Рекомендации пациенту:** внутрь — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), амоксициллин + клавулановая кислота 875 мг + 125 мг 2 раза/сут в течение 7 дней, дипиридамол 75 мг/сут, наружно диклофенак в форме геля 2% 3 раза/сут 14 дней.

**Через 5 дней терапии** уплотнения приобрели желтоватый или зеленоватый оттенок, что сделало их похожими на синяки (симптом «синяка»), боль по ВАШ уменьшилась до 35 мм. Регресс узловатой эритемы отмечен через 2 нед.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

**Пациент С., 41 год, предъявлял жалобы на множественные распространенные узлы нижних конечностей, субфебрильную температуру, артралгии голеностопных суставов, плотный отек голени.**

**Данные анамнеза:** в марте 2020 г. после переохлаждения пациент отметил кашель, повышенную потливость и озноб к вечеру, три красных болезненных уплотнения на правой голени. В течение недели воспалительный процесс на голени приобрел распространенный и множественный характер. Консультирован терапевтом, заподозрена узловатая эритема. При обследовании: гемоглобин — 133 г/л, лейкоциты —  $9,62 \times 10^9$ /л, тромбоциты —  $266 \times 10^9$ /л,



СОЭ – 42 мм/ч (В), РФ – 7,8 (норма 0–15) МЕ/мл, СРБ – 48,5 мг/л, АСЛ-О – 316,9 Ед/мл, ПЦР к SARS-CoV-2 – негативная, антитела SARS-CoV-2 к IgG – 59 Ед/мл и IgM – 0,2 Ед/мл. По данным гистологического исследования узла – фрагмент кожи с подкожной клетчаткой. Эпидермис без патологических изменений. Отмечается отек периваскулярных пространств и скудные лимфогистиоцитарные элементы в верхней трети дермы. На фоне проводимой терапии НПВП (целекоксиб 600 мг/сут) и ципрофлоксацином (500 мг/сут в течение 7 дней) уменьшилась интенсивность окраски узлов, но возникали новые элементы. В связи с прогрессированием заболевания и недостаточной эффективностью терапии пациент был направлен на консультацию в Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой с целью исключения аутоиммунного заболевания.

**Данные объективного осмотра:** состояние относительно удовлетворительное. Нормостеническое телосложение, рост 171 см, вес 83 кг. Слизистые оболочки нормальной окраски. На всех поверхностях нижних конечностей и предплечьях множественные (>35) болезненные (60 мм по ВАШ) багрово-синюшные узлы диаметром 3–6 см с площадью поражения 6 ладоней (рис. 2). Мышечная система без патологии. Сглаженность контуров и боль (50 мм по ВАШ) голеностопных суставов. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 125/70 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Стул, диурез в норме.

**Данные лабораторных обследований:** гемоглобин – 126 г/л, лейкоциты –  $8,2 \times 10^9$ /л, лейкоциты палочкоядерные – 5%, лейкоциты сегментоядерные – 62%, эозинофилы – 3%, лимфоциты – 25%, моноциты – 5%, тромбоциты –  $265 \times 10^9$ /л, СОЭ – 39 мм/ч (В), СРБ – 44,3 Мг/л, АСЛ-О – 100 Ед/мл, АПФ – 84 АСЕ unit, ПЦР к SARS-CoV-2 – негативная, другие показатели в пределах нормы.

**Результаты КТОГК:** увеличение внутригрудных лим-

фоузлов до 15 мм, формирующиеся фиброзно-интерстициальные изменения в задненижних отделах легких.

**Диагноз:** саркоидоз острый (синдром Лефгрена) с поражением легких и внутригрудных лимфатических узлов, голеностопных суставов, вторичная узловатая эритема. Пациент консультирован пульмонологом, диагноз подтвержден.

**Рекомендации пациенту:** внутрь гидроксихлорохин 600 мг/сут, НПВП (нимесулид 200 мг/сут), этилметилгидроксипиридина сукцинат 750 мг/сут, токоферол 800 мг/сут, наружно диклофенак в форме геля 2% 3 раза/сут 14 дней.

**Через 10 дней** комбинированная терапия способствовала уменьшению интенсивности боли как в суставах (30 мм по ВАШ), так и пораженных участках кожи с ПЖК (45 мм по ВАШ). **Через 6 мес лечения** отмечалась выраженная положительная динамика со стороны кожных покровов, суставов и данных КТ ОГК.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 3

**Пациентка А., 52 года,** консультирована в мае 2021 г. в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой с целью уточнения диагноза. **Жалобы при обращении – болезненное покраснение и плотный отек голеней, артралгии в коленных и левом голеностопном суставах.**

**Данные анамнеза:** пациентка около 7 лет страдает периодическим отеком голеней. С 2018 г. наблюдается у флеболога с диагнозом хроническая венозная недостаточность, проводит курсовое лечение венотониками. С 2019 г. эпизодически наблюдаются артралгии коленных суставов. В июле 2020 г. впервые отметила уплотнение красного цвета на медиальной поверхности левой голени, которое постепенно увеличивалось в размере. Консультирована терапевтом и дерматологом, исключены рожистое воспаление и узловатая эритема. При обследовании: гемоглобин – 120 г/л, лейкоциты –  $7,32 \times 10^9$ /л, СОЭ – 11 мм/ч, СРБ – отрицательный, КТ ОГК – без патологии. Принимала НПВП (диклофенак 150 мг/сут), антибиотика – без эффекта.

**Данные объективного осмотра:** общее состояние удовлетворительное, гиперстеническое телосложение. Видимые слизистые чистые. На коже в средней трети голеней на передней и медиальной поверхностях диффузное болезненное (30 мм по ВАШ) уплотнение красного цвета с площадью поражения 7 ладоней (рис. 3). Плотный отек голеней, больше слева. Выраженный венозный рисунок нижних конечностей. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) 16/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Стул, диурез в норме.

**Результаты лабораторного обследования:** гемоглобин – 138 г/л, лейкоциты –  $5,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты палочкоядерные – 2%, лейкоциты сегментоядер-

60

Рис. 2. Пациент С., 41 год: на всех поверхностях нижних конечностей (А) и предплечьях (Б) множественные (>35) болезненные (50 мм по визуальной аналоговой шкале) багрово-синюшные узлы (стрелки)\*



Примечание: снимок из фотоколлекции авторов.



Рис. 3. Пациентка А, 52 года: на коже в средней трети голени на передней и медиальной поверхностях диффузное болезненное (30 мм по визуальной аналоговой шкале) уплотнение красного цвета (черные стрелки), симптом «боккала» (белые стрелки)\*



Примечание: снимок из фотоколлекции авторов.

ные – 62%, эозинофилы – 2%, лимфоциты – 27%, моноциты – 7%, тромбоциты –  $206 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 15 мм/ч, СРБ – 1,3 (норма 0–5,0) мг/л, АСЛ-О – 100 Ед/мл, АПФ – 61 АСЕ unit, Д-димер – 253 нг/мл, другие результаты в рамках референтных значений.

**Данные цветового дуплексного сканирования сосудов вен нижних конечностей:** проходимость вен сохранена, визуализируется неравномерное утолщение и уплотнение стенок с постфлебитическими изменениями задних большеберцовых вен, больше слева, перфорантных и поверхностных вен голени.

**При проведении дыхательных и компрессионных проб:** признаки недостаточности клапанов.

**Данные патогистологического исследования уплотнения левой голени:** в области гиподермы – склероз пограничной зоны клетчатки и склероз артерий мелкого калибра.

Пациентка консультирована флебологом: на основании данных анамнеза, клинико-лабораторной картины диагностировано хроническое варикозное расширение вен нижних конечностей, класс IV. Постфлебитический синдром.

**Диагноз:** лобулярный панникулит хронического течения: липодерматосклероз. Хроническое варикозное расширение вен нижних конечностей, класс IV. Постфлебитический синдром.

**Рекомендации пациенту:** внутрь НПВП (эторикоксиб 90 мг/сут), гидроксихлорохин 400 мг/сут, венотоники (очищенная микронизированная флавоноидная фракция 1000 мг/сут), ацетилсалициловая кислота 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг – 1 таб./сут, этилметилгидроксипиридина сукцинат 750 мг/сут, местно (на уплотнения) диклофенак в форме геля 2% 3 раза/сут в течение 14 дней, гепарин натрия в форме геля 1000 МЕ/г 2 раза/сут в течение 3 нед, лечебная физкультура.

**Через 10 дней** терапии отмечено уменьшение боли (10 мм по ВАШ) и интенсивности окраски уплотне-

ния. **Через 3 мес** на фоне проводимого лечения установлен регресс кожных воспалительных элементов и плотности отека нижних конечностей.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В современной клинической практике диагностика Пн сопряжена со значительными трудностями в связи с многообразием этиологических факторов. Общность клинической и лабораторной симптоматики, отсутствие специфических для Пн тестов часто служат причиной как гипо-, так и гипердиагностики заболевания. Поражение жировой ткани нередко представляет собой одну из наиболее сложных диагностических задач, особенно в дебюте основного заболевания, как для интернистов, так и ревматологов. Безусловно, важное значение в верификации основного диагноза имеют объективные данные.

При анализе клинических, лабораторных и инструментальных показателей представленных наблюдений обращает на себя внимание локализация поражения кожи и ПЖК – голень; в сочетании с определенным симптомокомплексом (табл. 2) такая картина нередко имитирует узловатую эритему. В настоящее время узловатая эритема расценивается как неспецифический иммуновоспалительный синдром, развивающийся в результате различных причин (инфекции, саркоидоз, аутоиммунные заболевания, прием некоторых лекарственных препаратов, воспалительные заболевания кишечника, беременность, злокачественные новообразования и др.) [1, 4, 6, 11, 12]. Несмотря на то что узловатая эритема не является редким заболеванием и характеризуется достаточно выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции ее этиопатогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии. Первый клинический случай, рассмотренный нами, демонстрирует классическое течение узловатой эритемы, развившейся после перенесенной А-стрептококковой инфекции глотки с типичной локализацией процесса на переднелатеральных поверхностях голени и полным быстрым обратным развитием в результате комплексной антибактериальной и противовоспалительной терапии (см. табл. 2). Особое внимание при этом варианте Пн отводится локальному применению НПВП, особенно диклофенаку в форме геля 2%, который, благодаря своим оптимальным физико-химическим и структурным характеристикам, способен проникать и накапливаться в очагах воспаления [13].

Следует отметить, что, несмотря на достаточно типичную клиническую симптоматику узловатой эритемы в терапевтической практике, редко удается выявить ее этиологический фактор. Основная задача врача – определить заболевание на ранней стадии, что позволит приостановить или замедлить его развитие. Однако начальные проявления болезни нередко остаются незамеченными, и это затрудняет диагностику.



К числу таких проявлений относится острый саркоидоз, или синдром Лефгрена – гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется клинической тетрадой в виде артралгии, лихорадки, внутригрудной лимфаденопатии и узловатой эритемы. Поражение кожи может быть начальным симптомом или развиться позже, в ходе заболевания. Для синдрома Лефгрена типичны симметричные безболезненные или умеренно болезненные четко очерченные возвышающиеся участки уплотнения кожи багрово-синюшной окраски на туловище, нижних конечностях и лице [14]. Узлы регрессируют без атрофии, рубцевания и изъязвления. В первые дни развития узловатой эритемы может сопровождаться повышением температуры тела до 38–39 °С, ознобом, потерей аппетита, бессонницей, ускоренным СОЭ. В 90% случаев острого саркоидоза отмечается вовлечение в воспалительный процесс суставов (голеностопных, коленных, локтевых) в виде периартикулярных изменений, развития теносиновитов, дактилитов, поражения костей и миопатий [15–17]. Выраженная клиническая симптоматика синдрома Лефгрена ассоциируется с системной воспалительной активностью и зачастую с повышением АПФ. Поскольку эпителиоидные клетки саркоидных гранул синтезируют значительное количество АПФ, его уровень в сыворотке крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа зависит от общего объема гранулематозной ткани [18]. Тем не менее в многочисленных работах было показано, что в сравнении с растворимыми рецепторами к интерлейкину 2 (sIL2R) уровень АПФ выступает менее надежным критерием активности болезни. Это объясняется выраженным полиморфизмом гена, кодирующего АПФ, что существенно влияет на экспрессию фермента. Установлено также, что активность АПФ не может использоваться для прогноза течения заболевания в случае развития органной дисфункции [19].

При прогрессирующем течении саркоидоза в жидкости бронхоальвеолярного лаважа выявляются высокие уровни хемокинов (MIP-1, MCP-1, RANTES) и интерлейкина 8 (ИЛ-8), ответственных за рекрутирование эффекторных клеток воспаления в легочную ткань [20]. Другие исследователи определили повышенные уровни экспрессии ИЛ-2, ИЛ-12R, интерферона гамма и ИЛ-18R CD4+ -лимфоцитами в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [21, 22]. Однако наибольшей прогностической ценностью обладает уровень синтеза фактора некроза опухоли альфа альвеолярными макрофагами [21]. Таким образом, наличие типичных критериев синдрома Лефгрена у нашего пациента в дебюте заболевания вызвало значительные затруднения в верификации диагноза, что привело к неадекватной тактике терапии.

В третьем наблюдении была представлена пациентка с липодерматосклерозом (или склерозирующим Пн) – одним из вариантов лобулярного Пн, который характеризуется дегенеративно-дистрофическими изменениями ПЖК, возникающими у женщин среднего возраста на фоне хронической венозной недостаточности [23]. Заболевание проявляется уплотнениями на коже нижней трети голени(-ей), чаще в области медиальной поверхности, с последующей индурацией, гиперпигментацией и атрофией ПЖК (симптом «бокала»). В дальнейшем при отсутствии лечения возможно формирование на коже трофических язв [4, 7, 24]. Часто липодерматосклероз расценивают как узловатую эритему, что ведет к назначению неэффективного лечения и хронизации основного процесса.

Клинические наблюдения продемонстрировали очевидные дифференциальные различия (см. табл. 2), прежде всего в манифестный период болезни, что усложняло диагностику вариантов Пн.

Таблица 2. Клинические и лабораторные особенности вариантов панникулита

Клинические и лабораторные признаки	Вариант Пн		
	Узловатая эритема, ассоциированная с хроническим тонзиллитом	Узловатая эритема, ассоциированная с синдромом Лефгрена	Липодерматосклероз
	Септальный Пн	Септальный Пн	Лобулярный Пн
Локализация уплотнения	Голень	Нижняя конечность, реже предплечье	Голень
Поверхность	Передняя	Любая	Медиальная
Симптом «цветения синяка»	Да	Нет	Нет
Симптом «бокала»	Нет	Нет	Да
Поражения суставов	Артралгии	Пролиферация голеностопных суставов	Артралгии
Сопутствующие жалобы	Боль в горле	Субфебрильная температура, озноб, кашель	Отек голеней и/или стоп
Сопутствующая патология	Тонзиллит	Переохлаждение, ОРВИ-подобное заболевание	Хроническая венозная недостаточность
СОЭ >30 мм/ч	30–40	35–60	В пределах нормы
АСЛ-О >200 Ед/мл	Да	Нет	Нет
АПФ >70 ACE unit	Нет	Да	Нет

**Примечание:** Пн – панникулит; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АСЛ-О – антистрептолизин О; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.



Пациенты с Пн в 90% случаев предъявляют жалобы на болевой синдром мягких тканей и суставов, который может быть одним из основных клинических симптомов, ухудшающих качество жизни. В связи с этим первоочередная задача противоревматической терапии – максимально полное и быстрое купирование боли. НПВП занимают одно из центральных мест в фармакотерапии данной когорты больных. Однако высокая частота развития неблагоприятных реакций, отсутствие контроля за их пероральным приемом и настороженности пациентов в отношении возможных осложнений существенно ограничивают прием НПВП для лечения болевого синдрома.

В связи с этим перспективным представляется использование данной группы средств в виде мазей, кремов и гелей, что позволяет воздействовать непосредственно на очаг поражения при минимальном отрицательном влиянии на другие органы и ткани. Мягкая лекарственная форма, нанесенная на поверхность кожи, играет роль депо, из которого активное соединение в нижележащие структуры проникает постепенно, обеспечивая поддержание терапевтической концентрации в очаге поражения. Эффективность локальной терапии определяется способностью лекарственного средства преодолевать кожный барьер и суточной дозой препарата. При выборе средства локальной терапии врач обязательно должен учитывать, какое действующее вещество входит в состав препарата для наружного применения, и назначать средства, имеющие преимущества перед другими НПВП. Прохождение кожного барьера во многом зависит от основы противовоспалительной мази, крема или геля. Гелевая форма, безусловно, удобна для применения и более гигиенична. Считается, что средства локальной терапии в виде геля легче и быстрее проникают через кожу. В настоящее время «золотым стандартом» среди неселектив-

ных НПВП считается диклофенак натрия, с которым сравниваются все вводимые в клиническую практику селективные препараты [13, 25, 26]. Особенностью диклофенака является его равновесное влияние на обе изоформы циклооксигеназы, а также возможное воздействие на липооксигеназный путь: этим обусловлена его высокая анальгетическая и противовоспалительная активность [25–27]. После нанесения диклофенака в форме геля на кожу активное соединение накапливается в региональных мягких тканях, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости суставов [25–27]. При этом концентрация диклофенака в плазме крови примерно в 100 раз ниже, чем после приема этого лекарственного средства в форме таблеток [25, 26].

Таким образом, несмотря на обилие различных форм лекарственных препаратов для купирования болевого синдрома, средства локальной терапии не утратили своего значения. Они более безопасны для применения у лиц, имеющих потенциальный риск развития нежелательных явлений, и могут быть рекомендованы для использования в качестве симптоматической терапии у пациентов с различными заболеваниями, в том числе при Пн.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо подчеркнуть, что Пн представляют собой мультидисциплинарную проблему и могут встречаться в практике клиницистов разных специальностей – терапевтов, дерматологов, хирургов, гинекологов, инфекционистов и др. Многообразие форм и вариантов течения Пн требует проведения тщательного опроса и всестороннего клинико-лабораторного и инструментального обследования больных с целью верификации диагноза и своевременного назначения адекватной терапии.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Owen E.D., Logan R., May K., Kalavala M. Panniculitis with an unusual diagnosis. *Clin Exp Dermatol.* 2020; 45(2): 215–17. <https://dx.doi.org/10.1111/ced.13912>.
2. Morita T.C.A.B., Tres G.F.S., Garcia M.S.C. et al. Panniculitides of particular interest to the rheumatologist. *Adv Rheumatol.* 2019; 59(1): 35. <https://dx.doi.org/10.1186/s42358-019-0077-5>.
3. Nosewicz J., Hyde J., McGrath M. et al. Infectious panniculitis: An inpatient cohort. *Int J Dermatol.* 2021. <https://dx.doi.org/10.1111/ijd.16004>. Online ahead of print.
4. Wick M.R. Panniculitis: A summary. *Semin Diagn Pathol.* 2017; 34(3): 261–72. <https://dx.doi.org/10.1053/j.semmp.2016.12.004>.
5. Caputo V., Rongioletti F. Panniculitis in the setting of dermatology/rheumatologic diseases. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018; 153(2): 194–207. <https://dx.doi.org/10.23736/S0392-0488.17.05845-X>.
6. Requena L., Yus E.S. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(2): 163–83; quiz 184–86. <https://dx.doi.org/10.1067/mjd.2001.114736>.
7. Requena L., Yus E.S. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45 (3): 325–61; quiz 362–64. <https://dx.doi.org/10.1067/mjd.2001.114735>.
8. Егорова О.Н., Белов Б.С. Панникулиты в практике дерматовенеролога и интерниста. *Consilium Medicum.* 2020; 7: 78–83. [Egorova O.N., Belov B.S. Panniculitis in the practice of an internist and a dermatologist (a lecture). *Consilium Medicum.* 2020; 7: 78–83 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2020.7.200288>.
9. Velter C., Lipsker D. Cutaneous panniculitis. *Rev Med Interne.* 2016; 37(11): 743–50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.008>.
10. Раденска-Лоповок С.Г., Егорова О.Н., Белов Б.С. с соавт. Идиопатический лобулярный панникулит: клинико-морфологические корреляции. *Архив патологии.* 2019; 3: 37–44. [Radenska-Lopovok S.G., Egorova O.N., Belov B.S. et al. Idiopathic lobular panniculitis: clinical and morphological correlations [in Russian only]. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology.* 2019; 3: 37–44 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/patol20198103137>.



11. Leung A.K.C., Leong K.F., Lam J.M. Erythema nodosum. *World J Pediatr.* 2018; 14(6): 548–54. <https://dx.doi.org/10.1007/s12519-018-0191-1>.
12. Kuriyama Y., Shimizu A., Oka H. et al. Erythema nodosum-like eruption in coronavirus disease 2019: A case report and literature review of Asian countries. *J Dermatol.* 2021; 48(10): 1588–92. <https://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.16071>.
13. van Herwaarden N., van den Elsen G.A.H., de Jong I.C.A. et al. Topical NSAIDs: Ineffective or undervalued? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2021; 165: D5317.
14. Caplan A., Rosenbach M., Imadojemu S. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020; 41(5): 689–99. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1713130>.
15. Vieira M.C., Tosta P.G., Nicole F.M. et al. Chronic inflammatory arthropathy preceding acute systemic manifestations of sarcoidosis: a possible overlap of idiopathic juvenile arthritis and sarcoidosis. *Case Rep Rheumatol.* 2019; 2019: 6483245. <https://dx.doi.org/10.1155/2019/6483245>.
16. Клинические рекомендации (проект). Саркоидоз. ID: KP1. Российское респираторное общество, Общероссийское педиатрическое респираторное общество, Российское научное медицинское общество терапевтов. 2019. Доступ: [https://spulmo.ru/download/2020\\_klin\\_rek\\_sarkoidoz\\_final.pdf](https://spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf) [дата обращения – 11.02.2022]. [Clinical guidelines (a project). Sarcoidosis. ID: KP1. Russian Respiratory Society, All-Russian Pediatric Respiratory Society, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. 2019. URL: [https://spulmo.ru/download/2020\\_klin\\_rek\\_sarkoidoz\\_final.pdf](https://spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf) [date of access – 11.02.2022] [In Russ.]].
17. Егорова О.Н., Белов Б.С., Романова К.Г. Клиническая манифестация поражения суставов при синдроме Лефгрена. Современная ревматология. 2020; 2: 35–40. [Egorova O.N., Belov B.S., Romanova K.G. Clinical symptoms of joint damage in Lofgren's syndrome. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020; 2: 35–40 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-35-40>.
18. Gerke A., Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008; 29(3): 379–90, vii. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.014>.
19. Bargagli E., Mazzi A., Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clin Chest Med.* 2008; 29(3): 445–58, viii. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.004>.
20. Ziara D., Jastrzębski D., Adamek M. et al. Circulating concentration of markers of angiogenic activity in patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2015; 15: 113. <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-015-0110-3>.
21. Huang Y., Lu C.Z., Wang C.C. et al. Establishment and identification of a C57B/6 mouse sarcoidosis. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2013; 36(8): 587–91.
22. Prasse A., Georges C.G., Biller H. et al. Jr. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4+ and CD8+ T cells. *Clin Exp Immunol.* 2000; 122(2): 241–48. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01365.x>.
23. Musil D. What's new in the 2020 update of the CEAP classification system of chronic venous disease? *Vnitr Lek. Summer.* 2021; 67(3): 143–48.
24. Galsinh H., Singh K., Smith L. Lipodermatosclerosis: The common skin condition often treated as cellulitis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2019; 49(1): 41–42. <https://dx.doi.org/10.4997/JRCPE.2019.110>.
25. Alfaro R.A., Davis D.D. Diclofenac. 2021 Jun 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Jan. PMID: 32491802.
26. da Costa B.R., Pereira T.V., Saadat P. et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: Network meta-analysis. *BMJ.* 2021; 375: n2321. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2321>.
27. Wade A.G., Crawford G.M., Young D. et al. Comparison of diclofenac gel, ibuprofen gel, and ibuprofen gel with levomenthol for the topical treatment of pain associated with musculoskeletal injuries. *J Int Med Res.* 2019; 47(9): 4454–68. <https://dx.doi.org/10.1177/0300060519859146>.

Поступила/Received: 22.10.2021  
Принята в печать/Accepted: 01.02.2022



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Ольга Николаевна Егорова**, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 1115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: onegorova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

**Галина Михайловна Тарасова**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 1115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: verizubgm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

**Александр Михайлович Ли́ла**, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 1115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Olga N. Egorova**, MD, leading researcher of the Laboratory of thromboinflammation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 1115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: onegorova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

**Galina M. Tarasova**, PhD, senior researcher of the Laboratory of thromboinflammation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 1115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: verizubgm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

**Alexander M. Lila**, MD, professor, Director of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 1115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>



©А.М. Лила, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова, 2022

## СОВРЕМЕННЫЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА

А.М. ЛИЛА<sup>1,2</sup>, Л.И. АЛЕКСЕЕВА<sup>1,2</sup>, Е.А. ТАСКИНА<sup>1</sup>, Н.Г. КАШЕВАРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва



**Аннотация.** В статье представлена современная стратегия лечения остеоартрита (ОА), заключающаяся в реализации комплексного подхода и предполагающая пошаговую схему назначения лекарственных препаратов. Рациональное сочетание нефармакологических и медикаментозных средств позволяет во многих случаях не только уменьшить боль и улучшить функциональное состояние суставов, но и замедлить прогрессирование ОА, а также способствует повышению качества и безопасности оказания медицинской помощи пациентам. В статье рассматривается базисная терапия ОА, включающая симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA), которые используются при разных локализациях заболевания. Обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения парацетамола, НПВП, дулоксетина, трамадола, внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты и глюкокортикоидов.

**Ключевые слова:** остеоартрит, рекомендации, алгоритм лечения остеоартрита.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** А.М. Лила, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова. Современный алгоритм лечения остеоартрита.

Терапия. 2022; 2: 65–76.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.65-76>

## MODERN ALGORITHM FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

LILA A.M.<sup>1,2</sup>, ALEKSEEVA L.I.<sup>1,2</sup>, TASKINA E.A.<sup>1</sup>, KASHEVAROVA N.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

**Abstract.** Article contains information about a modern strategy for osteoarthritis (OA) treatment, which consists of an integrated approach implementation and suggests a step-by-step scheme for medicinal drugs prescribing. A rational combination of non-pharmacological and medicinal agents in many cases allows not only to reduce pain and improve the functional state of the joints, but also slow down the progression of OA, and also improves the quality and safety of medical care for patients. Article considers the basic therapy of OA, including symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA), which could be used in different localizations of the pathological process. The aspects of efficacy and safety of paracetamol, NSAIDs, duloxetine, tramadol use and intraarticular injections of hyaluronic acid and glucocorticoids are discussed.

**Key words:** osteoarthritis, guidelines, algorithm of osteoarthritis treatment.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Modern algorithm for the treatment of osteoarthritis.

Therapy. 2022; 2: 65–76.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.65-76>



## ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) в последние десятилетия является одной из ведущих проблем медицины как в нашей стране, так и за рубежом в силу своей высокой распространенности и социальной значимости, приводящей к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни населения. По статистическим данным Минздрава России, в 2017 г. численность пациентов с ОА составила более 4,3 млн человек при устойчивой тенденции ежегодного прироста новых случаев заболевания [1]. Однако эти данные существенно ниже, чем реальное количество больных, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования свидетельствуют, что ОА коленных и(или) тазобедренных суставов выявляется у 13% взрослого населения. Таким образом, истинная численность пациентов с ОА в нашей стране может достигать 14–16 млн человек [2]. Согласно оценке глобального исследования бремени болезней за 2019 г., ОА выявляется у 7% населения земного шара, что превышает 500 млн человек; при этом прогнозируется рост числа больных за счет увеличения продолжительности жизни и количества пациентов с избыточной массой тела [3].

ОА оказывает существенную финансовую нагрузку на общество в целом как за счет инвалидизации пациентов, так и повышенной смертности. Недавно опубликованный обзор метаанализов (2020) еще раз подтвердил, что при ОА, независимо от локализации поражения, значимо увеличивается коэффициент риска (КР) как общей летальности (КР 1,18=1,23), так и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми катастрофами (КР 1,21=1,53) [4]. К основным причинам, объясняющим развитие таких осложнений, относятся хронический болевой синдром, гиподинамия, высокая коморбидность, метаболические и психоэмоциональные нарушения, а также персистирование низкоинтенсивного воспаления, лежащего в основе патогенеза ОА [5].

За последние десятилетия представления об ОА претерпели значительную эволюцию — от дегенеративного процесса до «воспалительной» болезни, где центральная роль принадлежит низкоинтенсивному воспалению (low-grade inflammation). В 2015 г. Международное общество по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) представило новое определение этой болезни: «ОА — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая провоспалитель-

ные пути иммунной системы». На первых этапах изменения происходят на молекулярном уровне (нарушение метаболизма тканей сустава) с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т.д.) [6]. Новое понимание патогенеза способствовало тому, что в настоящее время инициировано большое количество исследований, изучающих перспективные молекулы и лекарственные препараты, которые потенциально способны модифицировать течение ОА, а возможно, и оказывать протективный эффект.

На современном этапе лечение ОА направлено не только на купирование/уменьшение болевого синдрома, но и на улучшение функционального состояния суставов, физической, профессиональной и социальной активности пациента, а также на замедление прогрессирования заболевания с помощью комплексного воздействия нефармакологических и фармакологических методов. К сожалению, рекомендованные методы ведения пациентов с ОА не всегда в полной мере используются в клинической практике. Это может быть обусловлено, с одной стороны, гетерогенностью заболевания (множество фенотипов), а с другой — наличием большого числа руководств по его лечению как в России, так и за рубежом, которые зачастую противоречат друг другу, не учитывая при этом ряд важных факторов [7].

