

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

А.М. Лиля, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Заместитель главного редактора

Д.А. Сычев, д.м.н., профессор, академик РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории тромбозов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Научные редакторы

Т.В. Дубинина, к.м.н., заведующая лабораторией аксиального спондилоартрита отдела спондилоартритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Ю.А. Олюнин, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидных артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.И. Алексеева, д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФGAOУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Л.И. Алексеева, д.м.н., начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессор кафедры ревматологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (РМАНПО Минздрава России), Москва

Б.С. Белов, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики отдела воспалительных заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Е.И. Бялик, д.м.н., травматолог-ортопед, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

А.И. Дубиков, д.м.н., профессор, заведующий ревматологическим отделением Городской клинической больницы №2 Владивостока, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист ревматолог Приморского края, Владивосток

И.А. Зборовская, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» Минобрнауки России, Волгоград

А.Е. Каратеев, д.м.н., начальник отдела воспалительных заболеваний суставов, заведующий лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

2023;17(1)

Т.В. Коротаева, д.м.н., начальник отдела спондилоартритов, заведующая лабораторией псориатического артрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

М.М. Костик, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

С.В. Лапин, к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Минздрава России, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург

Г.В. Лукина, д.м.н., руководитель отдела ревматологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

Т.А. Раскина, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой протекции внутренних болезней ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

А.П. Ребров, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

С.О. Салугина, д.м.н., ведущий научный сотрудник детского ревматологического отделения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Е.А. Таскина, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории остеоартрита отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Н.В. Торопова, д.м.н., заведующая лабораторией остеопороза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

П.А. Шестерня, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой протекции внутренних болезней и терапии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск

Н.А. Шостак, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, медицинский факультет имени Саклера, Тель-Авивский университет, Рамат-Авив, Израиль

А. Баланеску, профессор, Госпиталь Св. Марии, Университет медицины и фармации «Карол Давила», Бухарест, Румыния

Л. Гроппа, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии Государственного университета медицины и фармакологии им. Н. Тестемицану, председатель Ассоциации ревматологов Республики Молдова, Кишинев, Молдова

Е. Кухарж, профессор, кафедра внутренних болезней и ревматологии Медицинского университета Силезии, Катовице, Польша

М. Матуччи-Церинич, профессор, Университет Флоренции, Флоренция, Италия

К. Селми, профессор, Университет Милана, Милан, Италия

Г. Тогизбаев, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по постдипломному образованию Министерства здравоохранения Республики Казахстан, председатель ОО «Казахская коллегия ревматологов», заведующий отделением терапии №2 (ревматологии) НИИ Кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Республика Казахстан

Предпечатная подготовка
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:
115093, Москва, Партийный пер., д. 1,
корп. 58, оф. 45,

Телефон: (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

*При перепечатке материалов ссылка
на журнал обязательна.*

*Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов. Ответственность за содержа-
ние рекламы несут рекламодатели.*

*Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия.
ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.*

Современная ревматология. 2023;17(1):1–116

Подписано в печать 16.02.2023
Отпечатано в типографии «БИпринт»

Тираж 3000 экз.

**Подписной индекс в объединенном
каталоге «Пресса России» – 70678**
<https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/fl14098/>

The journal is included in the list of scientific periodicals of the Russian Federation, which are recommended for publishing the main results of dissertations on the scientific degree of Candidate of Science and on the degree of Doctor of Science

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

IT IS A PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL Published since 2007

The journal
is included in the
S C O P U S
a b s t r a c t
d a t a b a s e

EDITOR-IN-CHIEF

Professor A.M. Lila, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Head, Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Deputy Editor-in-Chief

Professor D.A. Sychev, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Executive Secretary

O.N. Egorova, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Thromboinflammation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Scientific Editors

T.V. Dubinina, MD, PhD, Head of the Laboratory for Axial Spondyloarthritis, Department of Spondyloarthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Yu.A. Olyunin, MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

EDITORIAL BOARD

E.I. Alekseeva, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Rheumatology, Research Center for Children's Health; Head, Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

L.I. Alekseeva, MD, PhD, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, professor, Department of Rheumatology, Therapeutic Faculty, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

B.S. Belov, MD, PhD, Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, Department of Inflammatory Joint Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

E.I. Byalik, MD, PhD, Traumatologist/Orthopedist, Higher-Category Physician, Leading Researcher, Laboratory for Orthopedic Rheumatology and Rehabilitation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