Важно отметить, что ОА — это мультидисциплинарная проблема, и ведение пациентов с этим заболеванием осуществляют различные специалисты: терапевты, ревматологи, травматологи-ортопеды, врачи общей практики, реабилитологи и др. В нашей стране в сентябре 2021 г. были утверждены клинические рекомендации Минздрава России по диагностике и лечению остеоартрита коленных и тазобедренных суставов, в создании которых принимали участие специалисты трех ассоциаций: травматологи-ортопеды, ревматологи и реабилитологи. С 01.01.2023 лечебные учреждения обязаны обеспечить оказание медицинской помощи согласно данным рекомендациям, а также создать условия, гарантирующие соответствие оказываемой помощи критериям оценки качества (п. 2.1 ч. 1 ст. 79 Закона № 323-ФЗ, письмо Минздрава России от 20.05.2021 № 17-4/И/1-7530). Однако в этих рекомендациях больше внимания уделено различным хирургическим пособиям и значительно меньше — консервативным методам терапии, хотя и представлены основные группы лекарственных препаратов, которые применяются в настоящее время. Вместе с этим остаются вопросы о последовательности назначения таких препаратов, основным показаниям и противопоказаниям к их использованию и др. Также в представленных рекомендациях не сформулирована позиция насчет генерали-

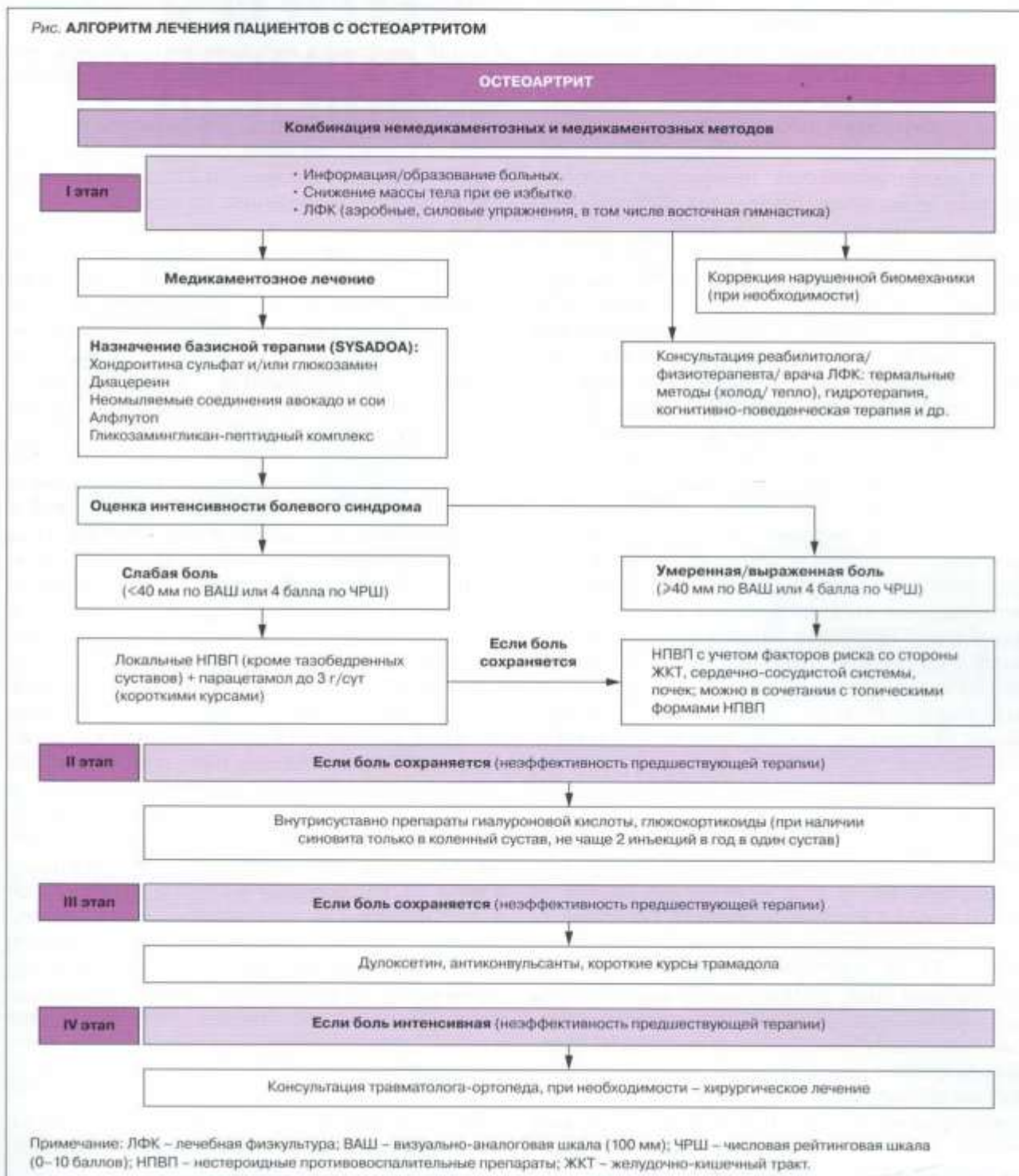


зованной формы ОА (вовлечение 3 и более групп суставов, в том числе мелких суставов кистей и стоп), с которой чаще всего встречаются врачи в реальной клинической практике.

В связи с этим мы разработали пошаговый алгоритм лечения пациентов с ОА, который состоит из четырех последовательных этапов и включает нефармакологические, фармакологические и хирургические методы, а также предполагает возможность совместного ведения одного пациента врачами различных специальностей. Важно

отметить, что он согласуется с рекомендациями Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита 2019 г. (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) по лечению ОА коленного сустава [8]. В то же время в этом алгоритме имеются незначительные отличия от указанных рекомендаций, которые позволяют использовать его при лечении пациентов с ОА любой локализации (рис.).

Рис. АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ





В данном алгоритме еще раз подчеркивается необходимость назначения комбинации фармакологических и нефармакологических методов лечения сразу же после установления диагноза ОА. Так, обязательным компонентом всех терапевтических программ является образование пациентов, которое должно проводиться с учетом индивидуальных особенностей больного и включать информацию о заболевании, рекомендации по изменению образа жизни, снижению массы тела и необходимости выполнения физических упражнений. Основной целью программ обучения служит повышение эффективности проводимой терапии путем активного вовлечения пациента в лечебный процесс. Такие программы должны быть организованы на постоянной основе с привлечением волонтерского движения. В частности, действующая в настоящее время Всероссийская социально-профилактическая программа «Здоровье суставов в надежных руках», разработанная при поддержке Научно-исследовательского института ревматологии (НИИР) им. В.А. Насоновой, Ассоциации ревматологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов и компании «Биотехнос» с участием волонтерских организаций, способствует не только образованию пациентов (а это положительно сказывается на симптомах заболевания, функции суставов и качестве жизни), но и повышению их комплаентности как в плане повышения физической активности, так и приема лекарственных препаратов.

Пациента с ОА надо убедить регулярно заниматься лечебной физкультурой (ЛФК), поскольку получены данные, что упражнения в воде, силовые тренировки для нижних конечностей, тренировка четырехглавой мышцы бедра, аэробные упражнения и другое приводят к снижению выраженности болей в суставах [9]. Действительно, ЛФК, включая восточные виды гимнастики, имеет серьезную доказательную базу и единогласно рекомендована различными сообществами по лечению ОА [10–13].

Снижение веса – довольно эффективный, но часто трудно достижимый в реальной жизни метод лечения ОА. Пациентам с избыточным весом (индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>) рекомендуется уменьшение массы тела не менее чем на 10% за год. В последних опубликованных систематических метаанализах было показано, что снижение веса, особенно в сочетании с ЛФК, приводит к уменьшению боли, улучшению функционального состояния суставов, позитивно влияет на структурные изменения в хряще и биохимические маркеры обмена хряща и кости. Недавние результаты крупномасштабного исследования убедительно продемонстрировали, что потеря веса на 1% снижает риски тотального эндопротезирования коленного сустава на 2% [14].

## I ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ

I этап лечения ОА – самый масштабный, предполагающий ведение пациентов врачами различных специальностей (в частности, врачом по физической и реабилитационной медицине, физиотерапевтом и др.), что дает возможность оптимизировать процессы диагностики и терапии. Так, с первых шагов при отсутствии противопоказаний рекомендовано проведение физиотерапевтического лечения. При этом выбор того или иного метода физиотерапии должен носить индивидуализированный характер с учетом показаний и противопоказаний (например, при наличии признаков воспаления в суставе предпочтительнее проведение криотерапии и т.д.).

При первичном обращении пациента в медицинское учреждение необходимо оценить, есть ли у него нарушения биомеханики сустава (варусная или вальгусная деформация, плоскостопие и др.), и при необходимости скорректировать их с помощью ортезов, супинаторов: это приводит к уменьшению боли, снижению функциональной недостаточности и скорости прогрессирования заболевания. Кроме того, для разгрузки суставов при продвинутых стадиях ОА рекомендуется хождение с тростью в руке, противоположной пораженной конечности, использование костылей или других вспомогательных приспособлений.

Основу медикаментозного лечения ОА составляет применение *симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA)*. Эта группа лекарственных средств довольно обширна: она включает хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина (ГА) сульфат/гидрохлорид и их комбинации, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои, различные инъекционные препараты комплексного состава – Алфлутоп, гликозамингликан-пептидный комплекс и др. В настоящее время имеется серьезная доказательная база, основанная на серии метаанализов и систематических обзоров, подтверждающая хороший терапевтический потенциал таких средств. SYSADOA обладают не только обезболивающим и противовоспалительным эффектами, но и способны замедлять прогрессирование заболевания. В опубликованном в июле 2021 г. большом систематическом обзоре и метаанализе (28 рандомизированных контролируемых исследований, n=11 890) еще раз было продемонстрировано, что ГА и ХС обладают структурно-модифицирующим действием: так, стандартизированная разница средних (SMD, standardised mean difference) для ГА была равна 0,16 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,04–0,28), а для ХС = 0,21 (95% ДИ: 0,1–0,32) [15].

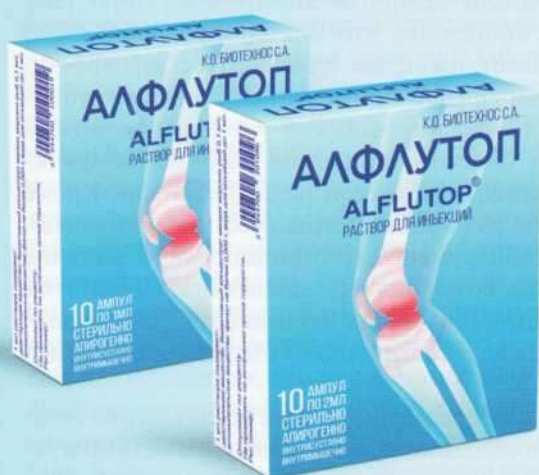
Важное преимущество SYSADOA заключается в возможности на фоне их приема снижения дозы или полной отмены нестероидных противовоспалительных препаратов.



**25** АЛФЛУТОП  
ЛЕТ  УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

# КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10<sup>1</sup>



**УМЕНЬШАЕТ** боль уже на второй неделе применения<sup>2</sup>

**ЗАМЕДЛЯЕТ** прогрессирование остеоартрита<sup>3</sup>

**ВОССТАНАВЛИВАЕТ** уровень защитных Рg в слизистой желудка, сниженный на фоне приема НПВП<sup>4</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата. 2. Левин О.С. и др. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004; №4. 3. Алексеева Л.И., Шарпова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутол у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014; №52(2): 174-177. DOI: 14412/1995-4484-2014-174-177. 4. Дроздов В.Н. и др. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом // РМЖ. 2019; 12: 74-78.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕКЛАМА РУ П N012210/01



БИОТЕННОС, 115432, Москва,  
пр-т Андропова, д. 18, корп. 6,  
тел. +7(495)150-24-71

[alflutop.ru](http://alflutop.ru)

[ЗдоровьеСуставов.рф](http://ЗдоровьеСуставов.рф)



палительных препаратов (НПВП), что приводит к уменьшению частоты неблагоприятных явлений (НЯ), связанных с использованием этого класса лекарственных средств. В начале терапии для повышения биодоступности и достижения более быстрого анальгетического эффекта препараты из группы SYSADOA могут назначаться парентерально в виде внутримышечных инъекций.

К таким лекарственным средствам относится хорошо зарекомендовавший себя среди медицинского сообщества и пациентов препарат Алфлутоп® (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы), который уже более 25 лет уверенно занимает одну из лидирующих позиций среди инъекционных форм SYSADOA в нашей стране. Показанием для его назначения является ОА различной локализации. В настоящее время существует убедительная доказательная база (результаты, полученные в серии клинических исследований) в отношении его эффективности и безопасности. Так, в 15 исследованиях (более 1200 пациентов), посвященных ОА коленных суставов, уже после первого курса лечения препарата отмечалось значимое уменьшение болевого синдрома (от 25 до 58,6%, в среднем 43,1%) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), оценивающему состояние больных ОА [16]. Важно, что большая часть работ была выполнена на высоком методическом уровне (плацебо-контролируемые исследования, наличие контрольных групп, длительное наблюдение, использование современных инструментальных методов, в частности магнитно-резонансной томографии, Т2-картирования и др.). В частности, симптоматический и противовоспалительный эффекты Алфлутопа® были подтверждены в двухлетнем многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (n=90), проведенном в НИИР им. В.А. Насоновой [17]. В нем было установлено статистически значимое улучшение как отдельных показателей индекса WOMAC (боли, скованности и функциональной недостаточности), так и суммарного показателя. Хороший клинический потенциал препарата был подтвержден и по критерию OMERACT-OARSI – лечение оказалось эффективным у 73% пациентов, получавших Алфлутоп®, и у 40% – плацебо (p=0,001). Кроме того, в группе основного лечения все пациенты снизили дозу или вовсе прекратили применение НПВП. Однако основной ценностью этой работы стало подтверждение структурно-модифицирующего действия препарата: на фоне терапии в 1,5 раза снижался риск прогрессирования ОА (сужение суставной щели или появление/увеличение в размерах остеофитов) коленных суставов (относительный риск (ОР) = 1,5; 95% ДИ: 1,17–1,99; p < 0,003) [18].

В ряде работ отечественных авторов также были получены результаты, свидетельствующие о том, что препарат Алфлутоп® способствует замедле-

нию прогрессирования заболевания; наряду с прочим это доказано при помощи магнитно-резонансной томографии с использованием методики цветового Т2-картирования и измерения времени Т2-релаксации [19].

Во всех представленных работах отмечен хороший профиль безопасности у препарата, нежелательные явления развивались в единичных случаях (в основном местные постинъекционные реакции). Хорошая переносимость и безопасность Алфлутопа® позволяют применять его в том числе у пациентов с высокой коморбидностью. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового проспективного исследования (n=130) по оценке эффективности и безопасности Алфлутопа® в альтернирующем режиме (по 2 мл внутримышечно через день № 10) по сравнению со стандартным его введением (по 1 мл внутримышечно ежедневно № 20) у пациентов с ОА и наличием коморбидности (дислипидемия, и/или артериальная гипертензия, и/или сахарный диабет 2-го типа) [20]. Было установлено, что альтернирующая схема обеспечивает такой же терапевтический эффект, как и стандартное применение. В обеих группах лечения выявлено значимое уменьшение интенсивности болевого синдрома, улучшение функции коленных суставов и качества жизни. Кроме этого, еще раз подтверждена безопасность препарата, не обнаружено его отрицательного влияния на течение коморбидных заболеваний. При этом альтернирующий режим применения Алфлутопа® способствовал повышению комплаентности пациентов [21].

Врачу при определении дальнейшей тактики лечения ОА необходимо оценить интенсивность болевого синдрома в наиболее болезненном суставе. Если боль незначительна (40 мм и менее по ВАШ), то назначаются локальные формы НПВП (допустимо в сочетании с парацетамолом). У больных с умеренной или сильной болью в суставах целесообразно назначение системных НПВП (при отсутствии противопоказаний), которые используются одновременно с SYSADOA и топическими НПВП.

Локальные формы НПВП обладают хорошим обезболивающим эффектом. В частности, в систематическом обзоре и метаанализе 2021 г. были представлены данные, что НПВП для местного использования при ОА коленного сустава по сравнению с плацебо имеют значимое превосходство по анальгетическому действию (SMD = 0,365; 95% ДИ: 0,24–0,49) и способствуют улучшению функциональной способности (SMD = 0,354; 95% ДИ: 0,268–0,493) [22]. При этом авторы отметили, что наибольшая доказательная база имеется у локальных форм диклофенака и кетопрофена. Данные средства следует применять длительно – до 2 нед с кратностью не менее 4 раза/сут. Необходимо выполнять рекомендации по дози-



ровке локальных средств: до 10 см мази/геля на крупные суставы (плечевые, коленные), до 5 см — на средние (голеностопные, локтевые, лучезапястные) и до 2–3 см — на мелкие (суставы кистей и стоп).

Локальные формы НПВП благодаря низкой системной абсорбции характеризуются высоким профилем безопасности. Они не увеличивают риск развития класс-специфических нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек, что дает возможность назначать их пациентам с выраженной коморбидной патологией.

*Парацетамол* может назначаться пациентам со слабым болевым синдромом в комбинации с топическими формами НПВП, а также при наличии противопоказаний к применению системных НПВП, но не более 3 г/сут. Хотелось бы отметить, что в России этот анальгетик очень редко назначается при лечении ОА в отличие от США и многих стран Западной Европы, где он до недавнего времени считался препаратом «первой линии» для купирования боли при ОА и рассматривался как одно из безопасных лекарственных средств. Так, по данным масштабного исследования (Osteoarthritis Initiative), 80% пациентов с ОА хотя бы однократно принимали парацетамол в течение одного года [23]. Однако в последние годы стало увеличиваться количество информации, свидетельствующей о том, что препарат не имеет преимуществ перед плацебо. Представленные в 2017 г. в журнале *Lancet* результаты сетевого метаанализа свидетельствовали, что парацетамол в дозах 3900–4000 мг незначительно лучше плацебо (размер эффекта (ES) = -0,16; 95% ДИ: от -0,27 до -0,06) [24]. В связи с этим авторы высказали мнение, что монотерапия ОА парацетамолом не оправдана. Кроме того, появились данные, указывающие на высокую частоту развития НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, печени и почек при его применении, особенно на фоне высоких суточных доз [25]. В 2019 г. Conaghan P.G. et al. представили обзор литературы, где подтвердились опасения по поводу профиля безопасности парацетамола, причем риски развития НЯ возрастали при увеличении дозы и длительности приема препарата [26]. Последний Кокрановский систематический обзор (10 плацебо-контролируемых рандомизированных контролируемых исследований, n=3541) не выявил увеличения риска НЯ, однако подтвердил незначительный симптоматический эффект парацетамола (абсолютное снижение боли на 3%; 95% ДИ: 1–5) [27].

Несмотря на эти данные, парацетамол до сих пор остается одним из самых часто назначаемых препаратов в Европе при лечении пациентов с ОА и по-прежнему включен во многие клинические рекомендации [28].

*НПВП* занимают центральное место в фармакотерапии болевого синдрома при ОА, обладая хорошим анальгетическим потенциалом [29]. Систематический обзор и метаанализ (2020), включавший 72 рандомизированных контролируемых исследований (n=26 424), еще раз продемонстрировал значимое обезболивающее действие у этих препаратов (SMD = -0,43; 95% ДИ: от -0,48 до -0,38), достигающее максимума к 10–14 дням лечения. Вместе с тем было обращено внимание на то, что эффективность НПВП снижается со временем. Идентичная закономерность была отмечена и при оценке функции суставов: максимальное улучшение функциональной способности выявлялось через 2 нед лечения (SMD = -0,45; 95% ДИ: от -0,52 до -0,38) со значительным снижением эффекта к 26 нед (SMD = -0,19; 95% ДИ: -0,32 до 0,07). Кроме того, авторы еще раз подтвердили, что применение НПВП ассоциируется с увеличением НЯ со стороны ЖКТ (ОР=1,36; 95% ДИ: 1,25–1,49) и сердечно-сосудистой системы (ОР=1,37; 95% ДИ: 1,05–1,77). Большинство желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых НЯ было преходящим и легкой степени тяжести; наиболее часто развивалась диспепсия, диарея, периферические отеки и повышение артериального давления [30].

Таким образом, назначая НПВП, врач всегда должен учитывать наличие факторов риска НЯ (прежде всего коморбидной патологии) и выбирать препараты с наилучшим профилем безопасности. К сожалению, в рутинной клинической практике назначение НПВП сопряжено с рядом сложностей, в частности с отсутствием мониторинга НЯ и учета коморбидных состояний, неоправданно длительными курсами лечения, одновременным назначением пациенту различных препаратов этой группы, что приводит к значимому увеличению риска осложнений. На сегодняшний день при лечении пациентов с ОА целесообразно ограничивать прием НПВП не только в плане дозировки, но и длительности приема.

При выборе НПВП следует руководствоваться клиническими рекомендациями «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» [31], в которых представлен алгоритм назначения средств этого класса с учетом сопутствующей патологии. Кроме того, важно подчеркнуть следующие моменты:

- эффективность как селективных (сНПВП), так и неселективных НПВП (нсНПВП) сопоставима и зависит от дозы;
- применение инъекционных форм НПВП, а также быстрорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта по сравнению с пероральным приемом «обычных» форм препаратов;
- необходим дифференцированный подход к выбору НПВП в зависимости от наличия у пациента коморбидных заболеваний;



- при наличии у пациентов факторов риска развития НПВП-гастропатии необходимо сочетать использование сНПВП с ингибиторами протонной помпы;

- прием любых НПВП может вызывать острую почечную недостаточность, особенно в первый месяц лечения. Этот риск снижен у пациентов с нормальной функцией почек. Пациентам со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин прием НПВП не рекомендован;

- при наличии сердечно-сосудистых заболеваний НПВП применяются в минимальной эффективной дозе на короткие сроки. НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы свойственны всем препаратам этой группы. Риск их развития зависит от индивидуальных характеристик препарата и используемой дозы, но не селективности в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, ишемический инсульт, декомпенсированная хроническая недостаточность и др.), прием двойной-тройной антикоагулянтной терапии служат противопоказанием для назначения любых НПВП;

- при назначении НПВП необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Не рекомендован одновременный прием НПВП из различных групп, так как в этом случае значительно повышается вероятность развития НЯ;

- решение о модификации НПВП-терапии рекомендуется принимать через 5–7 сут от начала лечения препаратами этого класса.

При противопоказаниях к применению НПВП или недостаточном ответе на проводившуюся ранее терапию (нефармакологические методы, SYSADOA, локальные и/или системные НПВП) необходимо перейти ко второму этапу терапии ОА.

## II ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ

II этап лечения ОА подразумевает добавление к проводимой терапии внутрисуставных введений препаратов гиалуроновой кислоты (ГиК) или глюкокортикоидов (ГК).

*Препараты ГиК (производные гиалуроната)* применяют при неэффективности предыдущих методов лечения и отсутствии синовита («сухой» сустав), в связи с чем целесообразно введение этих лекарственных препаратов под ультразвуковой навигацией или по крайней мере выполнение данного исследования перед этой процедурой. Во многих рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализах при ОА коленных и тазобедренных суставов доказано существенное превосходство ГиК над плацебо по влиянию на боль, функцию и общую оценку состояния паци-

ента [36]. Показано, что использование производных гиалуроната имеет более благоприятный профиль безопасности, чем НПВП, и может служить альтернативой при лечении ОА, особенно у пожилых пациентов и у лиц с высокой коморбидностью. Результаты сравнительных исследований препаратов ГиК и ГК показывают примерно равную их эффективность через 4 нед после инъекции и достоверно больший эффект гиалуроната спустя 5–13 нед после курса терапии [32].

В то же время до сих пор остаются спорные моменты в оценке терапевтической ценности препаратов ГиК в зависимости от состава молекул, их молекулярного веса, количества курсов лечения, стадии ОА, индекса массы тела (ИМТ), физической активности пациентов и др. В частности, систематический анализ (2020) 14 исследований (n=2796) продемонстрировал преимущества высокомолекулярных ГиК (SMD = -0,57; 95% ДИ: от -1,04 до -0,11) над низкомолекулярными (SMD = -0,23; 95% ДИ: от -0,67 до 0,2) [37]. Метаанализ 30 работ показал, что один курс ГиК не имеет превосходства над плацебо, однако при последующих введениях (2–4 курса) выявлено значимое превосходство этой группы препаратов [38]. Похожие результаты были получены и в систематическом анализе Altman R. et al. [39]. Исследователи также отметили, что повторные внутрисуставные инъекции ГиК не только эффективны, но и безопасны.

В литературе имеется много работ, доказывающих, что на фоне применения ГиК уменьшается потребность в приеме НПВП, опиоидов, а также в эндопротезировании суставов. Тем не менее нельзя не отметить и те факторы, которые могут снижать эффективность терапии: это продвинутая рентгенологическая стадия (чем выше стадия, тем ниже эффективность), высокий ИМТ, неправильная методика выполнения внутрисуставных инъекций, введение препарата не по показаниям (не в «сухой» сустав) и др.

*ГК для внутрисуставного введения* рекомендованы при наличии синовита и отсутствии ответа на предшествующую терапию при ОА коленных суставов. В случае ОА суставов кистей или тазобедренных суставов локальное применение ГК условно не рекомендовано. Данные разногласия связаны с тем, что существует ограниченное количество публикаций по эффективности и безопасности внутрисуставных введений ГК при этих локализациях заболевания.

ГК обладают большей эффективностью по сравнению с плацебо, однако их действие в основном кратковременно (2–4 нед). В Кокрановском обзоре 2015 г. (27 исследований, 1767 участников) подтверждено более значимое анальгетическое действие ГК при ОА коленных суставов, при этом наибольшая эффективность отмечена через 1–2 нед после инъекции (ES=0,48; 95% ДИ:



0,27–0,70). В дальнейшем наблюдалось постепенное снижение эффекта: через 4–6 нед ES составлял 0,41 (95% ДИ: 0,21–0,61), через 13 нед – 0,22 (95% ДИ: от 0,00–0,44) и через 26 нед – 0,07 (95% ДИ: 0,11–0,25) [32]. В 2020 г. опубликован систематический обзор и метаанализ эффективности ГК при ОА тазобедренных суставов, которые включали 5 краткосрочных исследований (n=346). Во всех работах через 3–4 нед после инъекции отмечено уменьшение боли по сравнению с контролем: через 1–2 нед SMD составлял -1,58 (95% ДИ: от -3,42 до 0,26; p=0,09), через 3–4 нед – -1,93 (95% ДИ: от -3,34 до -0,52; p=0,007) и к 8–12 нед – -1,77 (95% ДИ: от -2,94 до -0,61; p=0,003) [33].

В настоящее время для внутрисуставного применения одобрены следующие ГК: метилпреднизолон ацетат (20–80 мг), триамцинолона ацетат (10–40 мг), триамцинолона гексацетонид (10–20 мг), бетаметазона натрия фосфат/ацетат (0,25–2 мл) и гидрокортизона ацетат (10–25 мг). Не рекомендуется выполнять более 3 инъекций ГК в год в один и тот же сустав в связи с высоким риском развития остеонекроза и уменьшения объема хрящевой ткани. Проведение внутрисуставных инъекций показано под визуальным контролем (ультразвуковое исследование), что повышает терапевтическую эффективность и снижает риск развития НЯ [34, 35].

### III ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ

При сохранении выраженного болевого синдрома на фоне вышеуказанного лечения после детальной диагностики его характера (нейропатическая, ноципластическая боль) проводится коррекция терапии с назначением опиоидных анальгетиков (трамадол), антиконвульсантов или антидепрессантов (дулоксетин).

*Трамадол* возможно применять для купирования сильной боли в течение короткого периода времени при неэффективности предыдущих этапов лечения, а также невозможности назначения НПВП. В первые дни приема рекомендована доза 50 мг/сут с последующим ее увеличением при необходимости до 200–300 мг/сут.

В последние годы появилось много данных, которые значимо дискредитируют трамадол, свидетельствуя о его недостаточном анальгетическом действии и при этом высокой частоте развития НЯ. В Кокрановском обзоре 2019 г. (21 рандомизированное контролируемое исследование, 3871 участник) не отмечено значимого влияния трамадола или его комбинации с парацетамолом на болевой синдром при ОА коленных или тазобедренных суставов: абсолютное улучшение составляло всего 4% (95% ДИ: 3–5) [40]. В 2021 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований (n=3611), где продемонстрирован

дозозависимый анальгетический эффект препарата: так, максимальное его обезболивающее действие отмечено при приеме 300 мг/сут и снижение эффекта при назначении 200 и 100 мг/сут. При этом одновременно с увеличением дозировки наблюдалось нарастание рисков развития НЯ, особенно со стороны ЖКТ и центральной нервной системы. В частности, ОР развития желудочно-кишечных осложнений для 100 мг/сут составил 2,29 (95% ДИ: 1,22–4,25), для 200 мг/сут – 4,35 (95% ДИ: 2,31–8,01), для 300 мг/сут – 6,02 (95% ДИ: 3,22–11,1) [41].

Таким образом, учитывая взаимоотношение пользы и риска от применения трамадола, целесообразно назначать его только при неэффективности других анальгетических средств и на короткий период времени.

*Антидепрессанты* (дулоксетин) и антиконвульсанты могут быть альтернативой слабым опиоидам, в первую очередь у пациентов с признаками центральной сенситизации, депрессии и распространенной боли. Так, согласно данным ряда авторов, более чем у 30% пациентов с ОА выявляется центральная сенситизация, которая оказывает существенное влияние на интенсивность хронического болевого синдрома, а также увеличивает риск развития депрессии [42]. В связи с этим при ОА необходимо учитывать «окраску» болевого синдрома, и, если пациент предъявляет жалобы на онемение, жжение, покалывание, ползание мурашек, аллодинию и т.д., необходимо провести дополнительное обследование для исключения невропатической боли или центральной сенситизации и при необходимости рекомендовать консультацию невролога. В случае подтверждения диагноза таким пациентам возможно назначение препаратов центрального действия из группы антиконвульсантов. В ряде работ было показано, что включение антиконвульсанта прегабалина в комплексную терапию ОА вызывало более быстрое снижение выраженности болевого синдрома, а также улучшение функционального и эмоционального состояния пациентов [43].

Значимую роль в лечении хронического болевого синдрома при ОА играют и антидепрессанты. Дулоксетин, который относится к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, способствует также слабому подавлению захвата дофамина. Хороший терапевтический потенциал этого препарата подтвержден в ряде рандомизированных контролируемых исследований, в которых продемонстрировано улучшение функциональной способности у пациентов с ОА и превосходство дулоксетина над плацебо по анальгетическому действию. Систематический обзор и метаанализ 2021 г. (n=2059) еще раз показал значимый симптоматический эффект препарата по краткому опроснику боли (MD от -0,54 до



-0,87). Кроме того, на фоне приема дулоксетина наблюдалось снижение скованности по WOMAC и улучшение функции по этому индексу. Вместе с тем авторы указывали на высокий уровень НЯ дулоксетина, среди которых преобладали тошнота, запоры, гипергидроз, кашель, миалгии, артралгии, тахикардия, сухость во рту и др. (OR=1,31; 95% ДИ: 1,20–1,43;  $p < 0,00001$ ) [44].

Таким образом, дулоксетин и прегабалин могут быть альтернативой слабым опиоидам, в первую очередь у пациентов с хронической болью и признаками центральной сенситизации, однако их применение требует строгого врачебного контроля.

#### IV ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ

При неэффективности предшествующей терапии ОА, прогрессировании болевого синдрома, наличии деформаций, приводящих к значительно-

му нарушению функций сустава и снижению качества жизни, всем пациентам показана консультация ортопеда для решения вопроса о возможности и целесообразности проведения оперативного вмешательства на суставах.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современная стратегия лечения ОА заключается в реализации мультидисциплинарного подхода и предполагает пошаговую схему назначения различных методов. Рациональное сочетание нефармакологических и медикаментозных средств позволяет во многих случаях не только стабилизировать течение заболевания, но и предотвращать быстрое его прогрессирование, а также способствует повышению качества и безопасности оказания медицинской помощи пациентам с ОА.



#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019; 4: 11–17. [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. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019; 4: 11–17 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-11-17>.
2. Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б. с соавт. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009; 1: 11–17. [Galushko E.A., Bolshakova T.V., Vinogradova I.B. et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2009; 1: 11–17 (In Russ.).]
3. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global burden of disease study 2019 (GBD 2019) results. 2020. URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool> [date of access – 02.11.2020].
4. Constantino de Campos G., Mundi R., Whittington C. et al. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: An overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020; 12: 1759720X20981219. <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X20981219>.
5. Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 11-2: 48–52. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2019; 11-2: 48–52 (In Russ.).]
6. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования; клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. 2019; 2: 9–21. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019; 2: 9–21 (In Russ.).] <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
7. Лила 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; 5: 68–75. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 5: 68–75 (In Russ.).] <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-68-75>.
8. Bruyere 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): 337–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
9. Сухарева М.Л., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Медицинская реабилитация при остеоартрите. Поликлиника. 2019; 3: 48–52. [Sukhareva M.L., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. Medical rehabilitation for osteoarthritis. *Poliklinika = Polyclinics*. 2019; 3: 48–52 (In Russ.).]
10. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(1): 16–24. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213826>.
11. Ettinger W.H. Jr, Burns R., Messier S.P. et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trials (FAST). *JAMA*. 1997; 277(1): 25–31.
12. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16(2): 137–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2007.12.013>.
13. Kraus V.B., Sprow K., Powell K.E. et al. Effects of physical activity in knee and hip osteoarthritis: A systematic umbrella review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019; 51(6): 1324–39. <http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0000000000001944>.



14. Salis Z., Sainsbury A., I Keen H. et al. Weight loss is associated with reduced risk of knee and hip replacement: A survival analysis using Osteoarthritis Initiative data. *Int J Obes (Lond)*. 2022. <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-021-01046-3>. Online ahead of print.
15. Yang W., Sun C., He S.Q. et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis – A systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021; 36(7): 2085–93. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-021-06755-z>.
16. Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. *Современная ревматология*. 2020; 4: 111–124. [Karateev A.E. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 4: 111–124 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-111-124>.
17. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. с соавт. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1. Симптом модифицирующее действие препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 5: 532–538. [Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A. et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effects of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 1. Symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2013; 5: 532–538 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1545>.
18. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. с соавт. 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; 2: 174–177. [Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A. et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effects of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 2. evaluation of the structural-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2014; 2: 174–177 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-174-177>.
19. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Анализ терапевтических преимуществ медленно действующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие. *Современная ревматология*. 2021; 6: 117–123. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Trofimov E.A. Analysis of the therapeutic benefits of symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: emphasis on structural-modifying action. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 6: 117–123 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2021-6-117-123>.
20. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. с соавт. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология*. 2019; 3: 51–59. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Lila A.M. et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019; 3: 51–59 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-51-59>.
21. Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. с соавт. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология*. 2020; 1: 67–73. [Sharapova E.P., Alekseeva L.I., Taskina E.A. et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 1: 67–73 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-67-73>.
22. Wolff D.G., Christophersen C., Brown S.M., Mulcahey M.K. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Phys Sportsmed*. 2021; 49(4): 381–91. <https://dx.doi.org/10.1080/00913847.2021.1886573>.
23. Kingsbury S.R., Hensor E.M., Walsh C.A. et al. How do people with knee osteoarthritis use osteoarthritis pain medications and does this change over time? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(5): R106. <https://dx.doi.org/10.1186/ar4286>.
24. Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: A network meta-analysis. *Lancet*. 2017; 390(10090): e21–e33. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0).
25. Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S. et al. Paracetamol: Not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(3): 552–59. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>.
26. Conaghan P.G., Arden N., Avouac B. et al. Safety of paracetamol in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs Aging*. 2019; 36(Suppl 1): 7–14. <https://dx.doi.org/10.1007/s40266-019-00658-9>.
27. Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019; 2: CD013273. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013273>.
28. Freo U., Ruocco C., Valerio A. et al. Paracetamol: A review of guideline recommendations. *Clin Med*. 2021; 10(15): 3420. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10153420>.
29. Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту. *Современная ревматология*. 2020; 2: 123–130. [Taskina E.A., Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the current osteoarthritis guidelines. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 2: 123–130 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-123-130>.
30. Osani M.C., Vaysbrot E.E., Zhou M. et al. Duration of symptom relief and early trajectory of adverse events for oral nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 7 2(5): 641–51. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23884>.
31. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. с соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018; S1: 1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; S1: 1–29 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
32. Juni P., Hari R., Rutjes A.W. et al. Intraarticular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 10: CD005328. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005328.pub3>.



33. Zhong H.M., Zhao G.F., Lin T. et al. Intra-articular steroid injection for patients with hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *BioMed Res Int.* 2020; 2020: 6320154. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/6320154>.
34. Zeng C., Lane N.E., Hunter D.J. et al. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: Results from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27(6): 855–62. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.01.007>.
35. Guermazi A., Neogi T., Katz J.N. et al. Intra-articular corticosteroid injections for the treatment of hip and knee osteoarthritis-related pain: Considerations and controversies with a focus on imaging – Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology.* 2020; 297(3): 503–12. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200771>.
36. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. *Современная ревматология.* 2019; 2: 96–104. [Strebkova E.A., Alekseeva L.I. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019; 2: 96–104 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104>.
37. Hummer C.D., Angst F., Ngai W. et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21(1): 702. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-020-03729-w>.
38. Concoff A., Sancheti P., Niazi F. et al. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18(1): 542. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-017-1897-2>.
39. Altman R., Hackel J., Niazi F. et al. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 48(2): 168–75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.009>.
40. Toupin April K., Bisaillon J., Welch V. et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 5(5): CD005522. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005522.pub3>.
41. Zhang X., Li X., Xiong Y. et al. Efficacy and safety of tramadol for knee or hip osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.24750>. Online ahead of print.
42. Филатова Е.С. Нейрогенные механизмы хронической суставной боли. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2022; 47 с. [Filatova E.S. Neurogenic mechanisms of chronic joint pain. Abstract of the dissertation of a doctor of medical sciences. Moscow. 2022; 47 pp. [In Russ.]].
43. Филатова Е.С., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. с соавт. Эффективность и безопасность комбинированной терапии ацеклофенаком и прегабалином хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Фарматека.* 2020; 13: 101–107. [Filatova E.S., Alekseeva L.I., Taskina E.A. et al. Efficacy and safety of combination therapy with aceclofenac and pregabalin, compared with aceclofenac monotherapy for chronic pain in patients with osteoarthritis of the knee joints. *Farmateka.* 2020; 13: 101–107 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.13.101-107>.
44. Chen B., Duan J., Wen S. et al. An updated systematic review and meta-analysis of duloxetine for knee osteoarthritis pain. *Clin J Pain.* 2021; 37(11): 852–62. <https://dx.doi.org/10.1097/AJP.0000000000000975>.

Поступила/Received: 20.11.2021

Принята в печать/Accepted: 01.03.2022

76

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Александр Михайлович Лила**, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

**Людмила Ивановна Алексеева**, д.м.н., начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

**Елена Александровна Таскина**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: [braell@mail.ru](mailto:braell@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

**Наталья Гавриловна Кашеварова**, к.м.н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Alexander M. Lila**, MD, professor, Director of V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, head of the Department of rheumatology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115522, Moscow, 34 A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

**Lyudmila I. Alekseeva**, MD, head of the Department of metabolic diseases of bones and joints, V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, professor of the Department of rheumatology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115522, Moscow, 34 A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

**Elena A. Taskina**, PhD, senior researcher of the Department of metabolic diseases of bones and joints, V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34 A Kashirskoe Highway. E-mail: [braell@mail.ru](mailto:braell@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

**Natalya G. Kashevarova**, PhD., researcher of the Department of metabolic diseases of bones and joints, V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34 A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>



©Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, О.В. Добровольская, 2022

## ОСТЕОПОРОЗ: ЧТО ВАЖНО ЗНАТЬ ВРАЧУ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА?

Н.В. ТОРОПЦОВА, О.А. НИКИТИНСКАЯ, О.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ

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



**Аннотация.** Остеопороз занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости лиц старше 50 лет, а его социальная значимость связана с основными осложнениями – низкоэнергетическими переломами тел позвонков и костей периферического скелета, лечение которых приводит к большим материальным затратам в области здравоохранения. В статье рассматриваются современные критерии диагностики остеопороза, представлены обязательное и дополнительное лабораторное обследование пациента для исключения других возможных причин снижения минеральной плотности костей, а также рекомендации по выбору антиостеопортического препарата в зависимости от клинической картины и риска переломов. Даны рекомендации по длительности терапии в зависимости от используемого препарата и его эффективности, а также показания для возобновления лечения после предшествующей отмены.

**Ключевые слова:** низкоэнергетический перелом, риск перелома, остеопороз, диагностика остеопороза, лечение остеопороза.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, О.В. Добровольская. Остеопороз: что важно знать врачу первичного звена?

Терапия. 2022; 2: 77–85.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.77-85>

## OSTEOPOROSIS: WHAT IS IMPORTANT FOR A PRIMARY CARE DOCTOR TO KNOW?

TOROPTSOVA N.V., NIKITINSKAYA O.A., DOBROVOLSKAYA O.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

**Abstract.** Osteoporosis occupies one of the leading places in morbidity structure of people over 50 years of age, and its social significance is associated with its main complications – low-energy fractures of the vertebral bodies and peripheral skeleton bones, treatment of which leads to high financial costs in healthcare. Article considers the modern criteria for diagnosing osteoporosis, presents a mandatory and additional laboratory examination of the patient to exclude other possible causes of bone mineral density decrease, as well as recommendations for choosing an antiosteoporotic medicine depending on the clinical picture of the disease and the risk of fractures. Recommendations concerning the duration of therapy depending on the used medicament and its efficacy, as well as indications for resuming treatment after a previous withdrawal are given.

**Key words:** low-energy fracture, fracture risk, osteoporosis, diagnosis of osteoporosis, treatment of osteoporosis.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Toroptsova N.V., Nikitinskaya O.A., Dobrovolskaya O.V. Osteoporosis: what is important for a primary care doctor to know?

Therapy. 2022; 2: 77–85.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.77-85>



## ВВЕДЕНИЕ

С 2019 г. в России идет реализация национального проекта «Демография», одной из составляющих которого является федеральная программа «Разработка и реализация системной поддержки и повышения качества жизни граждан старшего поколения». Остеопороз (ОП) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости лиц старше 50 лет. Так, экстраполяция эпидемиологических данных по распространенности ОП в России, полученных в конце прошлого века, на население этой возрастной категории показала, что ожидаемое число пациентов с этим заболеванием составляет 14 млн, или 10% всего населения. К 2035 г. прогнозируется рост числа случаев ОП, что связано в первую очередь с увеличением продолжительности жизни [1].

Социальная значимость ОП связана с его основными клиническими проявлениями – низкоэнергетическими (произошедшими при минимальной травме) переломами тел позвонков и костей периферического скелета, которые влекут за собой большие материальные затраты в области здравоохранения. Так, усредненная стоимость 1 года лечения ОП, осложненного переломом, в 2014 г. составляла 61 151 руб.; наиболее дорогостоящей была терапия пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости, наименее затратной – при переломе дистального отдела предплечья [2]. По расчетным данным, только прямые расходы на лечение основных остеопоротических переломов в России в 2018 г. могли достигать более 48 млрд руб. [3].

На фоне произошедших остеопоротических переломов наблюдается значимое ухудшение качества жизни пациентов, а его восстановление происходит только через 12–24 мес в зависимости от локализации перелома. При этом выраженные психоэмоциональные нарушения с преобладанием признаков тревожных расстройств сохраняются в течение более длительного периода, особенно у лиц с переломами позвонков [4]. Переломы проксимального отдела бедра не только ухудшают качество жизни, но без проведения оперативного лечения зачастую приводят к летальному исходу [1].

Для снижения частоты остеопоротических переломов, улучшения качества жизни, а также уменьшения смертности и экономической нагрузки на систему здравоохранения необходимо раннее выявление лиц с ОП и назначение им медикаментозной терапии. Большая роль в диагностике и лечении этого заболевания в настоящее время отводится врачам первичного звена.

## ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

К критериям диагностики ОП относятся:

1) наличие патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел позвонков, множественных переломов);

2) высокая индивидуальная 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов, рассчитанная по FRAX;

3) снижение минеральной плотности кости (МПК) на 2,5 и более стандартных отклонений (СО) по Т-критерию в шейке бедренной кости и/или в проксимальном отделе бедренной кости в целом и/или в поясничных позвонках [5].

Сбор анамнеза, в том числе опрос пациента насчет наличия переломов, имеет первостепенное значение для диагностики ОП. Переломы периферических костей с выраженной клинической картиной, включая боль и нарушение функции, диагностируются рентгенологически. Острый болевой синдром в спине также позволяет заподозрить перелом позвонка и направить больного для подтверждения диагноза на рентгенографию позвоночника в боковой проекции. В то же время большое количество деформаций позвонков при ОП может протекать без острой симптоматики и сопровождаться только чувством усталости в спине, снижением роста и изменением осанки. В таком случае ОП может длительно оставаться не диагностированным, а в качестве возможного источника боли предполагаться иная причина, например, остеохондроз позвоночника или неспецифическая боль в спине. Пациентов, у которых на приеме выявлено снижение роста на 4 см по сравнению с ростом в молодом возрасте или на 2 см за последние 1–3 года, необходимо направлять на рентгенографию позвоночника с последующим морфометрическим анализом и расчетом индекса деформации [6].

Остеопоротические переломы часто возникают у больных, принимающих глюкокортикоиды (ГК) 3 и более мес. Так, в течение первого года после начала такой терапии они происходят у каждого пятого пациента, а при более длительном пероральном приеме ГК доля лиц с переломами увеличивается до 50% [7]. С учетом этого прием ГК является одним из показаний для проведения рентгеноморфометрии позвоночника. Кроме того, рентгенография должна выполняться пациентам с диагностированными переломами другой локализации и лицам с длительно протекающим некомпенсированным сахарным диабетом 2-го типа (СД2) или получающим инсулинотерапию, так как у них риск развития переломов позвонков существенно повышен [8–10]. После выполнения первого исследования показанием для повторной рентгенографии может служить документально подтвержденное дальнейшее снижение роста, а также возникновение или усиление боли в спине, изменение осанки. В качестве альтернативы рентгенологическому исследованию могут выступать компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника Th4–L5 [5].

Следует помнить, что повышенная хрупкость костей скелета может быть связана не только с наличием у пациента ОП, поэтому в последую-



шем необходимо исключить все другие возможные причины переломов (например, гиперпаратиреоз, множественную миелому, онкопатологию с метастазами в кости и др.): для этого изучается анамнез, проводятся клинический и биохимический анализ крови, также возможно направление пациента на КТ, МРТ или сцинтиграфию скелета.

В настоящее время не рекомендуется устанавливать диагноз ОП на основании выявления повышенной прозрачности костной ткани на стандартных рентгенограммах различных участков скелета у пациентов без компрессионных переломов тел позвонков.

Другим критерием постановки диагноза ОП у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет является наличие высокого риска переломов, оцененный по FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=rs>). Соответствующая анкета содержит 12 вопросов, при этом последний вопрос – минеральная плотность кости (МПК) в области шейки бедра – является не обязательным (рис. 1). Для конкретного человека рассчитывается

бедрца и последующий перерасчет риска с включением таких параметров, как значение МПК или Т-критерия шейки бедра. Если после этого пациент попал в зону выше точки вмешательства, ему показано назначение терапии, а если ниже или в зеленую зону – меры по профилактике ОП.

Пациентам, принимающим ГК в течение 3 мес в дозе 7,5 мг/сут и более в пересчете на преднизолон, рекомендуется увеличивать индивидуальную 10-летнюю вероятность основных остеопоротических переломов на 15%, после чего сравнивать с порогом терапевтического вмешательства [5].

Следует помнить, что инструмент FRAX имеет ряд ограничений: он не используется у молодых людей и детей; не валидизирован для пациентов, ранее получавших или получающих на момент обращения препараты для лечения ОП. Отметим, однако, что пациенты, прекратившие прием таких препаратов 1 год и более назад (для бисфосфонатов – 2 года), могут считаться нелечеными [11]. FRAX не учитывает МПК позвоночника, наличие в анамнезе мно-

**Рис. 1. Инструмент оценки риска остеопоротических переломов FRAX**

Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием МПК ответьте на следующие вопросы

Страна: **Россия**    Имя/ID:     О факторах риска

**Анкета:**

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения  
Возраст: Дата рождения  
Год:  Месяц:  День:

2. Пол  
 Мужской  Женский

3. Вес (кг)

4. Рост (см)

5. Предшествующий перелом  Нет  Да

6. Перелом бедра у родителей  Нет  Да

7. Курение в настоящее время  Нет  Да

8. Глюкокортикоиды  Нет  Да

9. Ревматоидный артрит  Нет  Да

10. Вторичный остеопороз  Нет  Да

11. Алкоголь от 3 единиц и более в день  Нет  Да

12. Минеральная плотности кости (МПК)  
Выбирать BMD

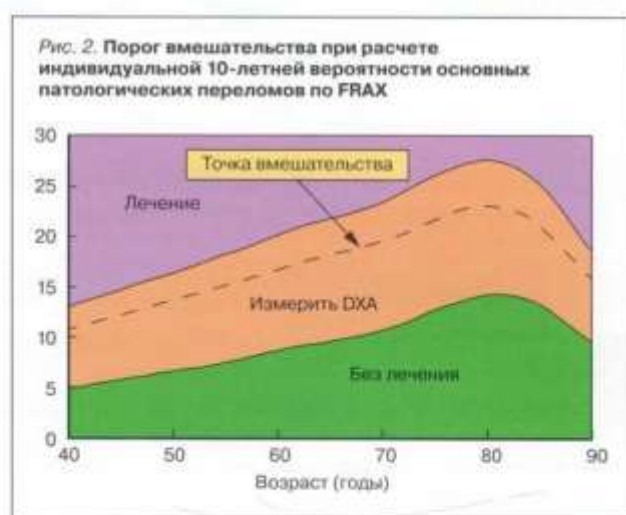
Конвертация веса  
Pounds  kg

Height Conversion  
Inches  cm

**00494387**  
Количество людей, у которых с 1 января 2021 г. Произведен подсчет FRAX

индивидуальная 10-летняя вероятность 4 основных патологических переломов (позвонка, бедренной, плечевой и лучевой костей). В последующем полученный результат сравнивается с российским порогом вмешательства, и если он превышает точку терапевтического вмешательства для соответствующего возраста, то у пациента диагностируется высокий риск переломов и ему показано назначение лечения ОП независимо от результата рентгеновской денситометрии (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA; рис. 2).

При возможности проведения в поликлинике DXA пациентам с умеренным риском переломов, у которых результат подсчета по алгоритму FRAX попал в оранжевую (среднюю) зону (рис. 2), рекомендованы денситометрия проксимального отдела





жественных переломов, количество выкуриваемых сигарет, влияние СД2 на риск переломов.

Кроме вышеописанных критериев ОП, диагноз можно поставить на основании выявления сниженной МПК при рентгеноденситометрии проксимального отдела бедренной кости и/или поясничного отдела позвоночника в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1994 г: Т-критерий  $\leq -2,5$  SD хотя бы в одной из областей измерения (поясничный отдел позвоночника, шейка бедра или общий показатель бедра). Диагностировать ОП в поясничном отделе позвоночника при выявлении низкой МПК только в одном позвонке нельзя; таких позвонков должно быть от двух до четырех.

Пациентам с низкоэнергетическими переломами в анамнезе и/или высоким риском переломов по FRAX, которым планируется назначение лечения ОП, денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра может быть проведена для дальнейшей динамической оценки эффективности терапии.

## ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Всем пациентам также рекомендуется выполнение лабораторного обследования, включающего общий и биохимический анализ крови (общий кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, глюкоза, креатинин с подсчетом скорости клубочковой фильтрации), однако поставить диагноз ОП на основании только лабораторных тестов нельзя.

Результаты лабораторного исследования позволяют заподозрить/установить другую причину повышенной хрупкости скелета или уточнить противопоказания к назначению той или иной терапии. При выявлении любых отклонений необходимо более углубленное обследование (табл. 1).

Определение маркеров костного обмена в крови (С-концевого телопептида и/или N-терминального пропептида проколлагена I-го типа) можно использовать для оценки эффективности лечения и приверженности терапии [12]. Достаточно оценивать только один маркер, но анализ должен быть сделан в одной и той же лаборатории с использованием одинаковых реактивов. Снижение С-концевого телопептида (СТХ) при лечении антирезорбтивными препаратами или увеличение N-терминального пропептида проколлагена I-го типа (PINP) на фоне применения терипаратида менее чем на 25% должно быть расценено как отсутствие ответа на терапию или плохая приверженность пациента к лечению [13].

Высокие показатели маркеров костного ремоделирования предсказывают более быструю потерю костной ткани, однако на сегодня не существует порога вмешательства для конкретного пациента, поэтому не рекомендуется их использовать для прогнозирования риска переломов и назначения лечения [5].

Уровень маркеров костеобразования и костеразрушения до начала лечения не может влиять на выбор терапии по механизму действия. Это связано с тем, что, например, не было выявле-

Таблица 1. Лабораторные тесты для выявления причин сниженной минеральной плотности кости [6]

Тесты	Для исключения заболеваний
Клинический анализ крови	Гематологические заболевания; анемия, высокая СОЭ могут указывать на онкозаболевание; воспалительные заболевания
Креатинин сыворотки крови и СКФ	Почечная остеопатия при почечной недостаточности
Печеночные пробы	Хронические заболевания печени, алкоголизм
Электрофорез сывороточного белка, белок Бенс-Джонса в моче	Множественная миелома у больных с переломом позвонка
25(OH)D	Нарушение минерализации: гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия, остеомалация
ТТГ ± Т4 св.	Патология щитовидной железы
ПТГ	Гипер- и гипопаратиреоз
Общий тестостерон и гонадотропины у молодых мужчин/женщин	Гипогонадизм
Антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA и IgG)	Глютеновая энтеропатия
Железо и ферритин	Нарушения всасывания, анемии
Гомоцистеин	Наследственный синдром гомоцистинурии
Пролактин	Гипогонадизм
Триптаза	Мастоцитоз
Свободный кортизол в суточной моче	Эндогенный гиперкортицизм

**Примечание:** СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТТГ – тиреотропный гормон; Т4 св. – свободный тироксин; ПТГ – паратиреоидный гормон.



но зависимости между уровнем маркеров костного ремоделирования перед началом лечения и степенью эффективности алендроновой кислоты для предупреждения переломов или прибавки МПК [14]. А анаболический препарат терипаратид эффективно снижал риск переломов у пациентов с ОП после произошедшего перелома, у которых уровень маркеров костного ремоделирования был повышен [15].

Таким образом, определение маркеров костного ремоделирования служит лишь дополнительным методом обследования при принятии решения о начале терапии ОП для последующей оценки эффективности лечения и приверженности к нему пациента, но не для выбора препарата в зависимости от его влияния на костный обмен.

### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН ДО МЕНОПАУЗЫ И МУЖЧИН МОЛОЖЕ 50 ЛЕТ

В указанной возрастной группе диагностика ОП не должна проводиться лишь на основании денситометрических критериев. Международное общество по клинической денситометрии (ISCD) рекомендует вместо T-критерия использовать Z-критерий: при его значениях  $-2,0$  SD и ниже следует давать определение «низкая МПК для данного хронологического возраста» или «ниже ожидаемых по возрасту значений», а при значениях выше  $-2,0$  SD – «в пределах ожидаемых по возрасту значений». Критерии ВОЗ могут применяться у женщин в перименопаузе [16].

Диагноз ОП может быть поставлен только у лиц с клинически значимыми хрупкими переломами (проксимального отдела бедра или позвонков) или в случае других низкоэнергетических переломов в сочетании с низкой МПК. Измерение МПК рекомендуется лицам с известными вторичными причинами ОП или хрупкими переломами в анамнезе; особое внимание следует уделять репродуктивной дисфункции – аменорее у женщин и гипогонадизму у мужчин. Генетическое обследование следует выполнять при подозрении на наследственное заболевание, основанном как на семейном анамнезе, так и дополнительных клинических призна-

ках, указывающих на моногенетическое заболевание костей [17].

Этиологическое лечение должно быть начато у лиц с вторичной причиной ОП. Всем пациентам показан прием препаратов кальция и витамина D, при этом факторы риска (курение, кофеин, алкоголь) по возможности должны быть скорректированы, а потребление белка, физическая активность, вес и дефицит половых стероидов – нормализованы [18].

### ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Для лечения ОП в настоящее время в России применяются препараты как с антирезорбтивным, так и анаболическим действием (табл. 2). Все лекарства доказали свою эффективность в отношении снижения риска переломов в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (РКИ). Проведенные в последующем многочисленные метаанализы подтвердили их противопереломное действие.

К антирезорбтивным средствам относятся бисфосфонаты и деносуаб. Бисфосфонаты могут использоваться для предупреждения патологических переломов и повышения МПК у пациентов с постменопаузальным ОП (алендроновая, ризедоновая, ибандоновая и золедроновая кислоты), лечения ОП у мужчин (алендроновая и золедроновая кислоты), при глюкокортикоидном ОП (алендроновая и золедроновая кислоты). Золедроновую кислоту в дозе 5 мг 1 раз в год дополнительно рекомендуется назначать после хирургического лечения по поводу патологического перелома проксимального отдела бедра для предупреждения новых переломов и улучшения выживаемости пациентов, что было продемонстрировано в многоцентровом рандомизированном исследовании HORIZON RFT [19].

Терапия ОП может назначаться в любой последовательности на усмотрение врача и с учетом пожеланий пациента по режиму дозирования. Решение о применении таблетированных или парентеральных форм антирезорбтивных препаратов принимается индивидуально исходя из анализа соотношения преимуществ к риску нежелательных реакций [5].

Таблица 2. Препараты для лечения остеопороза в России

Препарат (МНН)	Дозы	Прием	Режим
Алендроновая кислота	70 мг	Внутри	1 раз в неделю
Ризедоновая кислота	35 мг	Внутри	1 раз в неделю
Ибандоновая кислота	150 мг	Внутри	1 раз в месяц
	3 мг	Внутривенно	1 раз каждые 3 мес
Золедроновая кислота	5 мг	Внутривенно	1 раз в год
Деносуаб	60 мг	Подкожно	2 раза в год
Терипаратид	20 мкг	Подкожно	1 раз в день
Стронция ранелат	2 г	Внутри	1 раз в день



Российские эксперты разработали алгоритм выбора терапии ОП при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Пациентов с ОП эксперты условно разделили на имеющих умеренный или высокий риск переломов (уровень доказательности D – мнение членов Экспертного совета) [20].

К лицам с умеренным риском рекомендовано относить пациентов с ОП без переломов в анамнезе, у которых выявлено снижение МПК больше чем на 2,5 СО по Т-критерию или имеющих 10-летний риск основных остеопоротических переломов по FRAX выше порога вмешательства, а также пациентов с одним низкоэнергетическим переломом (кроме перелома позвонка или проксимального отдела бедренной кости) при МПК в зоне остеопении или в норме (Т-критерий более -2,5 СО) или 10-летнем риске основных переломов по FRAX ниже 30%. У этой категории пациентов эксперты считают целесообразным начинать лечение с пероральных бисфосфонатов (алендроновая или ризедроновая кислоты 1 раз в неделю или ибандроновая кислота 1 раз в месяц), а оптимальная продолжительность терапии должна составлять не менее 5 лет при хорошей переносимости и приверженности пациента к лечению [20].

При достижении клинического эффекта (отсутствие переломов за время приема препарата, прирост или стабилизация МПК на уровне  $>-2,0$  СО по Т-критерию) может быть сделан перерыв в лечении до 2 лет. Однако пациенты должны находиться под ежегодным диспансерным наблюдением для возможности возобновления терапии в случае возникновения перелома при низком уровне травмы или отрицательной динамики при денситометрическом контроле [20]. Максимальный период приема пероральных бисфосфонатов составляет 10 лет [21].

При противопоказаниях к назначению пероральных бисфосфонатов (стриктура пищевода, ахалазия, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, неспособность больного стоять или сидеть прямо по крайней мере 30 мин после приема препарата) лечение рекомендуется начинать сразу с парентеральных антирезорбтивных средств. Среди бисфосфонатов это ибандроновая кислота, которая выпускается в форме раствора для внутривенного струйного введения (применяется 1 раз в 3 мес), или золедроновая кислота для внутривенного капельного введения (1 раз в год). Противопоказанием к использованию как парентеральных, так и пероральных бисфосфонатов является нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации  $<35$  мл/мин), гипокальциемия.