A.I. Dubikov, MD, PhD, Professor, Department of Rheumatology, Vladivostok City Clinical Hospital Two; Head, Department of Internal Medicine, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia; Principal Freelance Rheumatologist of the Primorsk Territory, Vladivostok

I.A. Zborovskaya, MD, PhD, Professor, Director, A.B. Zborovskiy Research Institute for Clinical and Experimental Rheumatology, Ministry of Education and Science of Russia, Volgograd

A.E. Karateev, MD, PhD, Head of the Department of Inflammatory Joint Diseases, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Pain and Clinical Polymorphism of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

2023;17(1)

T.V. Korotaeva, MD, PhD, Head of the Department of Spondyloarthritis, Head of the Laboratory of Psoriatic Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

M.M. Kostik, MD, PhD, Professor, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

S.V. Lapin, MD, PhD, Head, Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, Ministry of Health of Russia; Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg

G.V. Lukina, MD, PhD, Head, Department of Rheumatology A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow

T.A. Raskina, MD, PhD, Professor, Head, Department for Propaedeutics of Internal Diseases, Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo

A.P. Rebrov, MD, PhD, Professor, Head, Department of Hospital Therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov

S.O. Salugina, MD, Leading Researcher, Department of Pediatric Rheumatology, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

E.A. Taskina, MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Osteoarthritis, Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

N.V. Toroptsova, MD, PhD, Head, Laboratory of Osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

P.A. Shesternya, MD, PhD, Professor, Vice-rector for Research, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Therapy with a Postgraduate Course, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk

N.A. Shostak, MD, PhD, Professor, Head, Acad. A.I. Nesterov Department of Intermediate Level Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research University, Ministry of Health of Russia, Moscow

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, MD, PhD, Professor, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israel

A. Balanescu, MD, PhD, Professor, St. Mary Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

L. Groppa, MD, PhD, Professor, Head, Department of Rheumatology, N. Testemitanu State University of Medicine and Pharmacology; Chairman, Association of Rheumatology of the Republic of Moldova, Chisinau, Moldova

E. Kucharz, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

M. Matucci-Cerinic, FRCP, FACR, FBSR, Hon Professor of Rheumatology, the University of Florence, Florence, Italy

C. Selmi, MD, PhD, Professor, University of Milan, Milan, Italy

G. Togizbayev, MD, PhD, Professor, Chief Freelance Specialist in Postgraduate Education, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; Chairman, Kazakh College of Rheumatology; Head, Therapy (Rheumatology) Department Two, Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИИ

Егорова О.Н., Харламова Е.Н., Тарасова Г.М.

Дифференциальная диагностика локальной формы гранулематоза с полиангиитом: поражение полости носа и придаточных пазух носа (часть 1)	7
--	---

Дубинина Т.В., Кортаева Т.В., Лиля А.М.

Особенности прохождения медико-социальной экспертизы при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите	16
---	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Кувардин Е.С., Холопова И.В., Белякова Е.А., Григорьева И.Н., Мазинг А.В.,
Ткаченко О.Ю., Бехтерева И.А., Маслянский А.Л., Криволапов Ю.А., Лапин С.В.*

Диагностическая значимость определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в слюне при первичном синдроме Шегрена	24
--	----

*Чельдиева Ф.А., Решетняк Т.М., Шумилова А.А., Нурбаева К.С.,
Черкасова М.В., Самаркина Е.Ю., Лиля А.М.*

Глобальная шкала оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом	31
---	----

Четина Е.В., Глемба К.Е., Маркова Г.А., Призов А.П., Макаров М.А.

Роль клинических показателей и экспрессии гена катепсина S в прогнозировании развития послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава	38
---	----

Ахиярова К.Э., Хусаинова Р.И., Ялаев Б.И., Тюрин А.В.

Полиморфные варианты гена <i>ADAMTS5</i> — новые маркеры гипермобильности суставов	45
--	----

Колтакова А.Д., Лиля А.М., Алексеева О.Г.

Ревматические аспекты артралгий, ассоциированных с терапией ингибиторами ароматазы (анализ серии клинических случаев)	51
---	----

Файрушина И.Ф., Абдулганиева Д.И., МакКенна С.П., Кофей А.

Опросник Psoriatic Arthritis Quality of Life: результаты перевода на русский язык, культурной адаптации и валидации	58
---	----

*Хлабошина В.Н., Каратеев А.Е., Макаров М.А., Филиппский Н.С.,
Нарышкин Е.А., Нестеренко В.А., Лиля А.М.*

Хроническая боль и функциональные нарушения после артроскопических операций по поводу травмы коленного сустава	64
--	----

Пешехонова Л.К., Котельникова Т.Е., Пешехонов Д.В., Калашник Г.А.