Кроме бисфосфонатов, антирезорбтивным действием обладает генно-инженерный биологический препарат деносуаб, который является полным человеческим моноклональным антителом. В отличие от парентеральных бисфосфонатов он вводится подкожно с режимом дозирования 1 раз в 6 мес. Деносуаб может назначаться для предупреждения патологических переломов и повышения МПК у женщин с постменопаузальным ОП, у мужчин с повышенным риском переломов, при глюкокортикоидном ОП, а также для предупреждения потери МПК и переломов в отсутствие костных метастазов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию [5].

Деносуаб рекомендуется назначать пациентам с большой потерей МПК в кортикальной кости, а также больным, у которых лечение бисфосфонатами было неэффективно или не позволило достичь желаемой прибавки МПК. Это связано с тем, что, в отличие от бисфосфонатов, которые накапливаются в местах активного ремоделирования (трабекулярная кость), деносуаб равномерно распределяется как в трабекулярной, так и кортикальной кости. Деносуаб может применяться у пациентов с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации  $<35$  мл/мин) [5].

Лечение парентеральными препаратами назначается, как правило, на 3 года, а затем при достижении клинического эффекта после применения золедроновой или ибандроновой кислоты возможны так называемые лекарственные каникулы, подобные тем, что были описаны выше для пероральных бисфосфонатов [20].

По окончании лечения деносуабом описано увеличение риска переломов позвонков, особенно у лиц, уже имевших их в анамнезе. Это связано с тем, что, в отличие от бисфосфонатов, которые связываются с гидроксипатитом кости и длительно в ней находятся, действие деносуаба обратимо после полной элиминации его из крови. Поэтому для поддержания достигнутого эффекта необходимо перевести пациента на бисфосфонаты: с этой целью может быть назначена алендроновая кислота на один год через 6 мес после последней инъекции деносуаба или золедроновая кислота однократно через 8 мес [22].

К группе высокого риска эксперты рекомендуют относить пациентов, перенесших перелом позвонка, проксимального отдела бедра или два и более периферических переломов при любой величине МПК и независимо от показателя риска переломов по FRAX. Кроме того, в эту группу должны входить лица, перенесшие хотя бы один перелом и имеющие МПК по Т-критерию  $-2,5$  СО и менее в поясничном отделе позвоночника и/или прокси-



мальном отделе бедра. Также сюда следует относить людей с 10-летним риском основных переломов по FRAX 30% и более [19]. У таких пациентов рекомендуется начинать лечение сразу с парентеральных препаратов: бисфосфонатов (золедроновая или ибандроновая кислоты), деносуаба или терипаратида. По сравнению с парентеральными бисфосфонатами деносуаб имеет преимущества при значительном снижении МПК (Т-критерий ниже  $-3,5$  SD).

При множественных компрессионных переломах позвонков и других костей скелета, а также при неэффективности или непереносимости антирезорбтивной терапии следует назначить терипаратид. Этот препарат имеет анаболическое действие на кость при интермиттирующем подкожном введении 20 мкг 1 раз/сут. Проведенные клинические рандомизированные исследования продемонстрировали его эффективность у женщин в постменопаузе с патологическими переломами тел позвонков в анамнезе независимо от исходного снижения МПК, предшествующих переломов и возраста [23], у мужчин с ОП [24] и пациентов с глюкокортикоидным ОП [25]. Перед назначением терипаратида необходимо исключить наличие у пациента гиперкальциемии, повышения уровня щелочной фосфатазы неясного генеза, гиперпаратиреоза и других метаболических заболеваний скелета (кроме самого ОП), а также онкологических заболеваний и метастазов в кости.

Терапия терипаратидом может продолжаться не более 24 мес, при этом перерыв в лечении по различным причинам, в том числе связанный с COVID-19, не должен превышать 3 мес. Для закрепления достигнутого увеличения МПК рекомендуется назначить препараты, обладающие антирезорбтивным действием, — деносуаб для дальнейшего прироста МПК или золедроновую кислоту для сохранения достигнутого эффекта [5].

В настоящее время не рекомендуется использовать стронция ранелат в рутинной практике для лечения ОП ввиду высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и тромбозов на фоне его приме. Назначение этого лекарственного средства возможно только пациентам с тяжелым ОП, когда ни один другой препарат не подходит [5]. В качестве меры предосторожности врачу следует проводить оценку сердечно-сосудистого риска перед назначением стронция ранелата и каждые 6 мес на протяжении всего периода лечения этим препаратом [26].

Антиостеопоротическое лечение должно проводиться на фоне приема кальция (500–1000 мг/сут) и нативного витамина D<sub>3</sub> (минимум 800 МЕ/сут), так как по результатам многочисленных РКИ именно при такой схеме терапии доказана эффективность как антирезорбтивных, так анаболических препаратов [5].

Вместо нативного витамина D (колекальциферола) можно использовать альфакальцидол, который имеет преимущество для назначения у пожилых лиц с высоким риском падений [27]. Прием активных метаболитов витамина D по сравнению с колекальциферолом приводил к большему приросту МПК, а также снижению риска переломов позвонков и периферических костей как при первичном, так и глюкокортикоидном ОП [7]. Альфакальцидол можно использовать как совместно с бисфосфонатами, так и в качестве монотерапии при глюкокортикоидном ОП [7]. При лечении активными метаболитами витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) возможно развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, поэтому они должны применяться только под регулярным врачебным контролем [5].

Пациентам с переломами тел позвонков, бедренной кости или множественными переломами в анамнезе, а также с риском основных переломов по FRAX 30% и более рекомендуется продолжать непрерывное длительное лечение ОП золедроновой кислотой или внутривенной формой ибандроновой кислоты не менее 6 лет. После этого при достижении клинического эффекта (стабилизации или повышении МПК и отсутствии новых переломов) можно временно прекратить терапию с последующим динамическим ежегодным наблюдением. В случае снижения МПК или развития нового перелома лечение следует возобновить.

В настоящее время существует мало данных о том, какова должна быть тактика через 6 лет непрерывного лечения, поэтому решение для каждого конкретного больного должно приниматься индивидуально [19]. Лечение деносуабом может продолжаться до 10 лет, поскольку в течение этого времени его применение эффективно и безопасно [28, 29]; после отмены препарата, как говорилось выше, необходимо перевести пациента на бисфосфонаты.

Одним из важных моментов лечения ОП является определение срока после низкоэнергетического перелома, через который можно начинать антиостеопоротическую терапию. Другой существенный вопрос — надо ли при уже проходящем лечении отменять препарат до тех пор, пока не произошла консолидация костей? Исследования, проведенные с использованием антирезорбтивных лекарственных средств, показали отсутствие их негативного эффекта на заживление переломов [28, 29], а применение терипаратида сопровождалось более быстрым образованием костной мозоли по сравнению со сроками естественной регенерации или на фоне приема бисфосфонатов [30].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе реализации федерального проекта «Старшее поколение» на врача первичного звена возлагаются



обязанности по раннему выявлению лиц, имеющих ОП и/или высокий риск переломов, а также своевременному назначению антиостеопоротического лечения. В арсенале врачей имеется достаточный спектр фармакологических средств с доказанной эффективностью в отношении увеличения МПК и снижения риска переломов. Для достижения желаемого результата терапии необходимо сочетание множества факторов, из которых наиболее важными становятся обоснованный выбор лекарствен-

ного препарата, длительность и правильность его использования, а также приверженность пациента к лечению. Патогенетическая терапия должна проводиться на фоне приема добавок кальция и нативного витамина D, а в отдельных случаях – его активных метаболитов. Вновь произошедшие переломы не должны рассматриваться как противопоказание или причина для отсроченного начала медикаментозного лечения, а также перерыва в приеме антиостеопоротических препаратов.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. с соавт. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы [обзор литературы]. *Травматология и ортопедия России*. 2018; 1: 155–168. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168. [Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu. et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects [Review]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2018; 1: 155–168 [in Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>.
2. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома. *Современная ревматология*. 2016; 3: 29–34. [Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V., Lesnyak O.M. Economic aspects of complicated osteoporosis: The cost of treatment in the first year after fracture. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016; 3: 29–34 [in Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-29-34>.
3. Аудит состояния проблемы остеопороза – 2020. Доступ: <https://osteoporosis-russia.ru/audit-sostoyaniya-problemy-osteoporoz-2020> (дата обращения – 11.02.2022). [Audit of the state of the problem of osteoporosis 2020. URL: <https://osteoporosis-russia.ru/audit-sostoyaniya-problemy-osteoporoz-2020> (date of access – 11.02.2022)].
4. Добровольская О.В., Торопцова Н.В. Постменопаузальный остеопороз: качество жизни пациенток после переломов. Эффективная фармакотерапия. 2015; 46: 8–13. [Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V. Postmenopausal osteoporosis: post-fracture quality of female patients' life. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2015; 46: 8–13 [in Russ.]].
5. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. с соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021; 2: 4–47. [Belaya Z.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021; 2: 4–47 [in Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/osteo12930>.
6. Siminoski K., Jiang G., Adachi J.D. et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2005; 16(4): 403–10. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-004-1709-z>.
7. Остеопороз: руководство для врачей. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 464 с. [Osteoporosis: a guide for physicians. Ed. by Lesnyak O.M. Moscow: GEOTAR-Media. 2016; 464 pp. (in Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-3986-9.
8. Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C. et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001; 285(3): 320–23. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.285.3.320>.
9. Gehlbach S., Saag K.G., Adachi J.D. et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(3): 645–53. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1476>.
10. Dede A.D., Tournis S., Dontas I., Trovas G. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. *Metabolism*. 2014; 63(12): 1480–90. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.002>.
11. National Osteoporosis Foundation (NOF) and International Society for Clinical Densitometry (ISCD). Recommendations to DXA Manufacturers for FRAX® Implementation Guide. URL: <http://www.nof.org/files/nof/public/content/resource/862/files/392.pdf> [date of access – 11.02.2022].
12. Bauer D.C., Black D.M., Bouxsein M.L. et al. Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Bone Quality Project. Treatment-related changes in bone turnover and fracture risk reduction in clinical trials of anti-resorptive drugs: A meta-regression. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(4): 634–42. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3355>.
13. Diez-Perez A., Adachi J.D., Agnusdei D. et al. IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012; 23(12): 2769–74. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2093-8>.
14. Bauer D., Garnero P., Hochberg M. et al. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: The fracture intervention trial. *J Bone Miner Res*. 2005; 21(2): 292–99. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.051018>.
15. Yamamoto T., Tsujimoto M., Hamaya E., Sowa H. Assessing the effect of baseline status of serum bone turnover markers and vitamin D levels on efficacy of teriparatide 20 mg/day administered subcutaneously in Japanese patients with osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2013; 31(2): 199–205. <https://dx.doi.org/10.1007/s00774-012-0403-z>.
16. International Society for Clinical Densitometry. 2013 ISCD official positions – adult. URL: <http://www.altecmico.com/wp-content/uploads/2016/02/2013-ISCD-Official-Positions-%E2%80%93-Adult.pdf> [date of access – 11.02.2022].
17. Pepe J., Body J.J., Hadji P. et al. Osteoporosis in premenopausal women: A clinical narrative review by the ECTS and the IOF. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(8): dgaa306. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa306>.
18. Rozenberg S., Bruyere O., Bergmann P. et al. How to manage osteoporosis before the age of 50. *Maturitas*. 2020; 138: 14–25. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.05.004>.
19. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007; 357(18): 1799–809. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa074941>.
20. Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю. с соавт. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция экспертного совета российской ассоциации по остеопорозу. *Профилактическая медицина*. 2019; 1: 57–65. [Mazurov V.I., Lesnyak O.M., Belova K.Yu. et al. Algorithm for selection of



- drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *Profilakticheskaya medicina = The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019; 1: 57–65 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.17116/profmed20192201157>.
21. Adler R., El-Hajj Fuleihan G., Bauer D. et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016; 31(1): 16–35. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2708>.
  22. Белая Ж.Е., Bilezikian J.P., Ершова О.Б. с соавт. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). *Остеопороз и остеопатии*. 2018; 1: 17–22. [Belaya Z.E., Bilezikian J.P., Ershova O.B. et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018; 1: 17–22 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.14341/osteo9760>.
  23. Gallagher J., Genant H., Crans G. et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(3): 1583–87. <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0826>.
  24. Orwoll E., Scheele W., Paul S. et al. The effect of teriparatide [Human Parathyroid Hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003; 18(1): 9–17. <https://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.1.9>.
  25. Saag K., Shane E., Boonen S. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 357(20): 2028–39. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa071408>.
  26. European Medicines Agency: Protelos/Osseor (strontium ranelate) to remain available but with further restrictions 15 April 2014 EMA 235924/2014. *J Rheumatol*. 2005; 32: 1556–62.
  27. Richey F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int*. 2008; 82(2): 102–7. <https://dx.doi.org/10.1007/s00223-008-9102-0>.
  28. Bone H.G., Wagman R.B., Brandi M.L. et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(7): 513–23. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9).
  29. Silverman S.L., Kupperman E.S., Bukata S.V. et al. Fracture healing: A consensus report from the International Osteoporosis Foundation Fracture Working Group. *Osteoporos Int*. 2016; 27(7): 2197–206. <https://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3513-y>.
  30. Malouf-Sierra J., Tarantino U., Garcia-Hernandez P.A. et al. Effect of teriparatide or risedronate in elderly patients with a recent pertrochanteric hip fracture: Final results of a 78-week randomized clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2017; 32(5): 1040–51. <https://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3067>.

Поступила/Received: 18.11.2021

Принята в печать/Accepted: 25.02.2022



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Наталья Владимировна Торопцова**, д.м.н., зав. лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: torop@iramn.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

**Оксана Анатольевна Никитинская**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: nikitinskaya@niir.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

**Ольга Валерьевна Добровольская**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: epid@iramn.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

### ABOUT THE AUTHORS:

**Natalya V. Toroptsova**, MD, head of the Laboratory of osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: torop@iramn.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

**Oksana A. Nikitinskaya**, PhD, senior researcher of the Laboratory of osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: nikitinskaya@niir.su. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6759-8367>

**Olga V. Dobrovolskaya**, PhD, researcher of the Laboratory of osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: epid@iramn.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2809-0197>



©В.А. Ли́ла, В.И. Мазуров, А.М. Ли́ла, 2022

## «НЕПОЛНАЯ» СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

В.А. ЛИ́ЛА<sup>1</sup>, В.И. МАЗУРОВ<sup>1</sup>, А.М. ЛИ́ЛА<sup>2,3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

**Аннотация.** Трудности диагностики системной красной волчанки (СКВ) связаны с тем, что нередко появлению развернутых клинических признаков заболевания предшествует бессимптомный период с минимальными лабораторными проявлениями заболевания. При наличии менее 4 критериев SLICC 2012 г. в клинической практике в настоящее время используется термин «неполная» СКВ. В представленной лекции подробно рассматриваются аутоиммунные феномены в бессимптомный период заболевания (так называемая доклиническая СКВ), дана характеристика «неполной» СКВ, освещены ее клинико-иммунологические особенности, проблемы ранней диагностики, предикторы трансформации «неполной» СКВ в «достоверную», представлены алгоритм диагностики и ведения данной категории пациентов, а также современная тактика лечения.

**Ключевые слова:** доклиническая волчанка, «неполная» системная красная волчанка, ранняя диагностика системной красной волчанки, антинуклеарный фактор.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** В.А. Ли́ла, В.И. Мазуров, А.М. Ли́ла. «Неполная» системная красная волчанка в реальной клинической практике: трудности диагностики.

Терапия. 2022; 2: 86–95.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.86-95>

86

## «INCOMPLETE» SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN REAL CLINICAL PRACTICE: DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS

LILA V.A.<sup>1</sup>, MAZUROV V.I.<sup>1</sup>, LILA A.M.<sup>2,3</sup><sup>1</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

**Abstract.** Difficulties in diagnosing of systemic lupus erythematosus (SLE) are due to the fact that often the appearance of advanced clinical signs of the disease is preceded by an asymptomatic period with minimal laboratory manifestations of the disease. If less than 4 2012 SLICC criteria are met, the term «incomplete» SLE is currently used in clinical practice. The presented lecture considers in details autoimmune phenomena in the asymptomatic period of the disease (so-called preclinical SLE), characterizes «incomplete» SLE, its clinical and immunological features, problems of early diagnosis, predictors of the transformation of «incomplete» SLE into «accurate» SLE, presents algorithm for diagnosing and managing that certain category of patients, as well as modern tactics of curation.

**Key words:** preclinical lupus, incomplete systemic lupus erythematosus, early diagnosis of systemic lupus erythematosus, antinuclear factor.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Lila V.A., Mazurov V.I., Lila A.M. «Incomplete» systemic lupus erythematosus in real clinical practice: difficulties of diagnosis.

Therapy. 2022; 2: 86–95.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.86-95>



## ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) - системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы с развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1, 2]. Глобальная распространенность СКВ, по различным данным, составляет от 4 до 250 случаев на 100 тыс. взрослого населения, в России – 9,0–20,6 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от региона, а заболеваемость – 0,3–1,6 на 100 тыс. населения [2, 3]. Медико-социальная значимость СКВ обусловлена рядом факторов, к которым относится поражение лиц молодого, трудоспособного возраста, чаще женщин, рецидивирующим и неуклонно прогрессирующим течением с поражением жизненно важных органов, снижением качества жизни, высокой инвалидизацией пациентов, а также частым развитием побочных эффектов проводимой терапии, особенно при применении глюкокортикоидов (сахарный диабет, артериальная гипертензия, интеркуррентные инфекции, остеопороз и др.) [2].

В связи с этим особую актуальность приобретает ранняя диагностика СКВ, так как своевременно назначенная (попадание в «окно возможности») патогенетическая терапия является важным фактором достижения ремиссии заболевания. Согласно точке зрения ряда авторов, дебюту СКВ предшествует доклиническая фаза, характеризующаяся нарушениями иммунологической толерантности с экспрессией аутоантител, признаками иммунной дисрегуляции и неспецифическими клиническими симптомами (лихорадкой, потерей массы тела, утомляемостью, артралгией, миалгией), которая в течение короткого периода потенциально может трансформироваться в раннюю стадию заболевания [4].

## ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕНЕЗ

В основе гетерогенности СКВ лежит широкий спектр клинических проявлений и иммунологических нарушений, из-за чего у пациентов может наблюдаться любая комбинация симптомов, претерпевающих динамику в течение болезни и проводимой терапии [5, 6]. К факторам риска заболевания относят генетическую предрасположенность (у кровных родственников пациентов с СКВ риск развития заболевания в 17 раз выше, чем в популяции); полиморфизм генов HLA II класса (наличие ассоциации аллелей HLA-DR2 и HLA-DR3); врожденный дефицит компонентов комплемента C4a, C4b, C1q и др.; повышенный синтез интерферона (ИФН) I типа дендритными клетками; нарушение клиренса апоптотических

клеток, что приводит к образованию циркулирующих иммунных комплексов, которые впоследствии откладываются в различных органах и тканях, вызывая их иммунное повреждение; периоды быстрых гормональных изменений (беременность, послеродовой период, стимуляция овуляции во время экстракорпорального оплодотворения, применение эстрогенов и др.); вирусные инфекции, стресс, факторы внешней среды (в особенности ультрафиолетовое облучение), курение, прием некоторых лекарственных препаратов (противосудорожных, противотуберкулезных, антигипертензивных, антибиотиков и др.) [7–12]. Тем не менее окончательных данных, которые бы количественно описывали вклад данных факторов риска в развитие заболевания, на сегодняшний день не представлено.

В основе патогенеза СКВ лежит образование антител к ядрам и отдельным компонентам собственных клеток с формированием циркулирующих иммунных комплексов, которые откладываются в базальной мембране кожи, клубочках почек и других органах, вызывая иммуновоспалительное повреждение тканей [13, 14]. В последние годы большое значение придается изучению гиперпродукции ИФН I типа («ИФН I типа генный автограф») как одного из ведущих элементов патогенеза не только СКВ, но и ряда других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. В частности, установлена ассоциация гиперпродукции ИФН I типа с развитием СКВ в группах риска [10, 12].

Сложность верификации СКВ заключается в фенотипическом разнообразии клинической картины, а также учащении случаев стертых и атипичных форм заболевания. С учетом этого одну из ключевых ролей в диагностике СКВ приобретают лабораторные маркеры – антиядерные антитела, включающие в первую очередь антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), антигену Смита (анти-Sm), рибонуклеопротеину (анти-РНП), анти-Ro/SSA- и анти-La/SSB-антитела, а также антитела к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт), кардиолипину (IgM, IgG) и  $\beta$ 2-гликопротеину I [1, 4, 15].

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз СКВ устанавливается на основании клинико-лабораторных данных в соответствии с одними из критериев SLICC 2012 г./EULAR/ACR 2019 г. Чаще в клинической практике используются классификационные критерии Клиники международного сотрудничества по системной красной волчанке (SLICC 2012 г. – The Systemic Lupus International Collaborating Clinics; табл. 1). Диагноз СКВ ставится при наличии 4 критериев, один из которых должен быть клиническим и один – иммунологическим [1, 15–17].



Таблица 1. Классификационные критерии системной красной волчанки SLICC, 2012 г. [1]

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ	
1	<b>Острое, активное поражение кожи:</b> • сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания); • буллезные высыпания; • токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ; • макулопапулезная сыпь; • фотосенсибилизация: – кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет или – подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазиями)
	<b>Хроническая кожная волчанка:</b> • классическая дискоидная сыпь локализованная (выше шеи) или генерализованная (выше и ниже шеи); • гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи; • панникулит; • поражение слизистых оболочек; • отечные эритематозные бляшки на туловище; • капилляриты (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей); • дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая, или overlap
3	<b>Язвы слизистых оболочек</b> (в отсутствие следующих причин, таких как васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вируса герпеса, воспалительные заболевания кишечника, реактивный артрит и употребление кислых пищевых продуктов): • ротовой полости (неба, щек, языка); • носовой полости
4	<b>Нерубцовая алопеция</b> – диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками (в отсутствие следующих причин, таких как очаговая алопеция, лекарственная вследствие дефицита железа и андрогенная)
5	<b>Артрит:</b> • синовит с вовлечением 2 или более суставов, характеризующийся отеком или выпотом, или • болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 мин
6	<b>Серозит:</b> • типичный плеврит в течение более чем 1 дня, или плевральный выпот, или шум трения плевры; • типичная перикардальная боль (боль в положении лежа, купируемая в положении сидя с наклоном вперед) в течение более чем 1 дня, или перикардальный выпот, или шум трения перикарда, или электрокардиографические признаки перикардита; • в отсутствие следующих причин, таких как инфекция, уремия и перикардит Дресслера
7	<b>Поражение почек:</b> • соотношение уровня «белок/креатинин» (или суточная протеинурия) в моче более 500 мг белка за 24 ч, или • эритроциты в моче 5 или более, или цилиндры в моче 5 или более
8	<b>Нейропсихические поражения:</b> • эпилептический приступ; • психоз; • моно-/полиневрит (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит); • миелит; • патология черепно-мозговых нервов/периферическая нейропатия (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и сахарный диабет); • острое нарушение сознания (в отсутствие других причин, в том числе токсических/метаболических, лекарственных, уремии)
9	Гемолитическая анемия
10	<b>Лейкопения</b> $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ , по крайней мере один раз (в отсутствие других причин, таких как синдром Фелти, лекарственные и портальная гипертензия), или <b>лимфопения</b> $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ , по крайней мере один раз (в отсутствие других причин, таких как прием глюкокортикоидов, лекарства, инфекция)
11	<b>Тромбоцитопения</b> $<100 \cdot 10^9/\text{л}$ , по крайней мере один раз (в отсутствие других причин, таких как лекарства, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура)
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ	
1	<b>Антинуклеарные антитела</b> выше уровня диапазона референс-лаборатории
2	<b>Антитела к двуспиральной ДНК</b> выше уровня диапазона референс-лаборатории или более двукратного увеличения при использовании иммуноферментного метода (ELISA)
3	Наличие <b>антител к ядерному антигену Sm</b> (анти-Sm)
4	Антифосфолипидные антитела положительные, определенные любым из следующих способов: • положительный волчаночный антикоагулянт; • ложноположительная реакция Вассермана; • средний или высокий титр антител к кардиолипину уровня (IgA, IgG или IgM); • положительный результат теста на анти-b2-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM)
5	<b>Низкий комплемент:</b> • низкий C3, C4 или • низкий CH50
6	<b>Положительная реакция Кумбса</b> при отсутствии гемолитической анемии



Классификационные критерии СКВ постоянно совершенствуются, последние из них были опубликованы European League Against Rheumatism (EULAR) и American College of Rheumatology (ACR) в 2019 г. (EULAR/ACR 2019 г.). Главным отличием представленных критериев является выявление антинуклеарного фактора (АНФ) в титре  $\geq 1:80$  методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием эпителиальных клеток человека HEp2 (human epithelial cells type 2) в качестве «входного» критерия, без наличия которого диагноз СКВ маловероятен. Эти критерии сфокусированы на увеличении их значимости (чувствительность – 89%, специфичность – 97%) в отношении ранней диагностики заболевания [2, 15, 17–19]. В последней версии рекомендаций по диагностике СКВ в качестве основного критерия предложено также учитывать часто встречающуюся в клинической практике «необъяснимую лихорадку», которая более типична для ранней стадии СКВ, чем для других заболеваний [20].

Следует подчеркнуть, что положительные результаты определения АНФ имеют не только диагностическую и прогностическую значимость, но также применяются для оценки активности СКВ и характеристики ее клинико-иммунологических субтипов [21]. Однако АНФ может встречаться и при других системных заболеваниях соединительной ткани, аутоиммунных неревматических болезнях (аутоиммунном тиреоидите, вирусном гепатите, рассеянном склерозе), на фоне применения некоторых лекарственных средств (антиконвульсантов, противотуберкулезных препаратов, ингибиторов факторов некроза опухоли альфа и др.). Невысокие титры АНФ могут обнаруживаться и у здоровых людей, при этом частота его выявления увеличивается среди лиц старшей возрастной группы [18, 22]. Важную роль играет титр обнаруживаемого АНФ: в здоровой популяции титр АНФ  $\geq 1:80$  встречается в 20%, а АНФ  $\geq 1:160$  – лишь в 5%. В связи с этим ряд авторов считает целесообразным увеличить диагностический титр АНФ с  $\geq 1:80$  до  $\geq 1:160$  для повышения его значимости как основного входящего критерия СКВ [17, 19, 23, 24].

Для правильной интерпретации результата АНФ необходимо оценивать не только выявляемый титр антител, но также характер его свечения и наличие так называемых защитных антител – anti-DFS70 [25, 26]. Положительный результат выявления АНФ может быть связан с anti-DFS70-аутоантителами – особым видом антинуклеарных антител с характерным мелкокрапчатым свечением (dense fine-speckled) [27]. Окончательных данных в отношении того, являются ли аутоантитела против DFS70 дополнительным «антимаркером» системных аутоиммунных ревматических заболеваний или биомаркером наличия какой-либо

другой аутоиммунной патологии, на сегодняшний день нет, хотя, по данным ряда авторов, они часто обнаруживаются при синдроме хронической усталости, миалгическом энцефаломиелите, атопическом дерматите, реже при тиреоидите Хашимото, очаговой алопеции, саркоидозе, паранеопластических процессах и др. [25, 27–29]. Согласно Ochs R.L. et al. (2016), по крайней мере 5–10% здоровых людей, у которых не развиваются ревматические заболевания при контролируемом наблюдении, могут быть носителями anti-DFS70 [28]. В свою очередь, по данным Gundin S. et al. (2016), ни у одного из 181 пациента, находившегося под динамическим наблюдением в течение 10 лет без клинических симптомов, но с положительным результатом АНФ только за счет свечения anti-DFS70-аутоантител и без обнаружения других антиядерных антител, системное заболевание соединительной ткани (СЗСТ) не развилось [26]. Таким образом, выявление моноспецифических антител к DFS70 может рассматриваться как потенциальный лабораторный критерий для исключения диагноза СКВ и других СЗСТ у АНФ-позитивных лиц [26]. Недавно Moroni L. et al. (2020) показали, что тест на антитела против DFS70 способен помочь избежать ненужных диагностических процедур у АНФ-позитивных пациентов с неспецифическими признаками системного аутоиммунного заболевания и свести к минимуму использование ресурсов здравоохранения [30].

В качестве дополнительного теста для верификации диагноза «неполной» (вероятной) СКВ можно использовать тест волчаночной полоски (ТВП) – обнаружение иммунореактантов, включающих IgA, IgM, IgG, и компонентов комплемента C3- и C1q методом прямой иммунофлюоресценции в биоптате неповрежденного участка кожи в области верхней трети плеча. Тест определяется положительным у 60,7% больных с достоверной и у 47% с вероятной СКВ, при этом он ассоциирован с активностью заболевания [31,32]. ТВП может служить дополнительным диагностическим инструментом в группе вероятной СКВ, особенно при выявлении иммунореактантов IgM и IgG в характерных для этого заболевания сочетаниях (IgM + IgG и IgM + IgG + C3) [31, 32].

## ДОКЛИНИЧЕСКАЯ СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Известно, что некоторые лабораторные маркеры могут обнаруживаться за многие месяцы и годы до развития типичных клинических симптомов СКВ, включая антитела, не входящие в классификационные критерии SLICC 2012 г. [33–35, 39]. Доклинический бессимптомный период характеризуется появлением АНФ, общего для



аутоимунных заболеваний, а в последующем — высокоспецифичных для СКВ антител, таких как анти-дсДНК и анти-Sm [35–37]. По данным ряда авторов, ретроспективный анализ показателей 132 больных с СКВ свидетельствовал о том, что повышенный титр АНФ (1:120 и выше) определялся за 10 лет (в среднем за 4 года) до верификации диагноза у 78% пациентов с СКВ, антифосфолипидные антитела — за 7,6 года (в среднем за 3 года) у 18%, анти-дсДНК — за 2,5 года у 55%, анти-Sm, анти-U1RNP — за несколько месяцев до диагностированной болезни [33] (рис. 1).