Сравнительная оценка эффективности и безопасности внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты и глюкокортикоидов в комплексной терапии остеоартрита	70
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Хван Ю.И., Хелковская-Сергеева А.Н.

Сочетание спорадического миозита с включениями и болезни Шегрена: обзор литературы и описание случая	78
--	----

Денисов Л.Н., Виноградова И.Б., Бахтина Л.А.

Рецидивирующий полихондрит: обзор литературы и описание клинического случая	83
---	----

Воробьева О.В., Романова Л.П.

Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2 пациентки с ревматоидным артритом и вторичным AA-амилоидозом легких	89
---	----

Страхов М.А., Алексеева Л.И., Маремкулов К.К.

Низкомолекулярные гиалуронаты: биологическое действие, эффективность, безопасность и клинический опыт лечения болевых синдромов опорно-двигательного аппарата (обзор литературы и клинические наблюдения)	93
---	----

ОБЗОРЫ

Эрдес Ш.Ф., Белов Б.С.

Аксиальный спондилоартрит и COVID-19: течение, взаимодействие, исходы и роль вакцинации	101
---	-----

Каратеев А.Е., Черникова А.А., Макаров М.А.

Посттравматический остеоартрит: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, подходы к фармакотерапии	108
---	-----

C O N T E N T S

LECTURES

Egorova O.N., Kharlamova E.N., Tarasova G.M.

Differential diagnosis of a local form of granulomatosis with polyangiitis: nasal cavity and paranasal sinuses lesions (part 1) 7

Dubinina T.V., Korotayeva T.V., Lila A.M.

Features of medical and social expertise in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis 16

ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Kuvardin E.S., Kholopova I.V., Belyakova E.A., Grigoryeva I.N., Masing A.V.,
Tkachenko O.Yu., Bekhtereva I.A., Maslyansky A.L., Krivolapov Yu.A., Lapin S.V.*

Diagnostic value of the saliva immunoglobulin free light chains concentrations measured in primary Sjögren's syndrome 24

*Cheldieva F.A., Reshetnyak T.M., Shumilova A.A., Nurbaeva K.S.,
Cherkasova M.V., Samarkina E.Yu., Lila A.M.*

Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) in patients with primary antiphospholipid syndrome 31

Chetina E.V., Glemba K.E., Markova G.A., Prizov A.P., Makarov M.A.

The role of clinical parameters and cathepsin S gene expression in predicting the development of postoperative pain in patients with hip osteoarthritis 38

Akhilarova K.E., Khusainova R.I., Yalaev B.I., Tyurin A.V.

Polymorphic Variants of the *ADAMTS5* Gene as New Markers of Joint Hypermobility 45

Koltakova A.D., Lila A.M., Alekseeva O.G.

Rheumatic aspects of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy (analysis of a clinical case series) 51

Fairushina I.F., Abduganieva D.I., McKenna S.P., Coffey A.

Psoriatic Arthritis Quality of Life Questionnaire: results of translation, cultural adaptation and validation in Russian language 58

*Khlaboshchina V.N., Karateev A.E., Makarov M.A.,
Filipsky N.S., Naryshkin E.A., Nesterenko V.A., Lila A.M.*

Chronic pain and functional impairment after arthroscopic surgery for a knee injury 64

Peshekhonova L.K., Kotelnikova T.E., Peshekhonov D.V., Kalashnik G.A.

Comparative evaluation of the efficacy and safety of intra-articular administration of hyaluronic acid and glucocorticoids in the complex therapy of osteoarthritis 70

CLINICAL OBSERVATIONS

Khvan Yu.I., Khelkovskaya-Sergeeva A.N.

Combination of sporadic inclusion body myositis and primary Sjögren's syndrome: clinical case and review of literature 78

Denisov L.N., Vinogradova I.B., Bakhtina L.A.

Recurrent polychondritis: a review of the literature and a clinical case description 83

Vorobeva O.V., Romanova L.P.

Clinical case of SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis and secondary AA-amyloidosis of the lungs 89

Strakhov M.A., Alekseeva L.I., Maremkulov K.K.

Low molecular weight hyaluronates: biological action, efficacy, safety and clinical experience in the treatment of musculoskeletal pain syndromes (literature review and clinical observations) 93

REVIEWS

Erdes Sh.F., Belov B.S.

Axial spondyloarthritis and COVID-19: course, interactions, outcomes, and the role of vaccination 101

Karateev A.E., Chernikova A.A., Makarov M.A.