### «НЕПОЛНАЯ» СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

При наличии нескольких критериев СКВ (клинических и иммунологических), но отсутствии достоверных 4 критериев ACR 1997 г. или SLICC 2012 г. диагностируется «неполная» (вероятная) СКВ [4, 31, 36, 42]. В настоящее время нет общепризнанного термина, определяющего это состояние; в научной литературе можно встретить термины «неполная», «латентная», «вероятная», «потенциальная», «ранняя» СКВ. Как уже было отмечено, для постановки достоверного диагноза необходимо наличие 4 критериев, из которых минимум один должен быть клиническим и один иммунологическим [1]. «Неполная» СКВ иногда считается легкой формой заболевания и часто описывается как предшественник клинически очерченного варианта СКВ [36]. Согласно имеющимся

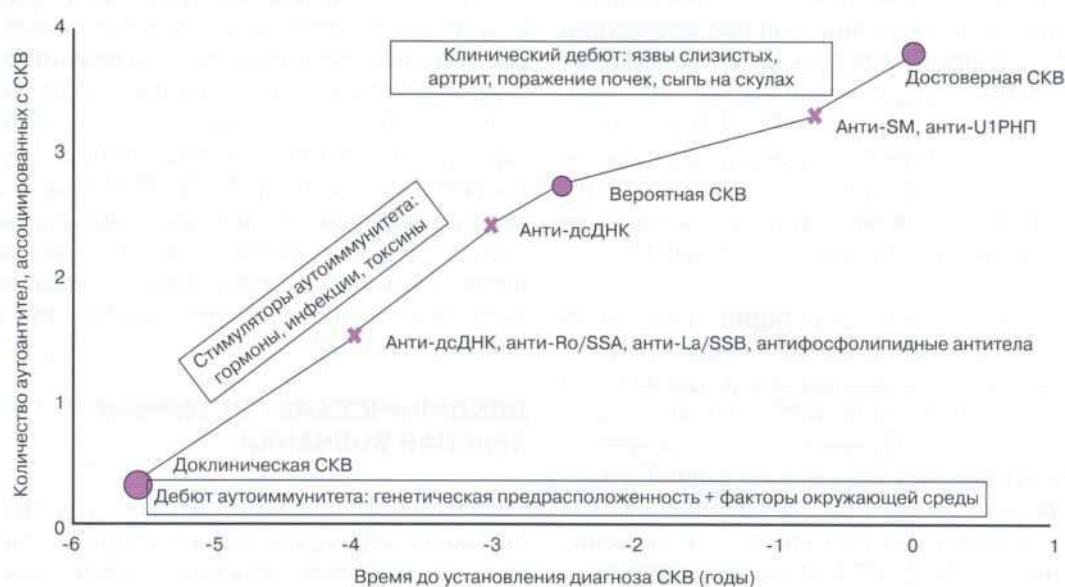
данным, «неполная» СКВ в 10–50% прогрессирует до достоверной СКВ, обычно в течение 5 лет после начала заболевания [37–39].

Вместе с тем данные реальной клинической практики указывают на то, что большое количество пациентов без явно выраженных клинических проявлений могут многие месяцы и годы оставаться без диагноза и лечения [4, 36]. Так, согласно результатам, полученным на основании анализа многонациональной когорты LUMINA (631 пациент), только у 15% исследованных имело место типичное начало СКВ с наличием достаточных критериев для постановки диагноза; у остальных средняя длительность развития клинических симптомов варьировала от 39 до 14 меѐ [40].

У больных СКВ наблюдается системное поражение органов и тканей с многообразием клинической картины, что обусловлено широким спектром продуцируемых органонеспецифических антител. Это и различные кожные поражения (характерная «бабочка» в области скуловых дуг и крыльев носа, дискоидные высыпания, многоформная экссудативная эритема, фотодерматит и другие кожные эквиваленты), часто артрит, язвы на слизистой полости рта, серозит с поражением органов дыхания (плеврит) и сердца (перикардит), асептический эндокардит Либмана–Сакса, поражение почек и центральной нервной системы, гематологические (анемия, лейко- и тромбоцитопения) и иммунологические нарушения (высокие титры АНФ, анти-дсДНК, анти-Sm, антител к кардиолипину и др.), входящих в критерии SLICC 2012 г. При этом

90

Рис. 1. Аутоантитела и клинические особенности, ассоциирующиеся с эволюцией системной красной волчанки\*



Примечание: \* — адаптировано из [33].

СКВ — системная красная волчанка; анти-SM — антитела к антигену Смита; анти-дсДНК — антитела к двуспиральной ДНК; анти-U1RNP — антитела к рибонуклеопротеину; АНА — антиядерные антитела.



болезнь может дебютировать только одним или двумя признаками, что существенно затрудняет ее диагностику на ранних этапах.

Среди первых клинических проявлений, наиболее часто встречающихся при «неполной» СКВ, большинство авторов отмечает острое поражение кожи, лихорадку, фотосенсибилизацию, артралгии, образование язв на слизистой оболочке полости рта, изменения в анализах крови (цитопения, появление антител к ДНК и кардиолипину, гипокомплементемия) [31, 36, 37, 39, 41, 42].

Согласно данным испанского регистра RELESSER, при анализе данных 345 пациентов с «неполной» СКВ наиболее частыми клиническими проявлениями заболевания были артралгии/артрит (44,2%), различные гематологические нарушения (43,7%), фоточувствительность (20,5%), поражение кожи (17,7%), синдром Рейно (19,1%) [37]. Наряду с этим отмечались и лабораторные маркеры: положительный АНФ (94,7% случаев), диагностические титры анти-дсДНК, анти-Sm и антифосфолипидных антител (55,1%).

«Неполная» СКВ часто описывается как легкий вариант СКВ с кожно-слизистыми проявлениями [4, 31, 39]. Вместе с тем имеются наблюдения и о тяжелом течении с необратимым повреждением жизненно важных органов. Так, в исследовании Aberle T. et al. (2017) у 3397 пациентов с клиническим диагнозом СКВ было проанализировано (по данным медицинских карт) соответствие установленного диагноза критериям ACR и SLICC [43]. Оказалось, что у 9% пациентов диагноз не соответствовал ни одному из них, однако у больных уже развились повреждения жизненно важных органов: среди них в 6% случаев был диагностирован серозит, в 5% – поражение почек и в 1% – поражение нервной системы. При этом большинство из этих «неклассифицируемых» пациентов получали гидроксихлорохин и/или глюкокортикоиды, а 10% нуждались в назначении другой иммуносупрессивной терапии [43]. Нам представляется важным, что в последней версии рекомендаций по диагностике СКВ в качестве одного из основных критериев предложено учитывать часто встречающуюся в клинической практике «необъяснимую лихорадку», которая более характерна для ранней стадии СКВ, чем для других заболеваний [20].

### ПРЕДИКТОРЫ ПЕРЕХОДА «НЕПОЛНОЙ» СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ В ДОСТОВЕРНУЮ

Интересные данные были представлены Al Daabil M. et al. (2014), которые провели ретроспективный анализ (за 20-летний период) медицинской документации 264 пациентов с «неполной» волчанкой [39]. Согласно получен-

ным результатам, достоверная СКВ развилась у 56 (21%) из них, при этом симптомами-предикторами были язвы на слизистой полости рта, стойкая протеинурия или изменения мочевого осадка, а также наличие анти-дсДНК. Другие авторы среди предикторов трансформации выделяют также женский пол, возраст моложе 40 лет, сыпь на коже в области скуловых дуг и крыльев носа («бабочка»), наличие антител к кардиолипину [38, 39, 44, 45].

Одним из лабораторных маркеров трансформации является повышение уровня экспрессии генов ИФН, коррелирующего с образованием антител класса IgG к двуспиральной ДНК, Ro/SSA, La/SSB и РНП [46]. Доказано также, что высокий уровень циркулирующего ИФН альфа может выявляться у пациентов до постановки диагноза СКВ, у родственников первой линии, а также ассоциируется с развитием заболевания в группах риска [10, 46, 47]. Поскольку гиперпродукция ИФН I типа не всегда коррелирует с активностью СКВ и риском развития обострений, обсуждается вероятность того, что ИФН I типа может играть важную патогенетическую роль не в развернутой стадии, а в дебюте заболевания, для которого характерен иной цитокиновый профиль [46, 47].

Для улучшения диагностики Lambers W.M. et al. (2019) предложили критерии «неполной» СКВ, в которых входным критерием служит АНФ в титре  $\geq 1:80$  в сочетании с одним и более клиническим и/или иммунологическим критерием (табл. 2) [41].

Таблица 2. Критерии «неполной» системной красной волчанки [41]

**Основной критерий – АНФ в титре  $\geq 1:80$ , выявленный на Нер-2 эпителиальных клетках человека**

**В сочетании с более чем одним из следующих критериев:**

- острая или подострая кожная волчанка;
- язвы слизистой полости рта или носа;
- алопеция;
- синовит;
- серозит;
- поражение нервной системы;
- поражение почек

**Или при наличии более двух из следующих критериев:**

- гематологические нарушения (гемолитическая анемия/лейкопения/лимфопения/тромбоцитопения);
- иммунологические нарушения (анти-дсДНК, анти-Sm, антифосфолипидные антитела, гипокомплементемия, положительный тест Кумбса);
- отягощенная наследственность по аутоиммунным ревматическим заболеваниям

**Отсутствие достоверных критериев СКВ ACR 1997 и/или SLICC 2012**

**Примечание:** АНФ – антиядерный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к антигену Смита.



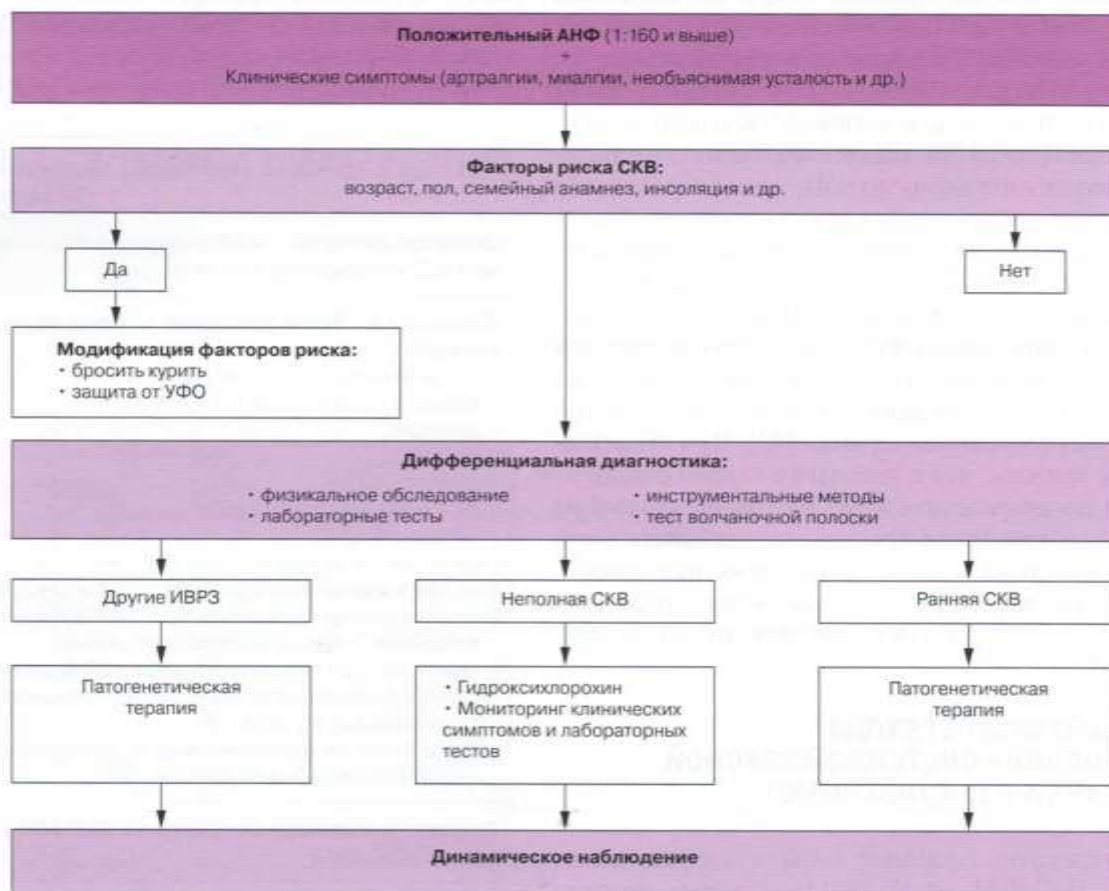
## ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ «НЕПОЛНОЙ» СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Все пациенты со «случайно» выявленным положительным результатом АНФ в титре  $\geq 1:160$  и неспецифическими симптомами (лихорадкой, артралгиями, миалгиями, алопецией, необъяснимой усталостью и др.) должны быть направлены на консультацию к ревматологу, который оценивает анамнестические данные, наличие и выраженность клинических симптомов, результаты лабораторных тестов (общий анализ крови и мочи, С-реактивный белок, титр антител к экстрагируемым ядерным антигенам, скрининг на анти-дсДНК и антифосфолипидные антитела, определение циркулирующих иммунных комплексов, С3-, С4-компонентов комплемента и др.) и инструментальных исследований. С целью проведения дифференциальной диагностики рекомендовано выполнение ТВП, который может служить дополнительным диагностическим методом у пациентов с «неполной» волчанкой, особенно при наличии в биоптатах кожи отложений

IgG и/или IgM, а также при выявлении более одного иммунореактанта.

Пациентам должны быть предоставлены рекомендации по модификации факторов риска, а также динамическому наблюдению. Одним из вариантов медикаментозной терапии в этот период является назначение гидроксихлорохина, который продемонстрировал свою эффективность при различных вариантах СКВ в отношении поражений кожи и суставов, а также легкий иммуносупрессивный и антитромботический эффект [18, 48, 49]. Блокируя toll-подобные рецепторы 7 и 9 типа плазматоидных дендритных клеток, гидроксихлорохин ингибирует выработку ИФН альфа, который играет решающую роль в патогенезе СКВ [50]. Препарат обладает хорошей переносимостью и при отсутствии абсолютных противопоказаний назначается в дозе 200–400 мг/сут в соответствии с современными рекомендациями EULAR/ACR 2019 г. [2, 16]. Гидроксихлорохин разрешен к применению при беременности и грудном вскармливании. В связи с возможным риском развития ретинопатии пациентам рекомендуется ежегодное офтальмологическое обследование.

Рис. 2. Алгоритм диагностики и ведения пациентов с неполной системной красной волчанкой



Примечание: АНФ – антинуклеарный фактор; СКВ – системная красная волчанка; УФО – ультрафиолетовое облучение; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания.



дование, однако это осложнение встречается достаточно редко (1:5000) [16].

В Северо-Западном государственном медицинском университете им. И.И. Мечникова в 2013–2019 гг. было проведено исследование, которое включало 38 пациентов с «неполной» СКВ [51]. После установления диагноза «неполной» СКВ при отсутствии противопоказаний всем пациентам был назначен гидроксихлорохин (Плаквенил) в дозе 400 мг/сут с учетом действующих клинических рекомендаций [2, 48–50, 52]. При контрольном обследовании через 6 мес установлено, что у 37% пациентов наблюдалась регрессия клинических симптомов и нормализация лабораторных показателей, у 26% сохранились положительные иммунологические тесты без каких-либо клинических проявлений, в то время как у 21% пациентов произошла трансформация «неполной» в достоящую СКВ, а у 16% были диагностированы дру-

гие заболевания (ревматоидный артрит, болезнь Шегрена и др.).

На рисунке 2 представлен разработанный нами алгоритм диагностики и ведения пациентов с «неполной» СКВ, который был апробирован в реальной клинической практике и показал свою информативность. В частности, мониторинг состояния пациентов позволяет определить тех из них, у которых существует высокая вероятность «перехода» «неполной» СКВ в достоверную (развитие артритов, кожных симптомов, нарастание титра АНФ, появление анти-дсДНК, анти-Sm и др.). При этом важно еще раз подчеркнуть, что «неполная» СКВ потенциально может быть «окном возможности» для своевременных терапевтических интервенций с целью уменьшения бремени болезни и, возможно, предотвращения ее трансформации в развернутую волчанку.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Соловьев С.К. Системная красная волчанка. В кн.: Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020; 113–136. [Soloviev S.K. Systemic lupus erythematosus. In: Russian clinical guidelines. Rheumatology. E. by Nasonov E.L. Moscow: GEOTAR-Media. 2020; pp.113–136 (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-5398-8.
2. Системная красная волчанка. В кн.: Клиническая ревматология. Под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-нота. 2021; 231–252. [Systemic lupus erythematosus. In: Clinical rheumatology. Ed. by Mazurov V.I. Moscow: E-noto. 2021; pp. 231–252 (In Russ.)]. ISBN: 978-5-906023-26-1.
3. Lim S., Drenkard C., McCune W. et al. Population-based lupus registries: Advancing our epidemiologic understanding. Arthritis and rheumatism. 2009; 61(10): 1462–66. <https://dx.doi.org/10.1002/art.24835>.
4. Robertson J., James J. Preclinical systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 2014; 40(4): 621–35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.07.004>.
5. Allen M., Rus V., Szeto G. Leveraging heterogeneity in systemic lupus erythematosus for new therapies. Trends Mol Med. 2021; 27(2): 152–71. <https://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2020.09.009>.
6. Lockshin M., Barbhaiya M., Izmirly P. et al. SLE: Reconciling heterogeneity. Lupus Sci Med. 2019; 6(1): e000280. <https://dx.doi.org/10.1136/lupus-2018-000280>.
7. Costenbader K., Schur P. We need better classification and terminology for «people at high-risk of or in the process of developing lupus». Arthritis Care Res (Hoboken). 2015; 67(5): 593–96. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.22484>.
8. Deane K., El-Gabalawy H. Pathogenesis and prevention of rheumatic disease: focus on preclinical RA and SLE. Nat Rev Rheumatol. 2014; 10(4): 212–28. <https://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.6>.
9. Kuo C., Grainge M., Valdes A. et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. JAMA Intern Med. 2015; 175(9):1518–26. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3528>.
10. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019; 4: 452–461. [Nasonov E.L., Avdeeva A.S. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019; 4: 452–461 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2019-452-461>.
11. Manderson A., Botto M., Walport M. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. Annu Rev Immunol. 2004; 22: 431–56. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104549>.
12. Bengtsson A., Ronnblom L. Role of interferons in SLE. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017; 31(3): 415–28. <https://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2017.10.003>.
13. Fu S., Wang H., Gaskin F. et al. Pathogenesis of proliferative lupus nephritis from a historical and personal perspective. Clin Immunol. 2017; 185: 51–58. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2016.07.024>.
14. Choi J., Kim S., Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus—an update. Curr Opin Immunol. 2012; 24(6): 651–57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2012.10.004>.
15. Aringer M., Johnson S. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. Rheumatology (Oxford). 2020; 59(Suppl 5): v4–v11. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa379>.
16. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G. et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2021; 80(1): 14–25. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218272>.
17. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Асеева Е.А., Лиля А.М. Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки. Доктор.Ру. 2021; 7: 40–50. [Panafidina T.A., Popkova T.V., Aseeva E.A., Lila A.M. A modern approach to the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Doctor.Ru. 2021; 7: 40–50 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-7-40-50>.
18. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019; 78(6): 736–45. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>.



19. Leuchten N., Hoyer A., Brinks R. et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70(3): 428–38. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23292>.
20. Tedeschi S., Johnson S., Boumpas D. et al. Developing and refining new candidate criteria for systemic lupus erythematosus classification: an international collaboration. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70(4): 571–81. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23317>.
21. Pisetsky D.S. Antinuclear antibody testing – misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(8): 495–502. <https://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.74>.
22. Abeles A., Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med*. 2013; 126(4): 342–48. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.09.014>.
23. Tan E., Feltkamp E., Smolen J. et al. Range of antinuclear antibodies in «healthy» individuals. *Arthritis Rheum*. 1997; 40(9): 1601–11. <https://dx.doi.org/10.1002/art.1780400909>.
24. Wandstrat A., Carr-Johnson F., Branch V. et al. Autoantibody profiling to identify individuals at risk for systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2006; 27(3): 153–60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2006.09.001>.
25. Choi M., Clarke A., St Pierre Y. et al. The prevalence and determinants of anti-DFS70 autoantibodies in an international inception cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017; 26(10): 1051–59. <https://dx.doi.org/10.1177/0961203317692437>.
26. Gundin S., Irure-Ventura J., Asensio E. et al. Measurement of anti-DFS70 antibodies in patients with ANA-associated autoimmune rheumatic diseases suspicion is cost-effective. *Auto Immun Highlights*. 2016; 7(1): 10. <https://dx.doi.org/10.1007/s13317-016-0082-1>.
27. Conrad K., Rober N., Andrade L.E., Mahler M. The clinical relevance of anti- DFS70 autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017; 52(2): 202–16. <https://dx.doi.org/10.1007/s12016-016-8564-5>.
28. Ochs R.L., Mahler M., Basu A. et al. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: Integrating basic science with clinical understanding. *Clin Exp Med*. 2016; 16(3): 273–93. <https://dx.doi.org/10.1007/s10238-015-0367-0>.
29. Pashnina I.A., Krivolopova I.M., Fedotkina T.V. et al. Antinuclear autoantibodies in health: Autoimmunity is not a synonym of autoimmune disease. *Antibodies (Basel)*. 2021; 10(1): 9. <https://dx.doi.org/10.3390/antib10010009>.
30. Moroni L., Restovic G., Cervera R. et al. Economic Analysis of the use of anti-DFS70 antibody test in patients with undifferentiated systemic autoimmune disease symptoms. *J Rheumatol*. 2020; 47(8): 1275–84. <https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.190533>.
31. Ли́ла В.А. Клинико-лабораторные взаимосвязи у пациентов с различными вариантами течения системной красной волчанки. *Современная ревматология*. 2020; 1: 26–31. [Lila V.A. Clinical and laboratory relationships in patients with different variants of the course of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 1: 26–31 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-26-31>.
32. Ли́ла В.А., Мазуров В.И. Профиль иммунологических маркеров в биоптатах кожи у пациентов с вероятной и достоверной системной красной волчанкой. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021; 1: 39–48. [Lila V.A., Mazurov V.I. Profile of immunological markers in skin biopsies from patients with probable and confirmed systemic lupus erythematosus. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni I.I. Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021; 1: 39–48 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17816/mechnikov63358>.
33. Choi M., Barber M., Clarke C. et al. Preventing the development of SLE: Identifying risk factors and proposing pathways for clinical care. *Lupus*. 2016; 25(8): 838–49. <https://dx.doi.org/10.1177/0961203316640367>.
34. Scofield R.H. Autoantibodies as predictors of disease. *Lancet*. 2004; 363(9420): 1544–46. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16154-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16154-0).
35. Leuchten N., Hoyer A., Brinks R. et al. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: A systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70(3): 428–38. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23292>.
36. Bourn R., James J. Preclinical lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27(5): 433–39. <https://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000199>.
37. Rúa-Figueroa I., Richi P., Lopez-Longo F. Comprehensive description of clinical characteristics of a large systemic lupus erythematosus cohort from the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) with emphasis on complete versus incomplete lupus differences. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(1): e267. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000267>.
38. Stahl H., Nived O., Sturfelt G. Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. *Lupus*. 2004; 13(2): 85–88. <https://dx.doi.org/10.1191/0961203304lu4770a>.
39. Al Daabil M., Massarotti E., Fine A. Development of SLE among «potential SLE» patients seen in consultation: Long-term follow-up. *Int J Clin Pract*. 2014; 68(12): 1508–13. <https://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12466>.
40. Bertoli A., Vila L., Reveille J. et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) LIII: disease expression and outcome in acute onset lupus. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(4): 500–4. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.076059>.
41. Lambers W., Westra J., Jonkman M. et al. Incomplete systemic lupus erythematosus – what remains after application of ACR and SLICC criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72(5): 607–14. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23894>.
42. Gatto M., Saccon F., Zen M. et al. Preclinical and early systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019; 33(4): 101422. <https://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2019.06.004>.
43. Aberle T., Bourn R., Munroe M. et al. Clinical and serological features distinguish patients with incomplete lupus classification from systemic lupus erythematosus patients and controls. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017; 69(12): 1780–88. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23201>.
44. Olsen N., Li Q., Quan J. et al. Autoantibody profiling to follow evolution of lupus syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(4): R174. <https://dx.doi.org/10.1186/ar3927>.
45. Vila L., Mayor A., Valentín A. et al. Clinical outcome and predictors of disease evolution in patients with incomplete lupus erythematosus. *Lupus*. 2000; 9(2): 110–15. <https://dx.doi.org/10.1191/096120300678828073>.
46. Li Q., Zhou J., Lian Y. et al. Interferon signature gene expression is correlated with autoantibody profiles in patients with incomplete lupus syndromes. *Clin Exp Immunol*. 2010; 159(3): 281–91. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04057.x>.
47. Morimoto A., Flesher D., Yang J. et al. Association of endogenous anti-interferon- $\alpha$  autoantibodies with decreased interferon pathway and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011; 63(8): 2407–15. <https://dx.doi.org/10.1002/art.30399>.
48. Соловьёв С.К., Ли́ла А.М., Мазуров В.И. с соавт. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 1: 5–14. [Soloviev S.K., Lila A.M., Mazurov V.I. Systemic lupus erythematosus: new horizons



- for diagnosis and therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020; 1: 5–14 [In Russ.]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2020-5-14>.
49. Mosca M., Costenbader K., Johnson S. et al. Brief report: How do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? A multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 71(1): 91–98. <https://dx.doi.org/10.1002/art.40674>.
  50. Costedoat-Chalumeau N., Dunogue B., Morel N. et al. Hydroxychloroquine: A multifaceted treatment in lupus. *Presse Med*. 2014; 43(6 Pt 2): e167–e180. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.03.007>.
  51. Лила В.А. Клинико-морфологические взаимосвязи при различных вариантах течения системной красной волчанки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2021; 24 с. [Lila V.A. Clinical and morphological relationships in various variants of the course of systemic lupus erythematosus. Abstract of the thesis of a candidate of medical sciences. Saint Petersburg. 2021; 24 pp. [In Russ.]].
  52. Gatto M., Zen M., Iaccarino L., Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol*. 2019; 15(1): 30–48. <https://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0133-2>.

Поступила/Received: 19.11.2021

Принята в печать/Accepted: 24.02.2022



### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Виктория Александровна Лила**, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: [liu\\_lo@mail.ru](mailto:liu_lo@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5006-3358>. SPIN-код: 8348-2910

**Вадим Иванович Мазуров**, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: [maz.nwgmui@yandex.ru](mailto:maz.nwgmui@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>. SPIN-код: 6823-5482

**Александр Михайлович Лила**, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 2115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а. Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. E-mail: [amlila@mail.ru](mailto:amlila@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

### ABOUT THE AUTHORS:

**Victoria A. Lila**, postgraduate student of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191015, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: [liu\\_lo@mail.ru](mailto:liu_lo@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5006-3358>. SPIN: 8348-2910

**Vadim I. Mazurov**, MD, professor, academician of the RAS, head of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191015, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. E-mail: [maz.nwgmui@yandex.ru](mailto:maz.nwgmui@yandex.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>. SPIN: 6823-5482

**Alexander M. Lila**, MD, professor, Director of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, head of the Department of rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 2115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: [amlila@mail.ru](mailto:amlila@mail.ru). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>



©А.В. Торгашина, 2022

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА

**А.В. ТОРГАШИНА**

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



**Аннотация.** В статье рассматриваются вопросы дифференциальной диагностики болезни Шегрена, в частности, обсуждаются различные причины таких наиболее распространенных клинических проявлений, как сухой синдром и сиаломегалия. Проанализированы возможные причины как гиподиагностики, так и гипердиагностики болезни Шегрена.

**Ключевые слова:** болезнь Шегрена, сухой синдром, сиаломегалия, MALT-лимфома.

**Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** А.В. Торгашина. Дифференциальная диагностика болезни Шегрена. Терапия. 2022; 2: 96–102.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.96-102>

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SJOGREN'S DISEASE

**TORGASHINA A.V.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

96

**Abstract.** The article describes differential diagnosis of Sjogren's syndrome, in particular, various causes of the most common clinical manifestations such as sicca syndrome and sialomegaly are discussed. The possible causes of both underdiagnosis and overdiagnosis of Sjogren's syndrome are analyzed.

**Key words:** Sjogren's disease, sicca syndrome, sialomegaly, MALT lymphoma.

**The author declares no conflict of interests.**

**For citation:** Torgashina A.V. Differential diagnosis of Sjogren's disease.

Therapy. 2022; 2: 96–102.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.96-102>

### ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Шегрена (БШ) – хроническое системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным поражением экзокринных желез, развитием системных проявлений и высоким риском лимфопролиферативных осложнений [1]. По некоторым данным, БШ – второе по частоте встречаемости аутоиммунное заболевание. Распространенность его варьирует в среднем от 61 до 280 случаев на 100 000 человек в зависимости от страны и дизайна исследования [2]. По России точная статистика неизвестна. На поздних стадиях заболевание приводит к существенному снижению качества жизни, а у некоторых пациентов сопровождается развитием тяжелых, жизнеугрожающих осложнений.

Диагностика БШ представляет собой непростую задачу и подразумевает участие врачей разных специальностей: ревматолога, стоматолога и офтальмолога. Критерии диагностики неоднократно пересматривались, последний вариант критериев 2016 г. ACR/EULAR требует исключения ряда заболеваний со схожей клинической симптоматикой, что затрудняет диагностический процесс [3].

Частота развития сухого синдрома увеличивается с возрастом и достигает 30% среди женщин старше 65 лет. Объективное снижение железистой функции встречается лишь в 4% случаев и слабо коррелирует с жалобами на сухость. Распространенность же пациентов с БШ в этой популяции составляет только 0,04% [2].

Первые проявления сухого синдрома могут быть довольно субъективными. Длительное время они



не воспринимаются пациентами как патология и выявляются только при активном расспросе. В связи с этим заболевание остается нераспознанным в течение многих лет и диагноз устанавливается на поздней стадии при наличии необратимых деструктивных изменений в железах и лимфопролиферативных осложнениях. Период времени от появления первых симптомов до постановки диагноза составляет в среднем около 4 лет [4]. Наличие системных проявлений БШ, таких как васкулит, поражение суставов, легких и другое, в некоторых случаях ускоряет направление пациента к ревматологу и облегчает диагностику. БШ, протекающая преимущественно с поражением желез, длительное время остается нераспознанной. Данная обзорная статья посвящена дифференциальной диагностике основных железистых проявлений БШ – сухого синдрома и сиаломегалии.

### СУХОСТЬ ВО РТУ

Термин «сухость во рту», или ксеростомия, используется для описания субъективных ощущений больного. Исследования показали, что это очень распространенный симптом, встречающийся у 20% населения в целом [5]. Здоровый взрослый человек продуцирует в сутки 0,5–1,5 л слюны. До 90% слюны вырабатывается тремя парами больших желез, остальное количество – малыми слюнными железами, расположенными по всей слизистой оболочке полости рта. Ксеростомия может быть связана со снижением выработки слюны

либо с уменьшением ее вязкости. Однако жалобы на сухость в полости рта могут иметь и пациенты с нормальной функцией слюнных желез. В ходе эпидемиологических исследований было выявлено увеличение частоты ксеростомии с возрастом, что, вероятно, связано со снижением у ряда пациентов способности желез компенсировать возрастные потери ацинарной ткани [6].

Снижение потока слюны имеет множество неблагоприятных последствий: деминерализация зубной эмали, множественный кариес, периодонтит, инфекции в ротовой полости. Галитоз, ощущение жжения и боли во рту, затруднение жевания, нарушение речи, дисгевзия и дисфагия также могут быть следствием тяжелой ксеростомии. Жалобы на сухость во рту, как правило, свидетельствуют о снижении саливации на 40–50% от нормы [7]. В разных странах в качестве нормальных значений саливации приняты разные величины, например, значения стимулированной саливации в норме составляют более 2,5 мл/5 мин [8]. Исследования показали, что женщины чаще страдают от ксеростомии, чем мужчины. Такие привычки, как курение, употребление алкоголя, кофеинсодержащих напитков, также способствуют появлению ксеростомии. Сильный храп, дыхание через рот, тревожно-депрессивный синдром могут служить причиной сухого синдрома. В этих случаях процесс обратим, если исключить неблагоприятный фактор [9]. Кроме того, сухой синдром может вызывать прием некоторых медицинских препаратов (табл.).

Таблица. Фармакологические препараты, вызывающие сухой синдром

Механизм развития сухости	Фармакологическая группа	Препараты
Антихолинергическое действие	Трициклические антидепрессанты	Амитриптин, кломипрамин
	Антипсихотики	Фенотиазин, респиридон, клозапин, препараты лития
	Антагонисты мускариновых рецепторов	Оксибутинин
	Диуретики	Фуросемид, торасемид
	Антигистаминные препараты	Лоратадин, хлорфенирамин, гидроксизин, дифенгидрамин, цетиризин
	Противопаркинсонические препараты	Амантадин, леводопа
	Бронходилататоры	Ипратропия бромид
Симпатомиметики	Атропин и его аналоги	Атропин
	Антидепрессанты	Венлафаксин, дулоксетин, мirtазапин
	Антигипертензивные препараты	Метопролол, клонидин, празозин
	Бронходилататоры	Сальбутамол, формотерол
	Миорелаксанты	Тизанидин
Синергическое действие	Противомигренозные препараты	Золмитриптан
	Опиоиды	Фентанил, трамадол
	Небензодиазепиновые гипнотики	Золпидем, зопиклон
Прочее	Бензодиазепины	Алпразолам, лоразепам, диазепам, триазолам
	Ингибиторы протонной помпы	Омепразол
	Антибиотики	Амоксициллин, тетрациклин, метронидазол
	Антиретровирусные препараты	Диданозин, ингибиторы протеазы
	Прочие препараты	Ретиноиды



## СУХОСТЬ В ГЛАЗАХ

Сухость в глазах – классический симптом БШ. Пациентов беспокоит раздражение, повышенная чувствительность глаз, зуд, чувство песка, инородного тела в глазах при отсутствии внешних признаков воспаления. Также пациенты жалуются на светобоязнь, снижение функциональной остроты зрения (при вождении автомобиля, чтении, работе за компьютером), ощущение пленки на поверхности глаза. Некоторые отмечают невозможность ношения контактных линз. Симптомы усугубляются низким уровнем влажности, воздействием сигаретного дыма, сухого кондиционированного воздуха, приемом ряда медикаментов (антихолинэргических, антигистаминных препаратов и др.).

При этом сухость в глазах – распространенная и неспецифическая жалоба, которая может иметь самые разные причины. Однако в таком сложном вопросе, как диагностика БШ, врач не может опираться лишь на субъективные жалобы пациента. Для верификации поражения глаз именно в рамках БШ важное значение приобретают специальные пробы: тест Ширмера, время разрыва слезной пленки (проба Норна), окрашивание конъюнктивы и роговицы витальными красителями (лиссамином зеленым и флюоресцином). Ни один из этих тестов не является высокоспецифическим, поэтому при постановке диагноза БШ важна комплексная оценка состояния глаз, слюнных желез и иммунологического статуса пациента [10].

Диагностика сухого кератоконъюнктивита (СКК) при БШ крайне важна, так как отсутствие своевременной иммуносупрессивной терапии может привести к тяжелым осложнениям. Снижение лакримации повышает риск развития бактериальных и грибковых инфекций. В отсутствие терапии СКК при БШ может осложниться формированием стерильных язв, расплавлением роговицы и ее перфорацией. Еще одно инвалидизирующее осложнение синдрома сухого глаза средней и тяжелой степени – нитчатый кератит. При этом состоянии тяжи слизи и белковые обломки отслоившихся эпителиальных клеток остаются на поверхности роговицы, вызывая сильную боль при моргании, ощущение инородного тела, светобоязнь, снижение зрения. При удалении нитей могут формироваться остаточные эпителиальные дефекты, которые становятся потенциальным очагом инфекции [11]. Изменение слезной пленки у пациентов с БШ необходимо учитывать при проведении любых манипуляций с глазной поверхностью. Описаны случаи перфорации роговицы после обычной операции по поводу катаракты [12].

Характерный для болезни Шегрена СКК встречается примерно у 4% здорового населения старше 65 лет [13]. Важно помнить и о других причинах развития сухого глаза. Первичный или вторичный

дефицит слезной пленки может сформироваться, например, при обструкции протоков слезной железы, нейротрофических патологиях роговицы, стать следствием рефлекторного блока после лазерной коррекции зрения. Изолированное снижение времени разрыва слезной пленки встречается при состояниях, связанных с повышенным испарением слезы при нормальной ее секреции. Например, при дисфункции мейбомиевых желез, дефиците витамина А, ношении контактных линз [14].

## ПОРАЖЕНИЕ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Одним из ярких симптомов при БШ является сиаладенит, который наблюдается как минимум у половины пациентов. Чаще поражаются околоушные железы, которые могут вовлекаться в процесс попеременно или же симметрично. Увеличение желез может быть сопровождаться болью, сохраняться несколько дней и спонтанно разрешаться. Длительно сохраняющееся увеличение желез, особенно сопровождающееся их уплотнением, должно насторожить в отношении развития лимфом [15].

Поражение слюнных желез при БШ гистологически характеризуется перидуктальной лимфоцитарной инфильтрацией. Лимфоциты являются поликлональными. Сохраняющаяся длительное время инфильтрация распространяется и замещает нормальную паренхиматозную ткань железы. Образующиеся лимфоэпителиальные островки сужают просвет протоков. Гистологическая картина паренхиматозной инфильтрации слюнных желез и сужение протоков называется лимфоэпителиальным сиаладенитом. У части страдающих им пациентов в последующем развивается лимфома [16].

Лимфомы при БШ в абсолютном большинстве случаев В-клеточные, они происходят из опухолевого клона В-лимфоцитов, который возникает на фоне персистирующей реактивной пролиферации. Со временем моноклональные В-лимфоциты замещают нормальную В-клеточную популяцию, что приводит к развитию MALT-лимфомы (mucosa-associated lymphoid tissue – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками). MALT-ткань в норме отсутствует в слюнных железах и формируется в них лишь в результате хронического воспаления. Большинство лимфом при БШ – экстранодальные В-клеточные лимфомы маргинальной зоны. Кроме MALT-лимфом при БШ встречаются фолликулярные и В-крупноклеточные лимфомы. Наиболее часто поражаются околоушные железы. При лимфопролиферативной трансформации отмечается быстрое и стойкое увеличение желез, которые становятся плотными и безболезненными при пальпации. При приеме пищи не возникает колебаний размера пораженной железы. При подозрении на развитие лимфомы необходимо проведение инцизионной



биопсии для верификации ее типа и соответственно определения прогноза [17].

Поражение слюнных желез может встречаться и при других системных ревматических заболеваниях. IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) – иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся возникновением опухолеподобных очагов в одном или нескольких органах за счет фибровоспалительных изменений с гиперсекрецией иммуноглобулина G 4 подкласса (IgG4) в тканях и/или сыворотке крови. IgG4-C3 может локализоваться практически во всех органах и тканях, при этом поражение слюнных желез наблюдается в 30–50% случаев [19, 20]. Схожая клиническая картина поражения желез при IgG4-C3 и БШ, а также аналогичные морфологические изменения не позволяли до 2005 г. дифференцировать эти заболевания. При IgG4-C3 поражение слезных и слюнных желез чаще двустороннее, безболезненное, персистирующее более 3 мес. Часто поражаются поднижнечелюстные железы, однако заболевание может протекать с вовлечением околоушных и подъязычных желез. Железистая секреция чаще в норме или незначительно снижена, особенно при поражении подчелюстных желез. Поражение желез при IgG4-C3 в 50% случаев может сопровождаться изменениями параназальных синусов, в 70% определяется лимфаденопатия. Провести дифференциальный диагноз между IgG4-C3 и БШ в большинстве случаев позволяет определение анти-Ro/SSA, а также специфические рентгенологические исследования слюнных желез с введением контрастного вещества в систему протоков и сиалография. Несмотря на схожесть ультразвуковой картины в слюнных железах, при IgG4-C3, по данным сиалографии, паренхиматозный паротит не встречается. В 2019 г. были предложены новые классификационные критерии, отражающие современные представления о данной патологии [21].

Крайне редко большие слюнные железы поражаются при гранулематозе с полиангиитом, что сопровождается лихорадкой и болевым синдромом. Это состояние может быть локализованным или сочетаться с поражением параназальных синусов и глаз. Процесс бывает как двусторонним, так и односторонним. Даже при ограниченных формах гранулематоза в 67% случаев у пациентов выявляются антинейтрофильные цитоплазматические антитела, что упрощает диагностику. Подтвердить диагноз возможно также по результатам гистологического исследования биоптата слюнной железы, при котором выявляются классические для гранулематоза Вегенера изменения – гранулематозное воспаление, некроз и васкулит мелких сосудов. Однако классическая триада гистологических признаков встречается лишь в 16% случаев, а 2 типичных признака из 3 – в 22% [18].

Большое количество заболеваний неревматического спектра, также сопровождающихся пораже-

нием слюнных желез, делает необходимым широкий диагностический поиск для уточнения генеза сиаломегалии.

Сиалоз – хроническое двустороннее диффузное невоспалительное и неопухоловое симметричное увеличение больших слюнных желез вследствие гиперплазии и гипертрофии секреторных клеток. Исходом сиалоза нередко становится липоматоз слюнных желез. Данное состояние чаще безболезненное или сопровождается некоторым напряжением в железах. Сиалоз является следствием алиментарных или гормональных нарушений: сахарного диабета, гипотиреоза, уремии, хронических заболеваний печени. Помимо этого, он может провоцироваться приемом некоторых медицинских препаратов, особенно гипотензивных. *Bulimia nervosa* в 10–50% случаев также сопровождается сиалозом [22]. Наиболее часто в общей практике встречается сиалоденоз при сахарном диабете, причем в ряде случаев увеличение околоушных желез может выступать первым проявлением заболевания. Алкоголизм и алкогольный цирроз сопровождаются сиалоденозом в 30–86% случаев. Патогенез сиалоденоза не ясен и объясняется некоторыми учеными нейропатическими процессами в автономной нейрорегуляции, которые ведут к дисбалансу между ацинарным синтезом белка и его секрецией. Терапия этого состояния заключается в лечении вызвавшего его первичного заболевания [23].

Бактериальный острый сиаладенит является следствием инфекционного бактериального процесса в ротовой полости и чаще всего диагностируется у пациентов старше 60 лет. Нормальный отток слюны, как правило, защищает протоки и паренхиму железы от ретроградной колонизации бактериями. Кроме того, сама слюна обладает антибактериальными свойствами благодаря наличию сиаловых кислот, IgA антител и лизоцима. Обструктивные состояния, затрудняющие нормальный отток, способствуют развитию инфекционного процесса. Острый бактериальный паротит характеризуется внезапным диффузным увеличением слюнных желез, сопровождающимся их уплотнением и болезненностью. Болевой синдром в ряде случаев очень сильный в связи с увеличением давления под фиброзной капсулой железы. Процесс может быть как двусторонним, так и односторонним. Предрасположенность околоушных желез к инфекционному поражению обусловлена отсутствием бактериостатического муцина в их серозном секрете. Поднижнечелюстные железы поражаются редко. В 90% случаев инфекционный процесс вызван *Staphylococcus aureus* [24].

Нарушение нормального оттока слюны может способствовать развитию обструктивного паротита. Среди возможных его причин – сиалолитиаз, стриктуры основного протока, компрессия про-



токов извне. Рецидивирующие воспалительные процессы в такой железе приводят к формированию сиалектазии и прогрессирующей ацинарной деструкции, что у 80% пациентов приводит к выраженной ксеростомии. При обструктивном сиаладените рецидивирующее болезненное припухание околоушных желез провоцируется приемом пищи. Визуализация структуры железы при помощи ультразвука или компьютерной томографии способна помочь в определении сиалолитиаза, неопластического процесса. Сиалоектазия и стриктуры выявляются при помощи сиалографии [25].

Диффузное увеличение слюнных желез может быть обусловлено вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). У ВИЧ-инфицированных пациентов в 1–10% случаев развивается мультисистемный синдром, имеющий название «диффузный инфильтративный лимфоцитоз»; его проявления (лимфаденопатия, сухой синдром, двусторонний паротит) чрезвычайно схожи с БШ. В основе данного состояния лежит CD8+ инфильтрация пораженных органов и тканей. Впервые диффузный инфильтративный лимфоцитоз был описан до внедрения в терапию ВИЧ-инфекции антиретровирусной терапии и ассоциировался с медленным прогрессированием и меньшей частотой оппортунистических инфекционных осложнений. Сиаладенит может возникнуть на любом этапе течения ВИЧ-инфекции. Активное внедрение высокоэффективной антиретровирусной терапии несколько снизило частоту развития диффузного инфильтративного лимфоцитоза, однако в некоторых случаях этот синдром развивается и на фоне ее применения [26]. В основе этиологии паротидомегалии в данном случае лежат гиперпластическая лимфаденопатия, формирование лимфоэпителиальных кист, инфильтрация CD8+ лимфоцитами. Процесс, как правило, медленно прогрессирует, увеличение желез не сопровождается болевым синдромом. У пациентов со стойким сиаладенитом на фоне ВИЧ существует высокий риск развития В-клеточной лимфомы. При малейшем подозрении на лимфопролиферативную трансформацию необходимо проведение биопсии околоушной железы [27].

Одна из редких причин сиаломегалии – туберкулез. Околоушные железы поражаются при первичном процессе, тогда как при диссеминированном поражении легких в процесс чаще вовлекаются подчелюстные железы [28].

Сиаломегалия встречается также при саркоидозе – в 6–30% случаев. Одним из наиболее ярких синдромов поражения желез при саркоидозе является синдром Хейерфорда, который, кроме указанных проявлений, характеризуется увеитом, лихорадочным синдромом, парезом лицевого нерва. Паротидомегалия при саркоидозе сопровождается выраженной ксеростомией, без назначения иммуносупрессивной терапии она может сохраняться в

течение нескольких месяцев или лет и разрешается спонтанно. Для подтверждения саркоидоза может быть полезна малоинвазивная биопсия малых слюнных желез [29].

Увеличение слюнных желез с сопутствующей выраженной сухостью может быть последствием лучевой терапии в области головы и шеи. Сиаломегалия характеризуется болевым синдромом и постепенно купируется после завершения курса лучевой терапии. Изменения слюнных желез, индуцированные лучевой терапией, проходят 3 стадии: 1 – умеренное воспаление, интерстициальные изменения, ацинарная атрофия; 2 – воспалительная инфильтрация, фиброз интерстиция, метаплазия эпителия протоков; 3. – выраженная атрофия паренхимы [30]. Таким образом, в дальнейшем происходит развитие фиброза, атрофии железистой ткани и, как следствие, тяжелой ксеростомии, которая может ошибочно трактоваться в рамках БШ. Кроме того, лучевая терапия может индуцировать развитие в железах опухолевых процессов, таких как плеоморфная аденома, онкоцитомы [31].

Сиаладенит часто становится осложнением терапии рака щитовидной железы радиоактивным йодом. Слюнные железы, как и щитовидная железа, селективно концентрируют йод и соответственно подвергаются постлучевым изменениям. Абсорбировать  $^{131}\text{I}$  могут все слюнные железы, но наиболее активно в этот процесс вовлекаются серозные железы. Как следствие, околоушные железы, продуцирующие серозную слюну, поражаются сильнее, чем подчелюстные и подъязычные, вырабатывающие смешанный серозно-слизистый секрет. Припухание околоушной железы развивается в течение 24 ч после воздействия  $^{131}\text{I}$  и существенно уменьшается в течение последующей недели. Крайне важна в этот период стимуляция саливации, уменьшающая экспозицию, а следовательно, и повреждающее действие радиофармпрепарата. В большинстве случаев паротиты после воздействия  $^{131}\text{I}$  имеют транзиторный характер, однако может развиваться и стойкое поражение. Поздняя стадия поражения железы развивается примерно через 5 мес. Пациентов беспокоят ксеростомия, изменения вкусовых ощущений, рецидивирующие инфекции полости рта, множественный кариес [32].

Папиллярная лимфоматозная цистаденома, также известная как опухоль Уортина, – доброкачественная эпителиальная опухоль ткани слюнной железы. Примерно в 10% случаев опухоль мультифокальная, в пределах одной железы, но процесс может быть и двусторонним. Опухоль в подавляющем большинстве случаев поражает именно околоушные железы, особенно нижний полюс поверхностной доли позади угла нижней челюсти. При этом есть также сообщения о раз-



витии цистаденомы в подчелюстных или же подъязычных железах. В основе патогенеза данного заболевания лежит пролиферация протоковых элементов, сопровождающаяся вторичной лимфоцитарной инфильтрацией. Чаще заболевание развивается у лиц мужского пола старше 40 лет. Соотношение полов, по разным данным, составляет от 1,5:1 до 10:1, средний возраст заболевших – 62 года. У курящих риск развития заболевания в 5 раз выше. Опухоль представляет собой одиночные узловатые, четко очерченные, медленно растущие, образования, плотность которых варьирует от твердых до мягких. Образования безболезненные, подвижные, обычно полностью инкапсулированные. Методы визуализации позволяют выявить хорошо очерченные массы с областями прозрачности и уплотнения, представляющими собой кистозные и солидные опухолевые элементы соответственно. Окончательный диагноз опухоли устанавливают при гистологическом исследовании. Микроскопически опухоль состоит из эпителиальных и лимфоцитарных элементов. Эпителиальный элемент представлен сосочковыми, железистыми и кистозными образованиями, тогда как лимфоцитарный отличается наличием лимфорециркуляр-

ных элементов и многочисленных зародышевых центров. Кисты содержат эозинофильный секрет, аморфный материал, эпителиальные и воспалительные клетки [33]. Описаны редкие случаи опухолевой трансформации в сквамозно-клеточную карциному, мукоэпидермоидную карциному или лимфому [34]. Наличие кист при визуализационных методах обследования, лимфоэпителиальной инфильтрации железы с формированием зародышевых центров в ряде случаев способствует неверной постановке диагноза БШ при цистаденоме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, спектр заболеваний, сопровождающихся поражением слюнных желез и/или развитием сухого синдрома, достаточно широк и характеризуется сложной диагностикой. Повышение информированности об этой проблеме как узких специалистов (офтальмологов и стоматологов), так и врачей общей практики позволит им лучше ориентироваться в рассмотренных патологиях и своевременно направлять пациента с соответствующими клиническими проявлениями к ревматологу.



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сафонова Т.Н., В.И. Васильев, Лихванцева В.Г. Синдром Шегрена: руководство для врачей. Под ред. В.Г. Лихванцевой. М.: Издательство Московского университета. 2013; 600 с. [Safonova T.N., V.I. Vasiliev, Likhvantseva V.G. Sjogren's syndrome: a guide for physicians. Ed. by Likhvantseva V.G. Moscow, Moscow University Press. 2013; 600 pp. (In Russ.).] ISBN: 978-5-19-010836-1.
2. Qin, B., Wang, J., Yang, Z. et al. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 74(11): 1983–89. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205375>.
3. Shiboski C.H., Shiboski S.C., Seror R. et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(1): 35–45. <https://dx.doi.org/10.1002/art.39859>.
4. Helmick C.G., Felson D.T., Lawrence R.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(1): 15–25. <https://dx.doi.org/10.1002/art.23177>.
5. Hopcraft M.S., Tan C. Xerostomia: An update for clinicians. *Aust Dent J.* 2010; 55(3): 238–44; quiz 353. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01229.x>.
6. Cartee D.L., Maker S., Dalonges D., Manski M.C. Sjogren's syndrome: Oral manifestations and treatment, a dental perspective. *J Dent Hyg.* 2015; 89(6): 365–71.
7. Kaplan I., Zuk-Paz L., Wolff A. Association between salivary flow rates, oral symptoms, and oral mucosal status. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 106(2): 235–41. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.11.029>.
8. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017; 464 с. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media. 2017; 464 pp. (In Russ.).] ISBN: 978-5-9704-4261-6.
9. Wick J.Y. Xerostomia: Causes and treatment. *Consult Pharm.* 2007; 22(12): 985–92. <https://dx.doi.org/10.4140/tcp.n.2007.985>.
10. Beckman K.A., Luchs J., Milner M.S. Making the diagnosis of Sjogren's syndrome in patients with dry eye. *Clin Ophthalmol.* 2015; 10: 43–53. <https://dx.doi.org/10.2147/OPH>.
11. Akpek E.K., Bunya V.Y., Saldanha I.J. Sjogren's syndrome: More than just dry eye. *Cornea.* 2019; 38(5): 658–61. <https://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000001865>.
12. Murtagh P., Comer R., Fahy G. Corneal perforation in undiagnosed Sjogren's syndrome following topical NSAID and steroid drops post routine cataract extraction. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2018225428. <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-225428>.
13. Liu K.C., Huynh K., Grubbs J. Jr., Davis R.M. Autoimmunity in the pathogenesis and treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014; 14(1): 403. <https://dx.doi.org/10.1007/s11882-013-0403-7>.
14. Zeev M.S., Miller D.D., Latkany R. Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clin Ophthalmol.* 2014; 8: 581–90. <https://dx.doi.org/10.2147/OPH.S45444>.
15. Liao R., Yang H.T., Li H. Recent advances of salivary gland biopsy in Sjogren's syndrome. *Front Med [Lausanne].* 2022; 8: 792593. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.792593>.
16. Васильев В.И., Гайдук И.В., Пальшина С.Г. с соавт. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. Современная ревматология. 2019; 1: 44–51. [Vasilyev V.I., Gaiduk I.V., Palshina S.G. et al. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019; 1: 44–51 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-44-51>.



17. Cheah C.Y. Marginal zone lymphoma: present status and future perspectives. *Haematologica*. 2022; 107(1): 35–43. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2021.278755>.
18. Akiyama M., Takanashi S., Takeuchi T. Salivary gland involvement in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(11): 102940. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102940>.
19. Сокол Е.В. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя. *Терапевтический архив*. 2020; 5: 104–109. [Sokol E.V. IgG4-related disease: what do we know after 20 years. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2020; 5: 104–109 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000632>.
20. Puxeddu I., Capocchi R., Carta F. et al. Salivary gland pathology in IgG4-related disease: A comprehensive review. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 6936727. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/6936727>.
21. Сокол Е.В. Новые классификационные критерии IgG4-связанного заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR)/Европейской антиревматической лиги (EULAR), 2019. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 4: 368–375. [Sokol E.V. The new 2019 American college of rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for IgG4-related disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020; 4: 368–375 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2020-368-375>.
22. Chen S., Paul B.C., Mysiorek D. An algorithm approach to diagnosing bilateral parotid enlargement. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148(5): 732–39. <https://dx.doi.org/10.1177/0194599813476669>.
23. Scully C., Bagan J.V., Eveson J.W. et al. Sialosis: 35 cases of persistent parotid swelling from two countries. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 46(6): 468–72. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2008.01.014>.
24. Ogle O.E. Salivary gland diseases. *Dent Clin North Am*. 2020; 64(1): 87–104. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2019.08.007>.
25. Li X., Zhao Y.-N., Zhang L.-Q. Differences between radioactive iodine-induced sialadenitis and chronic obstructive parotitis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2021; S0901-5027(21)00391-X. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2021.11.003>.
26. Meer S. Human immunodeficiency virus and salivary gland pathology: an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019; 128(1): 52–59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2019.01.001>.
27. Ghrenassia E., Martis N., Boyer J. et al. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). *J Autoimmun*. 2015; 59: 19–25. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.01.010>.
28. Kim Y.H., Jeong W.J., Jung K.Y. et al. Diagnosis of major salivary gland tuberculosis: experience of eight cases and review of the literature. *Acta Otolaryngol*. 2005; 125(12): 1318–22. <https://dx.doi.org/10.1080/00016480510012246>.
29. Seve P., Pacheco Y., Durupt F. et al. Sarcoidosis: A clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells*. 2021; 10(4): 766. <https://dx.doi.org/10.3390/cells10040766>.
30. Saarialhti K., Kouri M., Collan J. et al. Intensity modulated radio-therapy for head and neck cancer: Evidence for preserved salivary gland function. *Radiother Oncol*. 2005; 74(3): 251–58. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2004.11.004>.
31. Young A., Okuyemi O.T. Benign salivary gland tumors. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 33231965.
32. Moreddu E., Baumstarck-Barrau K., Gabriel S. et al. Incidence of salivary side effects after radioiodine treatment using a new specifically-designed questionnaire. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017; 55(6): 609–12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.03.019>.
33. Agaimy A. Papillary neoplasms of the salivary duct system: A review. *Surg Pathol Clin*. 2021; 14(1): 53–65. <https://dx.doi.org/10.1016/j.path.2020.09.007>.
34. Alnoor F., Gandhi J.S., Stein M.K. et al. Follicular lymphoma diagnosed in warthin tumor: a case report and review of the literature. *Head Neck Pathol*. 2020; 14(2): 386–91. <https://dx.doi.org/10.1007/s12105-019-01045-x>.

Поступила/Received: 15.11.2021

Принята в печать/Accepted: 28.02.2022

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:**

**Анна Васильевна Торгашина**, к.м.н., зав. лабораторией редких ревматических заболеваний и болезни Шегрена ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: anna.torgashina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

**ABOUT THE AUTHOR:**

**Anna V. Torgashina**, PhD, head of the Laboratory of rare rheumatic diseases and Sjogren's disease, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: anna.torgashina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>



©В.А. Нестеренко, А.Е. Каратеев, 2022

# НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ БОЛИ

**В.А. НЕСТЕРЕНКО, А.Е. КАРАТЕЕВ**

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



**Аннотация.** Локальная инъекционная терапия (ЛИТ) – популярный метод лечения скелетно-мышечной боли (СМБ), вызванной патологией опорно-двигательного аппарата. ЛИТ широко используется при остеоартрите (ОА) различной локализации, а также при ревматической патологии околоуставных мягких тканей (тендиниты, энтезиты, бурситы и др.). Основными средствами для внутрисуставного и околоуставного введения являются глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты, коллагены, биологические средства (полинуклеотиды, аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма), а также ботулинический токсин типа А. Применение этих препаратов позволяет на относительно короткое время или длительно снизить выраженность локальных болевых ощущений и уменьшить нарушения функции, что представляется ценным дополнением к другим методам комплексной медикаментозной и немедикаментозной терапии СМБ. В настоящем кратком обзоре рассмотрена доказательная база ЛИТ, достоинства и недостатки различных средств, представлены данные по их эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** хроническая боль, остеоартрит, ревматическая патология околоуставных мягких тканей, локальная инъекционная терапия, глюкокортикоиды, гиалуроновая кислота, полинуклеотиды, коллагены, обогащенная тромбоцитами плазма, ботулинический токсин типа А.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** В.А. Нестеренко, А.Е. Каратеев. Новые возможности локальной инъекционной терапии при комплексном лечении скелетно-мышечной боли.

Терапия. 2022; 2: 103–110.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.103-110>

## NEW POSSIBILITIES OF LOCAL INJECTION THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF SKELETAL AND MUSCULAR PAIN

**NESTERENKO V.A., KARATEEV A.E.**

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

**Abstract.** Local injection therapy (LIT) is a popular treatment method of musculoskeletal pain (MSP) caused by musculoskeletal disorders. LIT is widely used in osteoarthritis (OA) of various localization, as well as in cause of rheumatic periarticular soft tissues pathology (tendinitis, enthesitis, bursitis, etc.). The main medicines for intra-articular and peri-articular administration are glucocorticoids, hyaluronic acid, collagens, biological remedies (polynucleotides, autologous platelet-rich plasma), as well as botulinum type A toxin. The use of these drugs allows to reduce the severity of local pain and dysfunction for a relatively short time or a long time, which seems to be a valuable addition to other methods of complex medicamentous and non-medicamentous MSP therapy. This brief review considers the evidence base for LIT, the advantages and disadvantages of various medicinal remedies, and presents data on their effectiveness and safety.