Post-traumatic osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, approaches to pharmacotherapy 108

Дифференциальная диагностика локальной формы гранулематоза с полиангиитом: поражение полости носа и придаточных пазух носа (часть 1)

Егорова О.Н., Харламова Е.Н., Тарасова Г.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — первичный васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, характеризующийся некротизирующим васкулитом с преимущественным вовлечением мелких сосудов различной локализации и некротизирующим гранулематозным воспалением с многогранными клиническими проявлениями. ГПА остается одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных системных васкулитов. При анализе течения болезни выделяют локальный (с поражением верхних дыхательных путей — ВДП, — органа зрения и слуха) и генерализованный (с поражением ВДН, органа зрения и слуха в сочетании с вовлечением легких и/или почек, а также желудочно-кишечного тракта, нервной системы, кожи) варианты ГПА.

В статье обсуждается дифференциальная диагностика дебюта заболевания с поражения полости носа и придаточных пазух носа, которая требует междисциплинарного подхода и взаимодействия врачей разных специальностей.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом; локальная форма; NK-T-клеточная лимфома; IgG4-связанные заболевания; саркоидоз; инфекции; кокаин.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Харламова ЕН, Тарасова ГМ. Дифференциальная диагностика локальной формы гранулематоза с полиангиитом: поражение полости носа и придаточных пазух носа (часть 1). Современная ревматология. 2023;17(1):7–15.
DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-7-15

Differential diagnosis of a local form of granulomatosis with polyangiitis: nasal cavity and paranasal sinuses lesions (part 1)

Egorova O.N., Kharlamova E.N., Tarasova G.M.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a primary vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, characterized by necrotizing vasculitis with predominant involvement of small vessels of various localizations and necrotizing granulomatous inflammation with multiple clinical manifestations. GPA remains one of the most severe systemic vasculitis with unfavorable prognosis. When analyzing the course of the disease, there are two variants of GPA, local (with lesions of the upper respiratory tract, URT, organs of vision and hearing) and generalized (with lesions of the URT, organs of vision and hearing in combination with the lungs and/or kidneys, gastrointestinal tract, nervous systems, skin involvement).

The article discusses the differential diagnosis of the disease with the nasal cavity and paranasal sinuses lesions onset, which requires an interdisciplinary approach and interaction of doctors of different specialties.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis; local form; NK-T cell lymphoma; IgG4-related diseases; sarcoidosis; infections; cocaine.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Kharlamova EN, Tarasova GM. Differential diagnosis of a local form of granulomatosis with polyangiitis: nasal cavity and paranasal sinuses lesions (part 1). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(1):7–15.
DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-7-15

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — редкое ревматическое заболевание, ассоциированное с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) и развитием первичного васкулита. Заболеваемость ГПА составляет 11,3–261,0 случаев на 1 млн жителей в год [1–3]. ГПА имеет широкий спектр клинических проявлений: от относительно «легких» вариантов, ограниченных верхними отделами дыхательных путей (ВДП), органами зрения и слуха, до жизнеугрожающего поражения легких, почек и других органов. Патология ВДП, легких и

почек встречается у 90% больных и составляет типичную триаду признаков ГПА в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) [4]. При анализе течения болезни выделяют *локальный* (поражение ВДП, органа зрения и слуха) и *генерализованный* (поражение ВДП, органа зрения и слуха в сочетании с вовлечением легких и/или почек, а также желудочно-кишечного тракта, нервной системы, кожи) варианты ГПА [5–9].

Приблизительно у четверти больных диагностируется локальная форма, которая впервые была описана в середине 1960-х гг. В литературе существуют различные определения локального варианта ГПА. В конце XX в. его обозначали как «начальную», «непочечную», «вялотекущую», «раннегенерализованную», «локальную» и «локорегиональную» фазу [9]. Европейская группа по изучению васкулитов (European Vasculitis Study Group, EUVAS) по степени тяжести выделяет локализованный, ранний системный, генерализованный, тяжелый и рефрактерный ГПА [10]. Одни исследователи рассматривают локализованную форму как заболевание, ограниченное дыхательными путями, без клинических признаков системного васкулита и поражения почек [10]. Другие не выделяют строго локальную форму: помимо вовлечения ВДП, органа зрения и слуха, включают также поражение нижних дыхательных путей [5, 7, 8, 10]. Такую форму ГПА, с поражением легких, также называют «ограниченной» [11]. Однако большинство специалистов согласны с авторами, которые характеризуют локальную форму как изолированное поражение ВДП, реже — органа слуха и органа зрения [6, 9].