**Key words:** chronic pain, osteoarthritis, rheumatic pathology of periarticular soft tissues, local injection therapy, glucocorticoids, hyaluronic acid, polynucleotides, collagens, platelet-rich plasma, botulinum type A toxin.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Nesterenko V.A., Karateev A.E. New possibilities of local injection therapy in complex treatment of skeletal and muscular pain.

Therapy. 2022; 2: 103–110.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.103-110>



## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая скелетно-мышечная боль (СМБ), вызванная заболеваниями суставов и позвоночника, – актуальная медицинская и социальная проблема, требующая самого серьезного внимания. Она встречается у 15–20% жителей современной популяции, определяя снижение качества жизни и инвалидизацию сотен миллионов людей [1]. По данным эпидемиологического исследования, в нашей стране насчитывается свыше 14 млн больных остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС) и/или тазобедренного сустава (ТБС); как минимум каждый четвертый из них имеет «продвинутую» рентгенологическую стадию заболевания (III–IV) и потенциально нуждается в хирургическом лечении [2, 3]. Наличие хронической СМБ у этих пациентов не только приводит к потере работоспособности и социальной активности, но и ассоциируется с повышением риска гибели вследствие прогрессирования коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Так, в недавно опубликованном исследовании Turkiewicz A. et al. [4] было проведено сравнение частоты летальных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями, у 15 901 больных ОА и 469 177 лиц без этого заболевания. Наличие ОА КС и ОА ТБС ассоциировалось с достоверным повышением вероятности летального исхода: отношение рисков составило 1,19 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,10–1,28) и 1,13 (95% ДИ: 1,03–1,24) соответственно.

Согласно российским и зарубежным рекомендациям по лечению ОА, на первое место в терапии этого заболевания ставится применение медленно действующих симптоматических средств (SYSADOA), немедикаментозных подходов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в виде локальных и системных форм [5–7]. При неэффективности этих методов или невозможности их использования (например, при наличии противопоказаний к НПВП) врачи прибегают к локальной инъекционной терапии (ЛИТ).

## ЛОКАЛЬНАЯ ИНЪЕКЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

ЛИТ предполагает инъекционное введение различных лекарственных препаратов и биологических средств непосредственно в область патологического процесса. Этот метод лечения показан в тех случаях, когда СМБ связана с выраженным местным воспалением, повреждением или дегенеративными изменениями. ЛИТ активно применяют в комплексной терапии остеоартрита (ОА), ревматической патологии околоуставных мягких тканей (тендинитов, бурситов, энтезитов и др.), артрита и энтезита при системных ревматических заболеваниях (РЗ), неспецифической боли в спине (паравертебральное и эпидуральное введение) [8, 9].

Выполнение ЛИТ требует специальных навыков, хороших знаний клинической анатомии и физиологии скелетно-мышечной системы, а также скрупулезного соблюдения правил асептики и антисептики. В соответствии с современными требованиями все манипуляции ЛИТ необходимо проводить в малой операционной или выделенном процедурном кабинете, при этом очень часто требуются ультразвуковые или рентгенологические методы визуализации для инструментальной навигации положения иглы [8–10].

В настоящее время к основным средствам для ЛИТ относятся [8–14] (рис.):

- глюкокортикоиды (ГК), такие как метилпреднизолон, триамцинолон, бетаметазон. Оказывают местное противовоспалительное действие, уменьшая воспалительную реакцию, отек и боль;
- препараты гиалуроновой кислоты. Выполняют функцию «вискозуплементации», заменяя утраченную при патологии функцию естественной «смазки» суставов и связочного аппарата – гиалуроната, а также активируют синтез естественных протеогликанов за счет стимуляции клеточных рецепторов хондроцитов;
- биологические средства – полинуклеотиды, аутологичная обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП), аутологичная кондиционированная плазма, стромально-васкулярная фракция, взвесь аутологичных хондроцитов и др. Они содержат факторы роста и/или мезенхимальные стволовые клетки, способные ускорять репаративные процессы в поврежденной ткани;
- ботулинический токсин типа А подавляет нейромышечную передачу, устраняет мышечный спазм и снижает болевую афферентацию в области пораженных суставов и околоуставных структур;
- методы и средства с иным, в том числе недостаточно определенным механизмом действия: прелотерапия (локальное введение в область поврежденного сухожилия местнораздражающего средства, вызывающего развитие фиброзной ткани, например декстрозы), локальные инъекции НПВП, препаратов модифицированного коллагена, «сухая игла» (dry needeling) и др.

## ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Локальное введение ГК позволяет быстро устранить местную воспалительную реакцию и болевые ощущения. Использование внутрисуставных инъекций ГК представлено в актуальных рекомендациях по терапии ОА КС Ассоциации ревматологов России (АРР), Международной ассоциации по изучению остеоартрита (OARSI), Американской коллегии ревматологов (ACR) [5–7].

Хорошее терапевтическое действие ГК при ОА КС доказано большим числом клинических исследований и соответствующими метаанализами.



Рис. Современные методы локальной инъекционной терапии скелетно-мышечной боли



- Глюкокортикоиды
- Гиалуроновая кислота
- Биопрепараты: полинуклеотиды, кондиционированная плазма, обогащенная тромбоцитами плазма, мезенхимальные стволовые клетки, аутологичные хондроциты, стромально-васкулярная фракция
- Ботулотоксин типа А
- Другие: пролотерапия, препараты коллагена, «сухая игла»

Так, в 2021 г. Najm A. et al. [15] представили мета-анализ 15 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), показавших существенное снижение боли и улучшение функции после внутрисуставных инъекций ГК при наблюдении до 1,5 мес. Стандартизированное среднее различие (ССР) после таких инъекций было достоверно выше при наблюдении <6 нед по сравнению с инъекциями гиалуроновой кислоты, использованием НПВП и физиотерапией: ССР -0,61 (95% ДИ: от -1,25 до 0,03) в отношении снижения боли и -1,02 (95% ДИ: от -2,14 до 0,10) в отношении улучшения функции.

Недостатком ЛИТ ГК является относительно кратковременный эффект. Согласно результатам метаанализа 27 РКИ (n=1767), проведенного Juni P. et al. [16], в течение первых 2 нед после внутрисуставной инъекции ГК эффект был умеренным (ССР -0,48), до 6-й недели оставался в диапазоне от умеренного до слабого (ССР 0,41), до 13-й недели был слабым (ССР 0,22) и практически отсутствовал к 6-му месяцу после инъекции (ССР 0,07). К недостаткам ГК следует отнести и возможность развития системных и локальных нежелательных реакций, таких как повышение артериального давления, гипергликемия, дислипидемия, риск развития септических осложнений. Неоднократные внутрисуставные инъекции ГК сопряжены с риском развития дегенеративных изменений в подкожно-жировой клетчатке, сухожилиях и хряще, что может вызвать разрыв связок и ускорить прогрессирование ОА [10, 17].

## ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

Применение гиалуроновой кислоты оказывает многоплановое влияние на состояние суставов и околосуставных мягких тканей. При ОА и ревматической патологии околосуставных мягких тканей происходит уменьшение синтеза естественного гиалуроната, а также ускорение его катаболизма, что приводит к снижению гидрофильных и реологических свойств синовиальной жидкости и содержимого околосухожильного пространства. Экзогенная гиалуроновая кислота, как было отме-

чено выше, замещает эти функции, обеспечивая восстановление вязко-эластичных свойств пораженной ткани. Кроме этого, экзогенная гиалуроновая кислота стимулирует рецепторы хондроцитов (CD44 и RHAMM), а также toll-подобные рецепторы макрофагов и дендритных клеток, что усиливает выработку факторов роста, пролиферацию и дифференцировку хондроцитов, а также продукцию протеогликанов, являющихся основой для образования естественного гиалуроната. Гиалуроновая кислота способна также снижать воспаление и активность матриксных протеиназ – протеолитических ферментов, участвующих в деградации хряща [18, 19].

ЛИТ с использованием гиалуроновой кислоты, в сравнении с ГК, обеспечивает более продолжительное устранение клинических проявлений ОА [20]. Подтверждением этому служит анализ результатов 15 метаанализов, в которых исследовалось действие гиалуроновой кислоты и плацебо при ОА КС. Было показано, что размер эффекта в отношении уменьшения боли и улучшения функции колеблется от 0,2 до 0,46. При этом наилучший результат после ЛИТ гиалуроновой кислоты отмечался в среднем через 8 нед – размер эффекта достигал 0,46 (95% ДИ: 0,28–0,65). При этом спустя 24 нед он был в среднем заметно ниже (0,21; 95% ДИ: 0,10–0,31) [21].

По всей видимости, разнородность данных в отношении эффективности гиалуроновой кислоты связана с различными свойствами используемых препаратов, в частности, молекулярным весом, наличием «сшивок» между макромолекулами, определяющими их большую стойкость к механическому стрессу и биодеградации, а также технологией производства, позволяющей получать качественный однородный продукт.

Например, в настоящее время имеются веские данные, что препараты высокомолекулярной гиалуроновой кислоты имеют лучший терапевтический потенциал, чем низкомолекулярной. Так, в недавно опубликованной работе Hummer S. et al. [22] на основании данных 14 РКИ (n=2796) было показано, что ССР при использовании высокомолекулярной гиалуроновой кислоты равен -0,57



(95% ДИ: от -1,04 до -0,11), что соответствует хорошему терапевтическому результату. Абсолютные значения снижения индекса WOMAC боль при использовании высокомолекулярной гиалуроновой кислоты составили -30,24 (95% ДИ: от -42,35 до -18,37), при применении низкомолекулярной гиалуроновой кислоты они равнялись -21,45 (95% ДИ: от -32,83 до -10,35), а при введении плацебо (физиологического раствора) — -15,59 (95% ДИ: от -28,42 до -2,75). Среднее отличие эффекта высокомолекулярной гиалуроновой кислоты от плацебо достигало, таким образом, 14,65 (по WOMAC боль), что существенно превышало минимальное клинически значимое улучшение (8,3) в соответствии со стандартами Американской ассоциации хирургов-ортопедов (AAOS).

Важно отметить, что регулярные повторные курсы гиалуроновой кислоты существенно улучшают прогноз ОА. Так, в масштабной работе Altman R. et al. [23] было проанализировано влияние этого средства на срок эндопротезирования КС у 182 022 пациентов. Суммарно гиалуроновую кислоту (>1 курса) получили 50 349 (27,7%) пациентов. Согласно полученным данным, повторные курсы этого средства существенно «отодвигали» необходимость операции: так, в группе пациентов, получавших ЛИТ гиалуроновой кислоты, средний период от постановки диагноза ОА до эндопротезирования составил 484 дня, а у не получавших такой терапии — 112 дней ( $p < 0,0001$ ). При этом  $\geq 5$  курсов гиалуроновой кислоты в среднем задерживали необходимость операции на 3,6 года.

Помимо ОА КС, имеется достаточно большой опыт применения гиалуроновой кислоты при ОА иной локализации. Так, недавно были опубликованы результаты совета европейских экспертов, в работе которого принимали участие и представители нашей страны (Л.И. Алексеева), посвященного оценке эффективности гиалуроновой кислоты при ОА КС, ОА ТБС, ОА суставов кистей и плечевого сустава. Помимо ОА КС, эксперты определили целесообразность ее введения при ОА ТБС II, III степени по Kellgren—Lawrence, без смещения, асимметрии нижних конечностей и индексе массы тела  $< 30 \text{ кг/м}^2$  [24].

Препараты гиалуроновой кислоты также рекомендовали себя как действенное средство для ЛИТ при поражении околосуставных тканей, в частности синдроме сдавления ротаторов плеча. По результатам метаанализа 7 РКИ, в которых определялась эффективность локального введения гиалуроновой кислоты при тендинитах мышц ротаторов плеча, было показано существенное и стойкое уменьшение выраженности боли и функциональных нарушений [25].

Важное преимущество гиалуроновой кислоты — хороший профиль безопасности и низкая частота серьезных нежелательных реакций, что определяет возможность использования данного вида ЛИТ у

пациентов старших возрастных групп с серьезной коморбидной патологией [10, 21, 25].

Нельзя не отметить, что у ряда экспертов эффективность гиалуроновой кислоты вызывает сомнения. В приведенном выше обзоре работ по данной проблеме было зафиксировано, что лишь в 6 из 15 метаанализов, в которых оценивалось действие внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты при ОА КС, результат ее применения оказался однозначно позитивным [21].

Тем не менее препараты гиалуроновой кислоты очень популярны в реальной клинической практике и считаются многими врачами одними из основных средств для лечения ОА. Новым представителем этой терапевтической группы стал Флексотрон® Смарт, содержащий 16 мг/мл (1,6%) гиалуроната натрия с молекулярным весом 1,6 млн Да. Режим введения этого препарата — одна инъекция в неделю в течение 1–3 нед. Помимо восстановления вязкоупругих свойств естественной синовиальной жидкости, Флексотрон® Смарт способен оказывать противовоспалительное действие за счет снижения выработки простагландина E2 и усиления синтеза противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 4 (ИЛ-4), ИЛ-10, ИЛ-13 [26]. Большой интерес представляет последовательное применение Флексотрона® Смарт и других препаратов гиалуроновой кислоты, например Ферматрона® Плюс (оказывает анальгетический эффект за счет снижения уровня брадикинина).

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Полинуклеотиды и ОТП являются наиболее известными из биологических средств, применяемых для ЛИТ и относящихся к так называемой регенеративной медицине. Использование полинуклеотидов и ОТП до настоящего времени не входит в официальные рекомендации по лечению ОА, однако эти методики имеют все больше сторонников во всех странах мира. Тем более что сейчас способ лечения СМБ с помощью, например, ОТП поддерживается серьезной доказательной базой. Так, в 2021 г. McLarnon M. и Heron N. [27] опубликовали метаанализ 8 РКИ ( $n=648$ ), в которых оценивалось лечебное действие ОТП и гиалуроновой кислоты при ОА КС. Было показано, что результат применения ОТП через 3, 6 и 9 мес в отношении снижения интенсивности боли и функциональных нарушений был достоверно выше ( $p < 0,01$ ): через 6 и 9 мес ССР составило -0,78 (95% ДИ: от -1,34 до -0,23) и -1,63 (95% ДИ: от -2,14 до -1,12) соответственно. Аналогично серия РКИ подтвердила способность ОТП улучшать состояние пациентов с ревматической патологией околосуставных мягких тканей (в частности, при синдроме сдавления ротаторов плеча и эпикондилитах). Проведенный Lin M. et al. [28] метаанализ 5 работ при синдроме сдавления ротаторов плеча показал достоверное раз-



# УМНОЕ СЛОЖЕНИЕ – ЭТО УМНОЖЕНИЕ!



Разная масса линейной ГК позволяет задействовать разные клеточные рецепторы и запустить различные биологические клеточные ответы



**КУПИРУЕМ  
ВОСПАЛЕНИЕ**



**КУПИРУЕМ  
БОЛЬ**

Комплексная терапия 2-мя видами линейной  
ГК разной молекулярной массы

**Flexotron.ru  
vSustav.ru**



**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА.**

Реклама



личие между снижением боли при использовании ОТП в сравнении с плацебо, отсутствием инъекций и психотерапией при наблюдении  $\geq 24$  нед: среднее отличие составило 0,42 (95% ДИ: 0,12–0,72). Аналогично метаанализ 9 РКИ (n=581) при латеральном эпикондилите, выполненный Chen X. et al. [29], продемонстрировал достоверное преимущество использования ОТП относительно инъекций ГК при наблюдении  $\geq 24$  нед.

Подобно гиалуроновой кислоте, важным преимуществом ОТП является хороший профиль безопасности и низкая частота серьезных нежелательных явлений.

Недавно нами были опубликованы данные сравнения эффективности и безопасности гиалуроновой кислоты и ОТП у 100 больных с синдромом сдавления ротаторов плеча, испытывающих выраженные СМБ. Согласно полученным результатам, снижение интенсивности боли и улучшения функции плечевого сустава после курсового применения гиалуроновой кислоты и ОТП не различались. При этом количество пациентов с существенным улучшением (уровень боли  $\leq 40$  мм ВАШ) через 6 мес составило примерно 50% [30].

## БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А

Основным показанием для ЛИТ с использованием ботулинического токсина типа А (БТТА) служит устранение болезненного мышечного спазма, который наблюдается при таких состояниях, как блефароспазм, спастическая кривошея, детский церебральный паралич, гиперактивный мочевого пузыря, последствия инсульта, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава и др. Однако этот препарат представляется весьма перспективным и для лечения СМБ вследствие своего многопланового воздействия на ноцицептивные процессы. БТТА, помимо блокады синаптической передачи, уменьшает активацию болевых рецепторов, подавляет болевую афферентацию, снижает проявления периферической и центральной сенситизации, устраняет локальное мышечное напряжение (один из важных элементов патогенеза хронической боли). Это позволило использовать БТТА для лечения ОА и ревматической патологии околоуставных мягких тканей [12, 31].

Недавно Zhai S. et al. [32] представили метаанализ 5 РКИ (n=314), в которых сравнивались однократные внутрисуставные инъекции БТТА или плацебо при ОА КС. Активный препарат показал себя как значительно более эффективное средство: через 4 нед после инъекции отличие средних составило -1,21 (95% ДИ: от -1,88 до -0,55;  $p=0,0004$ ), через 8 нед – -1,40 (95% ДИ: от -2,21 до -0,60;  $p=0,0006$ ). Серьезных нежелательных реакций при использовании БТТА не отмечалось.

Ранее была опубликована работа Courseau M. et al. [33], выполнивших метаанализ 6 исследований

(n=382), в которых сравнивался эффект БТТА и плацебо при боли, связанной с ОА и рефрактерной к другим видам лечения. Через 1–2 мес после инъекции БТТА отмечалось существенное уменьшение интенсивности боли в сравнении с плацебо: взвешенное различие средних составило -1,10 (95% ДИ: от -1,62 до -0,58;  $p < 0,0001$ ).

В работе Hsu P. et al. [34] был проведен метаанализ 9 РКИ (n=666), где оценивалась сравнительная эффективность БТТА при боли в плече, связанной с поражением плечевого сустава и миофасциальным синдромом. Согласно полученным данным, при поражении плечевого сустава БТТА по эффективности через 3 мес после инъекции превосходил ГК (ССР -0,648; 95% ДИ: от -0,1071 до -0,225), а при миофасциальном синдроме в течение 1–3 мес наблюдения имел преимущество перед плацебо (ССР -0,314; 95% ДИ: от -0,516 до -0,111). В этой работе также не было выявлено серьезных нежелательных явлений БТТА, потребовавших прерывания лечения или специфической терапии.

Как видно, БТТА может быть действенным средством для лечения СМБ при поражении суставов и околоуставных тканей в тех случаях, когда другие методы лечения оказываются неэффективными. Однако серьезной проблемой при использовании БТТА для лечения СМБ в нашей стране является отсутствие четких, юридически оформленных показаний для применения этого средства при заболеваниях суставов и ревматической патологии околоуставных мягких тканей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеется много методов ЛИТ с различным механизмом терапевтического действия, которые можно с успехом применять при патологии скелетно-мышечной системы. ЛИТ показана в тех случаях, когда НПВП и немедикаментозные подходы не обеспечивают выраженного уменьшения боли и восстановления функции. Как метод для быстрого, но кратковременного улучшения состояния пациента при наличии выраженного местного воспаления и боли можно рекомендовать ЛИТ с ГК. Хроническая СМБ, связанная с ОА или ревматической патологии околоуставных мягких тканей, особенно при недостаточном эффекте после инъекции ГК, является показанием для применения препаратов гиалуроновой кислоты (таких как Флексотрон® Смарт), полинулеотидов или ОТП. При рефрактерной интенсивной боли, особенно с признаками центральной сенситизации, возможно рассмотреть использование БТТА. В любом случае проведение ЛИТ должно основываться на совместном решении пациента, лечащего врача и специалиста, непосредственно проводящего терапевтические манипуляции.





## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Puntillo F., Giglio M., Paladini A. et al. Pathophysiology of musculoskeletal pain: A narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021; 13: 1759720X21995067. <https://dx.doi.org/10.1177/1759720X21995067>.
2. Лила 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; 5: 68–75. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2021; 5: 68–75 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-68-75>.
3. Joo P.Y., Borjali A., Chen A.F. et al. Defining and predicting radiographic knee osteoarthritis progression: A systematic review of findings from the osteoarthritis initiative. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2022. <https://dx.doi.org/10.1007/s00167-021-06768-5>. Online ahead of print.
4. Turkiewicz A., Kiadaliri A.A., Englund M. Cause-specific mortality in osteoarthritis of peripheral joints. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27(6): 848–54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.02.793>.
5. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020; 448 с. [Russian clinical guidelines. *Rheumatology.* Ed. by Nasonov E.L. Moscow: GEOTAR-Media. 2020; 448 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-5398-8.
6. 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): 1578–89. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
7. Kolasiński 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 Care Res (Hoboken).* 2020; 72(2): 149–62. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.24131>.
8. Monseau A.J., Nizran P.S. Common injections in musculoskeletal medicine. *Prim Care.* 2013; 40(4): 987–1000. ix–x. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2013.08.012>.
9. Singh V., Trescot A., Nishio I. Injections for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015; 26(2): 249–61. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2015.01.004>.
10. Billesberger L.M., Fisher K.M., Qadri Y.J., Boortz-Marx R.L. Procedural treatments for knee osteoarthritis: A review of current injectable therapies. *Pain Res Manag.* 2020; 2020: 3873098. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/3873098>.
11. Zhao D., Pan J.K., Yang W.Y. et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, adipose mesenchymal stem cells, and bone marrow mesenchymal stem cells associated with better outcomes than hyaluronic acid and saline in knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Arthroscopy.* 2021; 37(7): 2298–314.e10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2021.02.045>.
12. Dickison C., Leggit J.C. Botulinum toxin for chronic pain: What's on the horizon? *J Fam Pract.* 2021; 70(9): 442–49. <https://dx.doi.org/10.12788/jfp.0305>.
13. Giordano L., Murrell W.D., Maffulli N. Prolotherapy for chronic low back pain: A review of literature. *Br Med Bull.* 2021; 138(1): 96–111. <https://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldab004>.
14. Ughreja R.A., Prem V. Effectiveness of dry needling techniques in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther.* 2021; 27: 328–38. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jbmt.2021.02.015>.
15. Najm A., Alunno A., Gwinnutt J.M. et al. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine.* 2021; 88(4): 105198. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105198>.
16. Juni P., Hari R., Rutjes A.W. et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 10: CD005328. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005328.pub3>.
17. Samuels J., Pillinger M.H., Jevsevar D. et al. Critical appraisal of intra-articular glucocorticoid injections for symptomatic osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021; 29(1): 8–16. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2020.09.001>.
18. Li C., Cao Z., Li W. et al. A review on the wide range applications of hyaluronic acid as a promising rejuvenating biomacromolecule in the treatments of bone related diseases. *Int J Biol Macromol.* 2020; 165(Pt A): 1264–75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.255>.
19. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A., Sinha A. Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci.* 2019; 6: 192. <https://dx.doi.org/10.3389/fvets.2019.00192>.
20. Pereira H., Sousa D.A., Cunha A. et al. Hyaluronic acid. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1059: 137–53. [https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-76735-2\\_6](https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-76735-2_6).
21. Cooper C., Rannou F., Richette P. et al. Use of intraarticular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69(9): 1287–96. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23204>.
22. Hummer C.D., Angst F., Ngai W. et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21(1): 702. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-020-03729-w>.
23. Altman R., Lim S., Steen R.G., Dasa V. Hyaluronic acid injections are associated with delay of total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0145776. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0145776>.
24. Migliore A., Gigliucci G., Alekseeva L. et al. Systematic literature review and expert opinion for the use of viscosupplementation with hyaluronic acid in different localizations of osteoarthritis. *Orthop Res Rev.* 2021; 13: 255–73. <https://dx.doi.org/10.2147/ORR.S336185>.
25. Osti L., Buda M., Buono A.D. et al. Clinical evidence in the treatment of rotator cuff tears with hyaluronic acid. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016; 5(4): 270–75. <https://dx.doi.org/10.11138/mltj/2015.5.4.270>.
26. URL: [https://flexotron.ru/?utm\\_source=yandex&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=Poisk-Flexotron\\_RU-Rossiya&utm\\_content](https://flexotron.ru/?utm_source=yandex&utm_medium=cpc&utm_campaign=Poisk-Flexotron_RU-Rossiya&utm_content) (date of access – 11.02.2022).
27. McLarnon M., Heron N. Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021; 22(1): 550. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-021-04308-3>.
28. Lin M.T., Wei K.C., Wu C.H. Effectiveness of platelet-rich plasma injection in rotator cuff tendinopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(4): 189. <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics10040189>.
29. Chen X.T., Fang W., Jones I.A. et al. The efficacy of platelet-rich plasma for improving pain and function in lateral epicondylitis: A systematic review and meta-analysis with risk-of-bias assessment. *Arthroscopy.* 2021; 37(9): 2937–52. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2021.04.061>.



30. Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Макаров М.А. с соавт. Сравнение эффективности субакромиального введения обогащенной тромбоцитами плазмы и гиалуроновой кислоты при хронической боли в области плеча, вызванной поражением сухожилий мышц вращающей манжеты плеча, по данным 6-месячного открытого клинического исследования. Научно-практическая ревматология. 2020; 5: 570–576. [Nesterenko V.A., Karateev A.E., Makarov M.A. et al. Comparison of the effectiveness of subacromial administration of platelet-rich plasma and hyaluronic acid in chronic shoulder pain caused by damage to the tendons of the rotator cuff muscles according to a 6-month open clinical study. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020; 5: 570–576 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2020-570-576>.
31. Battista S., Buzzatti L., Gandolfi M. et al. The use of Botulinum Toxin A as an adjunctive therapy in the management of chronic musculoskeletal pain: A systematic review with meta-analysis. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(9): 640. <https://dx.doi.org/10.3390/toxins13090640>.
32. Zhai S., Huang B., Yu K. The efficacy and safety of Botulinum Toxin Type A in painful knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2020; 48(4): 300060519895868. <https://dx.doi.org/10.1177/0300060519895868>.
33. Courseau M., Salle P.V., Ranoux D., de Pouilly Lachatre A. Efficacy of intra-articular botulinum toxin in osteoarticular joint pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Pain*. 2018; 34(4): 383–89. <https://dx.doi.org/10.1097/AJP.0000000000000538>.
34. Hsu P.C., Wu W.T., Han D.S., Chang K.V. Comparative effectiveness of botulinum toxin injection for chronic shoulder pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(4): 251. <https://dx.doi.org/10.3390/toxins12040251>.

Поступила/Received: 11.11.2021

Принята в печать/Accepted: 22.02.2022



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Вадим Андреевич Нестеренко**, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 1115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: swimguy91@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

**Андрей Евгеньевич Каратеев**, д.м.н., начальник отдела воспалительных заболеваний суставов ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 1115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: aekarat@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Vadim A. Nesterenko**, PhD, junior researcher of the Laboratory of pain pathophysiology and polymorphism of musculoskeletal diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 1115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: swimguy91@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

**Andrey E. Karateev**, MD, head of the Department of inflammatory joint pathology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 1115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: aekarat@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>



## II ВСЕРОССИЙСКОЕ ЗАСЕДАНИЕ СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ КРУЖКОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ»

16 марта 2022 г. состоялось II Всероссийское заседание студенческих научных кружков (СНК) «Медицина будущего: вызовы и перспективы». Мероприятие было организовано по инициативе секции молодых терапевтов Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

В дистанционном формате на платформе Zoom собрались более 100 участников из 8 ведущих медицинских вузов России. Среди них Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, факультет фундаментальной медицины (ФФМ) Московского государственного университета (МГУ) им. М.В. Ломоносова, медицинский институт Сургутского государственного университета (СурГУ), Башкирский (БГМУ), Волгоградский (ВолГМУ), Казанский, Ростовский (РостГМУ) и Рязанский (РязГМУ) государственные медицинские университеты. Мероприятие прошло при поддержке РНМОТ.

Сопредседателями заседания были д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. П.Е. Лукомского РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ученый секретарь РНМОТ **В.А. Кокорин** (Москва) и к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии Казанского ГМУ, председатель секции молодых терапевтов РНМОТ **Е.Н. Белоусова** (Казань). Секретарями выступили к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 РостГМУ **М.З. Гасанов** (Ростов-на-Дону) и д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней ВолГМУ **М.В. Деревянченко** (Волгоград). В оргкомитет мероприятия вошли к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней СурГУ **Д.А. Вишняк** (Сургут), к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова **О.А. Георгинова** (Москва), к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины РязГМУ **М.В. Солодун** (Рязань) и к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней БГМУ **А.В. Тюрин** (Уфа).

Повестка заседания включала 8 докладов, посвященных инновационным медицинским разработкам, IT-технологиям, правовым аспектам медицинской деятельности в Интернете и др.

Первое сообщение – «Искусственный интеллект. Актуальные тенденции и будущие возможности. Этические аспекты внедрения искусственного интеллекта» – было представлено студенткой 5 курса РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**С.С. Севостьяновой** (научные руководители – д.м.н., доцент **В.А. Кокорин** и к.м.н., доцент **В.Н. Соболева**).

С докладом «Ксенотрансплантация: проблемы и перспективы» выступила студентка 5 курса РостГМУ **Ю.В. Кузнецова** (научный руководитель – к.м.н., доцент **М.З. Гасанов**).

Студентка 6 курса лечебного факультета Казанского ГМУ **С.Н. Мамедова** (научные руководители – к.м.н. **Е.Н. Белоусова**, к.м.н. **Е.С. Бодрягина** и к.м.н. **И.Ф. Файрушина**) затронула проблемы старения и медицины долголетия. Живое обсуждение участников заседания вызвал вопрос «Есть ли предел продолжительности жизни человека?».

О возможностях использования социальных сетей в медицине и роли врачей в социальных сетях коллегам рассказали студентки 5 курса РязГМУ **Д.И. Леоненко**, **Н.Э. Ахмедова** и **Л.Р. Сеидова** (научный руководитель – к.м.н. **М.В. Солодун**). Авторы поделились результатами собственного исследования на примере одной из соцсетей.