Существует мнение, что локальная форма ГПА является лишь стадией заболевания, в дальнейшем прогрессирующей до генерализованной [10]. Однако такое прогрессирование отмечается лишь примерно в 10% случаев в среднем через 6–8 лет [8]. Более высокую частоту подобной трансформации выявили M. Iudici и соавт. [5], которые отметили развитие генерализованного ГПА у 22,8% пациентов с локальным ГПА, наблюдавших в среднем в течение 3,5 года.

Неоднозначно оценивается и распространенность локальной формы (табл. 1), которая, по данным разных авторов, выявляется у 3,9 до 22% пациентов, причем следует учитывать, что эти показатели были зафиксированы в момент установ-

быстро прогрессировало до генерализованного достоверного ГПА. Т.В. Бекетова [2] в первый год заболевания отметила признаки локальной формы у 30 (43,5%) из 70 пациентов, не имевших поражения почек в 42,9% случаев. Однако впоследствии у 5 таких больных рецидивы сопровождались присоединением почечных симптомов, в том числе у 1 — с развитием быстро прогрессирующего гломерулонефрита через 13 лет после начала болезни [2].

Как правило, больные с локальной формой ГПА чаще негативны по АНЦА, чем пациенты с генерализованной формой (см. табл. 1) [2, 5, 7, 8, 12, 14]. В когорте X. Puechal и соавт. [14], включавшей 727 пациентов с ГПА, негативные по АНЦА больные чаще, чем АНЦА-позитивные, имели локальную форму заболевания (соответственно в 17,7 и 5,8% случаев). АНЦА играют важную роль в патогенезе ГПА и связаны с полиморфными клиническими признаками системного васкулита, которые характерны для генерализованного варианта. АНЦА ассоциируются с более высокими значениями Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) и склонностью к рецидивирующему течению заболевания [15, 16]. Они участвуют в прикреплении нейтрофилов к эндотелию сосудов на ранних стадиях патогенеза заболевания [17]. Присутствие АНЦА стимулирует дегрануляцию нейтрофилов, что приводит к высвобождению литических ферментов и активных форм кислорода, которые повреждают эндотелий и провоцируют васкулит [17]. В- и Т-клетки также участвуют в патогенезе васкулита. Существует тесная связь гранулематозного воспаления с Т-клеточным ответом [18]. По мнению одних авторов, иммунные нарушения с участием Т-хелперов 1-го типа, секрецией интерферона (ИФН) γ и фактора некроза опухоли (ФНО) α свойственны в первую очередь локальной форме

Таблица 1. Частота локальной формы и АНЦА-позитивность у больных с ГПА
Table 1. Frequency of local form and ANCA-positivity in patients with GPA

Авторы	ГПА, n	Локальная форма, %	АНЦА+, %
M. Iudici и соавт., 2022 [5]	795	10	—
X. Puechal и соавт., 2022 [14]	727	6,9	78
C. Pagnoux и соавт., 2011 [7]	494	3,2	81
J.U. Holle и соавт., 2010 [8]	1024	5	46
G. Anderson и соавт., 1992 [12]	265	22 (на момент установления диагноза)	—
Т.В. Бекетова, 2012 [2]	70	35,7	—

ления диагноза, а не при последующем наблюдении [12, 13]. У 79 (10%) из 795 пациентов из реестра Французской группы изучения васкулита была обнаружена локальная форма ГПА с поражением ВДП и/или нижних дыхательных путей [5]. J.U. Holle и соавт. [8] при проспективном наблюдении у 5% больных ГПА с продолжительностью заболевания 1 год и более выявили локализованный вариант, ограниченный верхними и/или нижними дыхательными путями, согласно классификации EUVAS, и верифицированный при морфологическом исследовании. Близкие результаты получены в работе C. Pagnoux и соавт. [7], которые зарегистрировали локальную форму в 3,2% случаев. При этом в оба исследования вошли только пациенты, наблюдавшиеся более 1 года, что позволяло исключить тех, у кого исходное локализованное поражение

ГПА, в отличие от генерализованной, которая проявляется сосудистыми воспалительными изменениями с более сильной экспрессией цитокинов Th2-типа иммунного ответа [19, 20]. Однако другие исследователи выявили прямую корреляцию признаков васкулита с продукцией ИФН α , ФНО α , а также обратную корреляцию признаков гранулематозного воспаления, поражения полости носа и придаточных пазух носа (ПППН) с экспрессией мРНК интерлейкина (ИЛ) 4; поражения органа слуха с экспрессией мРНК ИЛ12 и продукцией ИЛ18 [21].

Патофизиология

Общими гистопатологическими признаками ГПА являются некроз, образование гранулем и наличие васкулита

мелких и средних сосудов [22]. Развитие локальных и генерализованных форм определяется преобладанием гранулематозного процесса или васкулита. Локальная форма характеризуется гранулематозным воспалением, локализованным в ВДП и/или нижних дыхательных путях, с местными некротическими, деструктивными изменениями [8, 23]. Гранулематозные изменения ЛОР-органов могут сопровождаться признаками васкулита мелких сосудов в трети биоптатов. J.U. Holle и соавт. [8] в 92% случаев выявляли некроз, в 84% — гранулематозные изменения и в 32% — васкулит. В ретроспективном исследовании, включавшем 126 пациентов с клиническим диагнозом ГПА, все три признака, характерных для ГПА, в том числе васкулит, гранулема и некроз, были обнаружены только у 16% больных, при этом лишь у 21% выявлены васкулит и гранулематозные изменения и у 23% — васкулит и некротические изменения [22]. Таким образом, отрицательный результат биопсии не исключает диагноза АНЦА-васкулита. Гистологическое исследование почки, кожи и других органов у АНЦА-негативных пациентов является «золотым» стандартом верификации диагноза [24, 25].

Клиническая картина

Локальная форма ГПА значимо чаще встречается у женщин в возрасте около 45 лет. Она характеризуется ринитом (54,0%), синуситом (42,5%), псевдотумором орбиты (45%) и отитом (26,4%) [5]. Гранулематозные изменения, которые преобладают при локальных формах, ассоциируются с более высокой частотой деструктивных повреждений (перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа (рис. 1), тяжелым деструктивным пансинуситом с распространением гранулематозной ткани в орбиту и возможным развитием прогностически неблагоприятных осложнений, например острой дыхательной недостаточности из-за подскладочного стеноза или потери зрения вследствие орбитальной гранулемы [8]. При данной форме значимо чаще встречаются подскладочный стеноз гортани и/или седловидная деформация носа (по 5,7% случаев) по сравнению с генерализованным ГПА (1,1 и 0,7%, соответственно) [5]. В исследованиях J.U. Holle и соавт. [8] и L.T. Tan и соавт. [26] эрозии костей носа были обнаружены в 18 и 32% случаев соответственно. Деформация стенки орбиты встречалась у 10–13,2% больных [27]. Как правило, пациенты с локальной формой ГПА имеют более низкую активность по индексу BVAS, среднее значение которого при локальном и генерализованном вариантах составляло соответственно 7,2 и 18,6 [5]. Риск рецидива при локальном и системном ГПА не различается, но общая выживаемость пациентов с локальным ГПА значимо выше [5].

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании выявления характерных изменений при клиническом, лабораторном и инструментальном исследованиях. Показаны определение

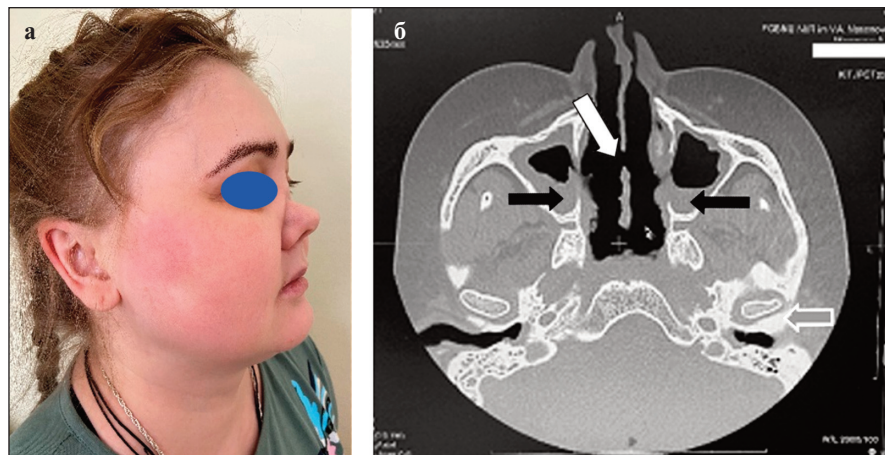


Рис. 1. Пациентка М, 36 лет, локальная форма ГПА: а — седловидная деформация носа; б — КТ пазух носа. Видны дефект носовой перегородки (белая стрелка), признаки полисинусита (черные стрелки) и левостороннего отита, мастоидит (серая стрелка). Здесь и на рис. 2 — фото из коллекции авторов