Студент СурГУ **А.А. Аджатаев** (научный руководитель – к.м.н., доцент **Д.А. Вишняк**) осветил тему применения IT-технологий в медицине в эпоху COVID-19 и поделился опытом разработки своей оригинальной интернет-платформы для помощи пациентам.

Студентка 3 курса БГМУ **В.М. Гадеева** (научный руководитель – к.м.н., доцент **А.В. Тюрин**) проанализировала особенности редактирования генома и попыталась решить дилемму: что это – опасный эксперимент или возможность полного искоренения генетических заболеваний?

Коллектив авторов, студентов 4 курса ФФМ МГУ – **П.Н. Асташкевич**, **А.Н. Баранова**, **М.А. Гуляева** и **С.Р. Юсуфов** (научный руководитель – к.м.н. **О.А. Георгинова**) – выступил с сообщением о персонализированной медицине и перспективах развития биобанков.

Студенты 3 курса ВолГМУ **В.В. Федотов** и **М.Ю. Шапошникова** (научный руководитель – д.м.н., доцент **М.В. Деревянченко**) рассмотрели тему «Внедрения мехатроники и робототехники





Победительница голосования за лучший доклад — студентка 6 курса лечебного факультета Казанского ГМУ Сабина Мамедова

в практическую медицину. Этические проблемы, риски и перспективы развития». В докладе наряду с прочим был представлен опыт сотрудников ВолгГМУ по разработке экзоскелета «Экзар34», а также оглашены собственные результаты практических занятий и освоения навыков в симуляционном центре ВолгГМУ.

Подготовленные сообщения вызвали оживленную дискуссию, активное участие аудитории и получили положительную оценку от всех участников.

Мероприятие завершилось голосованием за лучший доклад. Ни одно сообщение не осталось без внимания слушателей, однако большинством

голосов был определен победитель — им стала **С.Н. Мамедова** из Казани. При этом все докладчики получили дипломы участников и возможность выступить в рамках симпозиума «Медицина будущего: вызовы и перспективы» на V Всероссийской конференции молодых терапевтов, которая пройдет 26–27 мая 2022 г. в Санкт-Петербурге.

Проведение подобных форумов в онлайн-формате облегчает межвузовское взаимодействие и обмен опытом. Такие встречи повышают компетенции врача и мотивацию к изучению медицины у студентов, создают возможности для профессионального общения. Все это диктует необходимость их повторения в будущем. Поэтому в следующем году запланировано уже III Всероссийское заседание СНК медицинских вузов.

**М.В. ДЕРЕВЯНЧЕНКО,**

*д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,*

**М.З. ГАСАНОВ,**

*к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России*

**Е.Н. БЕЛОУСОВА,**

*к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии  
ФГБОУ Казанский ГМУ Минздрава России,  
председатель секции молодых терапевтов*

**РНМОТ**

**В.А. КОКОРИН,**

*д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии  
им. акад. П.Е. Лукомского ФГАУ ВО РНИМУ*

*им. Н.И. Пирогова Минздрава России,*

*ученый секретарь РНМОТ*



## МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ, КРУГЛЫЕ СТОЛЫ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ СЕМИНАРЫ РНМОТ (февраль – март 2022 г.)

### МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ КРУГЛЫЙ СТОЛ «ЧАСТЫЕ И РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И БИЛИАРНОГО ТРАКТА – МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД»

9 февраля 2022 г., Смоленск

Во время открытия с приветствиями выступили член Президиума РНМОТ, д.м.н., главный терапевт и гастроэнтеролог Минздрава Чувашии Л.В. Тарасова, президент РНМОТ, академик РАН А.И. Мартынов; полномочный представитель РНМОТ в ЦФО, профессор С.С. Якушин, председатель Смоленского Регионального отделения профессор С.А. Козырев, профессор, главный внештатный специалист-терапевт СЗФО РФ И.Г. Бакулин, профессор С.В. Оковитый.

Межрегиональный круглый стол провели профессор В.В. Тыренко, профессор И.Г. Бакулин, д.м.н. В.В. Салухов, профессор С.В. Оковитый, д.м.н. В.Е. Карев, профессор К.Л. Райхельсон, главный терапевт, гастроэнтеролог Минздрава Чувашии Л.В. Тарасова, к.м.н. В.Г. Кузьмич.

В программе мероприятия обсуждались следующие темы:

- новое в диагностике и лечении НАЖБП: «горькие» проблемы «сладкой» жизни;
- НАЖБП: гепатологические риски. Взгляд гастроэнтеролога;
- кардиоваскулярные риски НАЖБП. Взгляд кардиолога;
- диабетические риски НАЖБП. Взгляд эндокринолога;
- морфологические проявления лекарственных поражений печени;
- патогенетические подходы к фармакотерапии лекарственных поражений печени;

• лекарственные поражения печени: существующие клинические рекомендации;

• лекарственная коррекция алкогольного поражения печени на основе последних клинических рекомендаций – клинический разбор пациента с алкогольным поражением печени;

• эффективность и безопасность гепатопротекторов при алкогольном поражении печени;

• принципы метаболической терапии при остром токсическом поражении печени.

Межрегиональный круглый стол проходил в заочном формате – его посетил 521 слушатель из 84 городов России. Кроме россиян, на мероприятии присутствовали врачи из Украины и Белоруссии.

### НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»

25 февраля 2022 г., Баку

Под эгидой РНМОТ в г. Баку (Азербайджан) в очном формате прошла научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине», организаторами которой выступили РНМОТ и Азербайджанский медицинский университет (АМУ).

Научно-образовательное мероприятие было аккредитовано в системе непрерывного медицинского образования (НМО) и обеспечено шестью кредитами по семи врачебным специальностям, включая кардиологию, гастроэнтерологию, пульмонологию, ревматологию, оториноларингологию.

В программе конференции были заявлены три тематических секции: «Коморбидность в практике терапевта»; «COVID-19 вчера, сегодня

и завтра»; «Некоторые частные вопросы внутренних болезней в практике-терапевта. Часть I, II, III».

Научная программа конференции включала 7 заседаний в двух залах. На церемонии открытия с приветственным словом выступили ректор АМУ Г.Ч. Герайбейли, профессор А.М. Лиля, проректор по науке АМУ Р.О. Бегляров, президент РНМОТ, академик РАН А.И. Мартынов.

В рамках открытия состоялось награждение. За активное сотрудничество с РНМОТ Ордена Авиценны был удостоен Г.Ч. Герайбейли. Медаль Шервинского получили Р.О. Байларов и С.Г. Асадова, гравертон – В.А. Азизов, Х.А. Гадирова, С.К. Мусаев, Л.И. Аллахвердиева, Н.И. Гусейнов, А.К. Маммадбайли.

В конференции приняли участие 300 очных и 489 заочных слушателей из 145 городов России, Украины, Азербайджана. Всего прозвучало 15 докладов лекторов из 5 городов России и 15 докладов лекторов из Азербайджана.

### НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»

11 марта 2022 г., Тула

Под эгидой РНМОТ в Туле состоялась научно-практическая







конференция «Диалоги о внутренней медицине», соорганизаторами которой выступили РНМОТ, Медицинский институт Тульского государственного университета и Департамент здравоохранения г. Тулы.

Научно-образовательное мероприятие было аккредитовано в системе НМО и обеспечено шестью кредитами по семи врачебным специальностям: помимо терапии и семейной медицины, это кардиология, гастроэнтерология, пульмонология, ревматология и оториноларингология.

В программе конференции было заявлено шесть тематических секций: «Некоторые частные вопросы внутренних болезней в практике-терапевта. Часть I»; «Секреты ревматологии. Часть I»; «Коморбидность в практике терапевта. Часть I: пульмонология»; «Секреты ревматологии. Часть II»; «Некоторые частные вопросы внутренних болезней в практике-терапевта. Часть II»; «Коморбидность в практике терапевта. Часть II: гастроэнтерология и эндокринология».

Научную программу конференции составили 7 заседаний в двух залах. На церемонии открытия с приветственным словом выступили ректор Тульского государственного университета **О.А. Кравченко**, председатель Тульского регионального отделения РНМОТ **Т.А. Гомова**, заместитель директора Департамента здравоохранения Минздрава Тульской области **Р.И. Храмова**, президент РНМОТ, академик РАН **А.И. Мартынов**.

Конференция проходила в гибридном формате, в меропр-

ятии участвовали 515 врачей из 124 городов. Всего прозвучало 33 доклада лекторов из 8 городов России.

В конференции приняли участие 6 членов Президиума РНМОТ, 3 члена РАН, 12 докторов медицинских наук, 9 профессоров.

### МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ КРУГЛЫЙ СТОЛ «ЧАСТЫЕ И РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И БИЛИАРНОГО ТРАКТА – МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД»

16 марта 2022 г., Томск

Мероприятие провели президент РНМОТ, академик РАН **А.И. Мартынов**, д.м.н., главный терапевт и гастроэнтеролог Минздрава Чувашии **Л.В. Тарасова**, профессор **С.В. Оковитый**, профессор **И.Г. Бакулин**, к.м.н. **Е.И. Бусалаева**, д.м.н. **В.Е. Карев**, профессор **К.Л. Райхельсон**, профессор **Н.Н. Везикова**, к.м.н., страший научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии **А.В. Симаненкова**.

В программе круглого стола обсуждались следующие темы:

- лекарственная коррекция алкогольного поражения печени на основе последних клинических рекомендаций – клинический разбор пациента с алкогольным поражением печени;
- эффективность и безопасность гепатопротекторов при алкогольном поражении печени;
- страдания сердечно-сосудистой системы у пациентов с алкогольным поражением печени;
- морфологические проявления лекарственных поражений печени;
- патогенетические подходы к фармакотерапии лекарственных поражений печени;
- лекарственные поражения печени: существующие клинические рекомендации;
- НАЖБП: гепатологические риски. Взгляд гастроэнтеролога;
- кардиоваскулярные риски НАЖБП. Взгляд кардиолога;
- диабетические риски НАЖБП. Взгляд эндокринолога.

Круглый стол проходил в заочном формате, 348 врачей из 62 городов России слушали лекторов. Кроме россиян, на мероприятии присутствовали врачи из Украины, Белоруссии, Швейцарии, США, Азербайджана, Польши и Узбекистана.

### ИЗ ЦИКЛА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ РНМОТ: «КОМОРБИДНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

19 марта 2022 г., Новосибирск

Во время открытия с приветствиями выступили президент РНМОТ, академик РАН **А.И. Мартынов**, академик РАН, профессор **М.И. Воевода**, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике министерства здравоохранения Новосибирской области **О.В. Дуничева**.

В рамках открытия состоялось награждение. Почетными грамотами РНМОТ были удостоены врачи-терапевты Новосибирской области **Н.Н. Шумская**, **О.И. Юнникова**, **М.Н. Эпова**, **М.Л. Шилкина**, **Л.Н. Каплан**, **М.А. Белобородова**, **С.П. Ветошкина**, **Т.В. Зибарева**, **С.Н. Зубайдов**.

С докладами выступили президент РНМОТ, академик РАН **А.И. Мартынов**, профессор **Д.А. Яхонтов**, профессор **Е.В. Зонова**, д.м.н. **Л.А. Щепанкевич**, профессор **Н.В. Загородний**. Основными темами докладов были: «Артериальная гипертензия. Современные подходы к снижению сердечно-сосудистого риска»; «Инициальная комбинированная терапия артериальной гипертензии. Актуальные подходы»; «Новые формы и алгоритмы ведения пациентов в разных ситуациях скелетно-мышечной боли»; «Дифференциальный подход к различным типам болевых синдромов в практике врача»; «Посттравматический остеоартрит. Что важно знать терапевту? Рекомендации травматолога-ортопеда».



Сертификаты НМО с четырьмя баллами получили 78 врачей. В фойе была развернута выставка фармацевтических фирм «Вертекс», CSC, на которой врачи смогли познакомиться с новыми лекарственными препаратами. На стенде РНМОТ была организована раздача журнала «Терапия», российско-польского издания «Внутренняя медицина, основанная на доказательствах». 20 человек оформили свое членство в РНМОТ.

### ИЗ ЦИКЛА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ РНМОТ: «КОМОРБИДНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

23 марта 2022 г., Ростов-на-Дону

Во время открытия с приветственным словом выступили председатель Ростовского регионального отделения РНМОТ профессор А.И. Чесникова, полномочный представитель РНМОТ в ЮФО профессор В.П. Терентьев, президент РНМОТ, академик РАН А.И. Мартынов.

С докладами выступили президент РНМОТ, академик РАН А.И. Мартынов, профессор А.И. Чесникова, профессор Л.А. Хаишева, член-корреспондент РАН Н.В. Загородний, профессор Н.В. Чичасова, к.м.н. Н.В. Вахнина. Основными темами докладов были: «Артериальная гипертензия. Современные подходы к снижению сердечно-сосудистого риска»; «Многоликая артериальная гипертензия: выбор терапии в условиях коморбидности»; «Многоцелевой подход к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: есть ли универсальные методы решения проблем пациента?»; «Возможности преодоления препятствий в лечении боли в опорно-двигательном аппарате — рекомендации ревматолога. Остеоартрит и сопутствующие заболевания, подходы к лечению», ««Неевклидова» неврология: боль и когнитивные нарушения — есть ли связь?», «Посттравматический остеоартрит. Что важно знать терапевту? Рекомендации травматолога-ортопеда».

Научно-образовательное мероприятие было аккредитовано в системе НМО и обеспечено пятью кредитами по семи врачебным специальностям, включая кардиологию, гастроэнтерологию, пульмонологию, ревматологию.

Семинар проходил в заочном формате. Доклады лекторов слушали 346 врачей из 107 городов России. Кроме россиян, на мероприятии присутствовали врачи из Украины, Азербайджана и Узбекистана.

### НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ДИАЛОГИ О ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЕ»

24 марта 2022 г., Магас

Под эгидой РНМОТ в г. Магас в очном формате состоялась научно-практическая конференция «Диалоги о внутренней медицине», соорганизаторами которой стали РНМОТ, Минздрав Республики Ингушетия и Ингушский государственный университет (ИнГУ).

Научно-образовательное мероприятие было аккредитовано в системе НМО и обеспечено шестью кредитами по семи врачебным специальностям, в том числе кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии, ревматологии, оториноларингологии.

В программе конференции было заявлено следующие тематические секции: «Организация оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией в Республике Ингушетия»; «Long COVID-19»; «Актуальные проблемы кардиологии и пульмонологии в практике терапевта»; «Коморбидный пациент на приеме у терапев-



та»; «Секреты ревматологии»; «Пульмонология и аллергология в практике терапевта».

Научная программа конференции включала 7 заседаний в двух залах. На церемонии открытия с приветственным словом выступили и.о. министра здравоохранения Республики Ингушетия М.Х. Балаев, проректор по учебной работе ИнГУ Ф.Д. Кодзоева, председатель Ингушского регионального отделения РНМОТ Р.Т. Дидигова, президент РНМОТ академик РАН А.И. Мартынов.

В рамках открытия прошла церемония награждения. За большой вклад в борьбу с COVID-19 и за активную работу в РНМОТ гравертон получили М.Х. Балаев, Х.Ю. Угурчиева, Р.Т. Дидигова. За самоотверженный труд в терапевтической службе и большой вклад в борьбу с COVID-19 почетной грамотой были награждены З.И. Евлоева, М.Х. Хамхоева, З.А.-М. Албакова, Т.Т. Горчханова, З.А. Антошкиева, З.В. Тумгоева, Ф.Я. Кокурхаева, М.Ю. Осканова, Р.А. Коргоева, Н.И. Илиева, М.Б. Муталиева, З.О. Угурчиева, М.Б. Бузуртанова.

В конференции приняли участие 414 слушателей. Всего прозвучало 32 доклада лекторов из 9 городов России.





# 82 МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

ПОСВЯЩАЕТСЯ 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Ю.Б. БЕЛОУСОВА

10–11 ФЕВРАЛЯ, 2022, ПЕРМЬ

## ОРГАНИЗАТОРЫ:

Российское научное медицинское общество терапевтов  
Министерство здравоохранения Пермского края  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России  
Региональное отделение РНМОТ Пермского края

## ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

Общества врачей России  
Международного общества внутренней медицины (ISIM)  
Европейской федерации внутренней медицины (EFIM)

## НМО:

Мероприятие аккредитовано в системе непрерывного медицинского образования (НМО) и обеспечено 12 баллами НМО\*.

Участники получают код НМО по специальностям:

- гастроэнтерология;
- кардиология;
- клиническая фармакология;
- лечебное дело;
- неврология;
- нефрология;
- общая врачебная практика (семейная медицина);
- пульмонология;
- ревматология;
- терапия;
- эндокринология.

\* ВЫПОЛНИЛИ УСЛОВИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СЕРТИФИКАТОВ НМО – 949 УЧАСТНИКОВ.

116





# 83 МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

ПОСВЯЩАЕТСЯ 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Ю.Б. БЕЛОУСОВА

17–18 ФЕВРАЛЯ, 2022, ОРЕЛ

## ОРГАНИЗАТОРЫ:

Российское научное медицинское общество терапевтов  
Департамент здравоохранения Орловской области  
Медицинский институт Орловского государственного университета  
Орловское региональное отделение Российского научного медицинского общества терапевтов

## ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

Общества врачей России  
Международного общества внутренней медицины (ISIM)  
Европейской федерации внутренней медицины (EFIM)

## НМО:

Мероприятие аккредитовано в системе непрерывного медицинского образования (НМО) и обеспечено 12 баллами НМО\*.

В конференции приняли участие представители федеральных округов:

- Центрального – 945;
- Сибирского – 190;
- Приволжского – 379;
- Северо-Кавказского – 180;
- Южного – 171;
- Дальневосточного – 67;
- Северо-Западного – 118;
- Уральского – 83.

А также 54 участника из стран зарубежья.

\* ВЫПОЛНИЛИ УСЛОВИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СЕРТИФИКАТОВ НМО – 1039 УЧАСТНИКОВ.





# 84 МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

ПОСВЯЩАЕТСЯ 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ Ю.Б. БЕЛОУСОВА

3–4 МАРТА, 2022, КРАСНОДАР

## ОРГАНИЗАТОРЫ:

Российское научное медицинское общество терапевтов  
Министерство здравоохранения Краснодарского края  
Кубанский государственный медицинский университет  
Краснодарское региональное отделение Российского научного медицинского общества терапевтов

## ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

Общества врачей России  
Международного общества внутренней медицины (ISIM)  
Европейской федерации внутренней медицины (EFIM)

## НМО:

Мероприятие аккредитовано в системе непрерывного медицинского образования (НМО) и обеспечено 12 баллами НМО\*.

В конференции приняли участие представители федеральных округов:

- Центрального – 611;
- Сибирского – 138;
- Приволжского – 271;
- Северо-Кавказского – 214;
- Южного – 464;
- Дальневосточного – 54;
- Северо-Западного – 79.

А также 36 участников из стран зарубежья.

\* ВЫПОЛНИЛИ УСЛОВИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СЕРТИФИКАТОВ НМО – 750 УЧАСТНИКОВ.

118







# 2022

## ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

- 10–11 февраля, **Пермь**, 82-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 17–18 февраля, **Орел**, 83-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 3–4 марта, **Краснодар**, 84-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 17–18 марта, **Тюмень**, 85-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 31 марта – 1 апреля, **Казань**, V Съезд терапевтов Республики Татарстан (ПФО)
- 7–8 апреля, **Благовещенск**, 86-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 13–14 апреля, **Новосибирск**, VIII Съезд терапевтов СФО
- 28–29 апреля, **Ставрополь**, VI Съезд терапевтов СКФО
- 26–27 мая, **Санкт–Петербург**, V Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», V Всероссийская конференция молодых терапевтов
- 9–10 июня, **Владивосток**, IV Съезд терапевтов ДВФО
- 23–24 июня, **Екатеринбург**, VI Съезд терапевтов УФО
- 8–9 сентября, **Сочи**, 87-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 12–14 октября, **Москва**, Всемирный конгресс по внутренней медицине WCIM-2022 / 17-й Национальный конгресс терапевтов
- 10–11 ноября, **Уфа**, 88-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 24–25 ноября, **Вологда**, 89-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 1–2 декабря, **Кемерово**, 90-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ
- 15–16 декабря, **Ульяновск**, 91-я Межрегиональная научно–практическая конференция РНМОТ

Зарегистрироваться на сайте [rnmot.ru](http://rnmot.ru)

Конгресс-оператор:



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





ПОДПИСКА

# ТЕРАПИЯ

«Терапия» – научно-практический рецензируемый журнал, официальное издание Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Журнал включен в перечень изданий рекомендованных ВАК.

Главный редактор журнала – президент РНМОТ, академик РАН, профессор **А.И. Мартынов**.

[www.therapy-journal.ru](http://www.therapy-journal.ru)

Каждому подписчику журнала «Терапия» доступен эксклюзивный контент, представленные в разных формах:

1. Оригинальные исследования.
2. Клинические рекомендации и консенсусы, разработанные при участии РНМОТ, а также оригинальные переводы наиболее важных гайдлайнов мировых научно-медицинских ассоциаций.
3. Клинические случаи, включая истории ведения пациентов с редко встречающимися заболеваниями.
4. Обзоры, посвященные актуальным аспектам диагностики и терапии широко распространенных мультидисциплинарных патологий.
5. Полемически заостренные материалы, приглашающие читателя к обсуждению и осмыслению неоднозначных вопросов практической медицины.

**Предлагаем вам оформить подписку на журнал «Терапия»**

с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

**Стоимость подписки на 2022 год:**

Годовая подписка на 10 номеров **2 970 руб. 00 коп.**  
каждому оформившему **годовую подписку** – в подарок приложение «Алгоритмы диагностики и лечения» (два выпуска в год)

Подписка на первое полугодие (5 номеров) **1 650 руб. 00 коп.**

Оформить подписку вы можете на портале [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru) или обратившись по телефону **8 (495) 786 25 41** и по e-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru)

**Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.**

Оформить подписку на 2021 год можно в любом почтовом отделении **по каталогу «Почта России»**. Подписной индекс: ПР 313 (полугодовая).



Приложение



# 117

## НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ  
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ВЫСТАВОЧНЫЙ  
ЦЕНТР  
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на сайте [congress.rnmot.ru](http://congress.rnmot.ru)

Конгресс-оператор:

**KST**  
GROUP

000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1

Телефон: +7 (495) 419-08-68

Электронная почта: [info@kstgroup.ru](mailto:info@kstgroup.ru)

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ  
ЭКСПРЕСС





**Соматулин® Аутогель®**  
ланреотид

**СТРЕМИСЬ К ПРОГРЕССУ  
ДОСТИГАЙ ЦЕЛИ  
БУДЬ ЛУЧШИМ**

**Эффективность  
и благоприятный  
профиль  
безопасности**

**Улучшение  
качества жизни**

**Новый,  
удобный,  
предварительно  
заполненный  
шприц для  
выполнения  
подкожных  
инъекций**

• Соматулин® Аутогель® обеспечивает стабильный контроль ИФР-1 и ГР, а также размера опухоли без отрицательного влияния на гликемию у пациентов с акромегалией и сахарным диабетом<sup>1,6</sup>

• Соматулин® Аутогель® приводит к улучшению качества жизни путем уменьшения количества инъекций до 6-8 в год за счет увеличения интервала между инъекциями<sup>7</sup>

• Глубокое подкожное введение препарата Соматулин® Аутогель® позволяет минимизировать боль в месте инъекции и снизить возможность развития нежелательных явлений<sup>1,4</sup>

• Соматулин® Аутогель® подходит для самостоятельного введения благодаря предзаполненному шприцу, готовому к применению<sup>2,3,5</sup>

1. Caron P.J. et al. *Clinical Endocrinol* 2015; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутогель® 120 мг; 3. Salvatori R. et al. *Pituitary* 2010; 13(2): 115-22 4. Haramati N. et al. *Arch Fam Med* 1994; 3(2): 145-148 5. S. Adelman D.T. et al. *Medical Devices: Evidence and Research* 2012; 6. Salvatori R. et al. *Pituitary* 2010; 7. Neggers S.J.C.M.M. et al. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 313-323; 8. Caron P. J. et al. *Clinical Endocrinology* - 2017. - Т. 86. - № 4. - С. 541-551

**Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутогель®** ЛСР-003497/09 **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Соматулин® Аутогель® **МНН:** ланреотид, **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** гель для подкожного введения пролонгированного действия. **СОСТАВ:** Соматулин® Аутогель® 120 мг. Активное вещество: ланреотида ацетат -149,4 мг/шприц (125,5 мг/шприц). Вспомогательные вещества: вода для инъекций -357,8 мг/шприц, уксусная кислота ледяная - до pH 6,1 ± 0,3. Общая масса - 510,0 мг/шприц, масса, вводимая при инъекции, - 488,0 мг/шприц, вводимая доза ланреотида -120,0 мг/шприц. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** соматостатина аналог синтетический. **КОД АТХ:** H01CB03. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Терапия пациентов с акромегалией, у которых концентрация ГР и/или инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) остается повышенной после оперативного лечения и/или лучевой терапии; или пациентов, которым показано проведение медикаментозной терапии. Результатом терапии у пациентов с акромегалией является снижение концентраций ГР и ИФР-1 или нормализация их концентрации. Терапия клинических симптомов акромегалии; **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ланреотиду или родственным пептидам. Противопоказано у детей и подростков до 18 лет. С осторожностью: холелитиаз, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет, начало терапии у пациентов с брадикардией. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Акромегалия: У пациентов, получающих терапию аналогами соматостатина в первый раз, рекомендуемая начальная доза составляет 60 мг - 120 мг каждые 28 дней. Например, у пациентов, ранее получавших инъекции препарата Соматулин®, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, должна составлять 60 мг каждые 28 дней. У пациентов, получавших инъекции препарата Соматулин®, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, в дозе 30 мг каждые 10 дней, начальная доза препарата Соматулин® Аутогель®, гель для подкожного введения пролонгированного действия, должна составлять 90 мг каждые 28 дней. У пациентов, получавших инъекции препарата Соматулин®, лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия, в дозе 30 мг каждые 10 дней, начальная доза препарата Соматулин® Аутогель®, гель для подкожного введения пролонгированного действия, должна составлять 120 мг каждые 28 дней. В дальнейшем, у всех пациентов доза должна подбираться индивидуально в зависимости от ответной реакции пациента (которая оценивается на основании выраженных клинических симптомов и/или снижения концентрации ГР и/или ИФР-1). Если ожидаемый ответ не был достигнут, доза может быть увеличена. У пациентов, у которых на фоне терапии получены концентрации ГР ниже 1 нг/мл (около 2 мЕД/л), сывороточные концентрации ИФР-1 нормализовались и наиболее обратимые признаки акромегалии исчезли, ежемесячная доза может быть снижена. При необходимости, можно назначать препарат Соматулин® Аутогель® в дозе 120 мг с увеличенным интервалом - каждые 42-56 дней. У пациентов, получающих препарат Соматулин® Аутогель® в дозе 60 мг или 90 мг каждые 28 дней, при достижении хорошего контроля над заболеванием (концентрация ГР менее 2,5 нг/мл [около 5 мЕД/л], но выше 1 нг/мл [около 2 мЕД/л], нормализация концентрации ИФР-1), доза препарата должна поддерживаться на этом же уровне, или возможно применение препарата Соматулин® Аутогель® в дозе 120 мг с увеличенным интервалом введения - 56 или 42 дня, соответственно. У пациентов, у которых клинические симптомы и биохимические параметры заболевания адекватно контролируются не удалось (концентрация ГР выше 2,5 нг/мл [около 5 мЕД/л] или концентрация ИФР-1 выше нормы), доза препарата Соматулин® Аутогель® может быть увеличена до максимальной, 120 мг каждые 28 дней. Всем пациентам показан регулярный долгосрочный контроль клинических симптомов, концентрации ГР и ИФР-1. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** показано проведение симптоматической терапии. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** может снижать абсорбцию в кишечнике одновременно принимаемых препаратов, в том числе циклоспорина (может возникнуть необходимость корректировать дозу). При одновременном применении аналогов соматостатина и бромокриптина может повыситься биодоступность бромокриптина. При одновременном применении с лекарственными средствами, снижающими частоту сердечного ритма (такими как бета-адреноблокаторы), может потребоваться коррекция дозы одновременно принимаемого препарата. Может снижать метаболический клиренс препаратов, метаболизируемых с помощью фермента цитохрома P450. Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с препаратами, метаболизируемыми в основном с помощью CYP3A4 и имеющими низкий терапевтический индекс (кинидин, терфенадин). **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ:** было сообщено, что на фоне терапии препаратом может развиваться головокружение. При появлении данного побочного действия не следует управлять транспортными средствами и работать с механизмами. **ФОРМА ВЫПУСКА:** гель для подкожного введения пролонгированного действия 60 мг, 90 мг, 120 мг. Шприц с защитным устройством в комплекте с илой, упакованный в пакет из полиолефинтерфталата/алюминия/полиэтилена, вместе с инструкцией по применению помещен в пачку картонную. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** 2-8 °С (в холодильнике), в недоступном для детей месте. Не замораживать! **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. Не применять по истечению срока годности. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация о лекарственном средстве предоставляется медицинским работникам в соответствии с пп. 4 п. 1 и п. 2 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» для информирования пациентов об аналогах лекарственных средств. Имеются противопоказания. Перед использованием следует ознакомиться с инструкцией или обратиться за консультацией к специалисту. ООО «Ипсен»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 17-23, этаж 2, ком. 10-27, 30-39 4/1-14, тел. +7 (495) 258-54-01, факс +7 (495) 258-54-01, www.ipсен.ru. Служба медицинской поддержки по препаратам компании «Ипсен» (в рамках инструкции по применению): тел. 8 (800) 700-40-25 (бесплатный номер телефона по всей Российской Федерации), электронная почта Medical.Information.Russia.OS@ipсен.com. Контакты для информации о нежелательных явлениях/реакции, для претензий на качество продуктов компании: +7 (916) 999-30-28 (круглосуточно); электронная почта pharmaceutical.russia@ipсен.com. На правах рекламы.

SOM-RU-000278-01092020

**IPSEN**  
Innovation for patient care