Fig. 1. Patient M, 36 years, local form of GPA: a — saddle nose deformity; б — CT scan of the sinuses. Visible nasal septal defect (white arrow), signs of polysinusitis (black arrows) and left-sided otitis media, mastoiditis (gray arrow). Here and in Fig. 2 — photo from the collection of the authors

АНЦА, осмотр оториноларинголога с проведением риноскопии, ларингоскопии, используются также инструментальные методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и пазух носа (см. рис 1, б), магнитно-резонансная томография (МРТ) в случаях вовлечения орбиты. КТ дает возможность визуализировать признаки костной деструкции и костную инвазию, МРТ полезна для выявления гранул. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования при ГПА входят в число ведущих диагностических методов.

Дифференциальная диагностика

Диагностика ограниченной формы ГПА нередко представляет трудности, особенно когда заболевание дебютирует с изолированного поражения носа и/или пазух носа либо орбиты, поскольку клинические проявления неспецифичны, а системные диагностические критерии не применимы. Ранняя диагностика, несмотря на отсутствие системного прогрессирования, чрезвычайно важна, поскольку в некоторых случаях заболевание носит локально-деструктивный характер с необратимой потерей функций органов, что приводит к более тяжелому течению с высокой клинической активностью, рецидивирующим гранулематозным воспалением в органах респираторного тракта и поражением глаз [2].

При дебюте ГПА с ПППН следует рассматривать широкий спектр заболеваний, который включает как неопластические (чаще лимфома из естественных клеток-киллеров — НК/Т-клеточная лимфома назального типа), так и неопухолевые болезни, в первую очередь гранулематозные (АНЦА-ассоциированные васкулиты, саркоидоз), IgG4-связанные заболевания (IgG4-C3), а также грибковые и бактериальные инфекции (табл. 2) [28–31]. Все они имеют клинические проявления схожие с признаками локальной формы ГПА, которые наряду с данными анамнеза и/или результатами лабораторного и инструментального обследования могут способствовать неправильной интерпретации выявленных нарушений и оши-

Таблица 2. Дифференциальная диагностика ПППН
Table 2. Differential diagnosis of the nasal cavity and paranasal sinuses lesions

Показатель	Локальная форма ГПА	НК/Г-лимфома	IgG4-C3	Саркоидоз	Инфекционные заболевания	Употребление кокаина
Пол	Чаще у женщин	Чаще у мужчин	Чаще у мужчин	Чаще у женщин	Нет половых различий	Чаще у мужчин
Возраст	Около 45 лет	Около 40 лет	Около 55–65 лет	Около 30–40 лет	В любом возрасте, чаще у пожилых	25–45 лет
Системные проявления	Только при переходе в генерализованную форму	При прогрессировании заболевания	Да, лихорадка нехарактерна	Да	Да	Нет
Деструктивные поражения	Да	Да	Нет	Возможна седловидная деформация носа	Да	Да
Наличие АНЦА	До 10% случаев	Редко	До 56% случаев	Нет	Нет	Ложноположительный результат определения АНЦА (до 84%, чаще с перинуклеарным свечением), направленных против эластазы нейтрофилов человека
Гистологическая характеристика	Некроз (инфильтрация нейтрофилами), гранулематозные изменения, васкулит (у 1/3 пациентов)	Диффузная инфильтрация атипичными лимфоидными клетками с периваскулярным распределением и инфильтрацией стенок сосудов. Редко инфильтрация нейтрофилами	Лимфоплазмацитарная инфильтрация (>40% плазматических клеток, синтезирующих IgG4), умеренное содержание эозинофилов в отсутствие нейтрофилов, фибросклероз и облитерирующий флебит	Некариозная гигантоклеточная эпителиоидная гранулема	Гифы грибов, нейтрофилы	Обширный некроз, в некоторых случаях наблюдаются острые воспалительные и хронические периваскулярные инфильтраты
Иммуногистохимическое исследование	CD68+ макрофаги и CD8 T-лимфоциты	Маркер NK-клеток CD56, цитоплазматический CD3, а также цитотоксические ферменты гранзим-В и перфорин	IgG4+/IgG (при IgG4-C3 >40%), CD138	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Выявление ДНК ВЭБ в крови при ПЦР	Нехарактерно	Да	Нехарактерно	Нехарактерно	Нехарактерно	Нехарактерно
IgG4 в сыворотке крови	Может быть	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
АПФ	Нет	Нет	Нет	У 60–80% пациентов	Нет	Нет

Примечание. ВЭБ – вирус Эпштейна–Барр; ПЦР – полимеразная цепная реакция; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

бочной диагностике. В доступных электронных базах PubMed и Scopus встречается незначительное количество наблюдений или анализов случаев дифференциальной диагностики, что подтверждает актуальность и сложность верификации диагноза ГПА, особенно в дебюте.

Рассмотрим некоторые аспекты дифференциальной диагностики локальной формы ГПА.

В.И. Васильев и соавт. [28] показали, что у 39 (7,6%) из 512 больных с различными предполагаемыми ревматическими, онкогематологическими, гранулематозными и хроническими гепатобилиарными заболеваниями, обследованных в период с 2009 по 2013 г., их дебют был связан с ПППН. Этот вариант отмечался у 100% пациентов с НК/Т-лимфомой, у 84,5% с ГПА, у 29,5% с IgG4-C3 и у 17,5% с саркоидозом [28]. Крайне редко такой дебют можно наблюдать при гистиоцитозах. Некоторые авторы ранее выделяли идиопатическое деструктивное заболевание срединной линии [32, 33]. В настоящее время существование такой формы ставится под сомнение. После исключения ГПА почти все оставшиеся случаи, проявляющиеся синдромом средней лицевой гранулемы, расцениваются как неходжкинские лимфомы, в частности как *НК/Т-клеточная лимфома* назального типа [34]. Ранее ее описывали как полиморфный ретикулез, злокачественный срединный ретикулез, летальную срединную гранулему, иммунобластную Т-клеточную лимфому или ангиоцентрические иммунопролиферативные поражения [29]. Назальная экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома возникает в результате злокачественной трансформации НК-клеток, экспрессирующих CD56+ и цитоплазматический CD3+ [35–37]. Распространена в Латинской Америке и Азии, преимущественно у мужчин среднего возраста, очень агрессивна и ассоциируется с высокой летальностью [37, 38]. Эта лимфома наиболее часто приводит к неверному диагнозу, так как имеет много общих клинических черт с локальным ГПА и проявляется начальными неспецифическими симптомами в виде заложенности носа, хронической ринореи, наличием струпьев, корок и эрозий в передней части назальной перегородки с локальным воспалением слизистой оболочки носа, рецидивирующими носовыми кровотечениями, с прогрессирующими массивными деструктивными поражениями полости носа, носоглотки, придаточных пазух носа, гортани [31, 37]. Однако при лимфоме выраженные деструктивные изменения в костях лицевого скелета (с обязательным разрушением костей твердого неба, рис. 2) прогрессируют быстрее, вызывая перфорацию костей твердого неба в 40% случаев [39, 40], при локальной форме ГПА подобные изменения наблюдаются в 5,7% случаев [5]. Еще одной характерной особенностью является наличие стойкого неприятного зловонного запаха при обширном некрозе у пациентов с НК/Т-клеточной лимфомой. Несмотря на сходные клинические проявления поражения ПППН при НК/Т-лимфоме назального типа и ГПА в дебюте заболевания, имеются определенные



Рис. 2. Пациентка К., 43 лет, НК/Т-клеточная лимфома назального типа (стрелка)
Fig. 2. Patient K., 43 years, NK/T-cell lymphoma of nasal type (arrow)

различия в лабораторных и системных проявлениях этих состояний. У большинства больных лимфомой с помощью ПЦР обнаруживается ДНК ВЭБ в крови [37]. В случае прогрессирования патологического процесса присоединяются лихорадка, повышение уровня СРБ, лактатдегидрогеназы. У пациентов с локальным ГПА системные проявления наблюдаются только при его переходе в генерализованную форму.

Учитывая, что ранние клинические признаки и симптомы неспецифичны, гистологическая оценка поражения имеет важное значение для установления диагноза. Для НК/Т-клеточной лимфомы характерна диффузная инфильтрация атипичными лимфоидными клетками стенок сосудов и периваскулярных отделов, инфильтрация нейтрофилами чаще отсутствует [36, 41, 42]. Однако для окончательной диагностики требуется проведение иммуногистохимического анализа, который выявляет атипичные лимфоидные клетки,

экспрессирующие маркер НК-клеток CD56, цитоплазматический CD3, а также ферменты гранзим-В и перфорин цитотоксических лимфоцитов [36]. Несмотря на высокую специфичность гистологического метода, это заболевание имеет много общих гистологических признаков с ГПА, включая ангиоцентрическое распределение и некроз. Важно учитывать, что на поздних стадиях опухолевые клетки маскируются обширным некрозом и воспалением, что требует проведения повторных обширных биопсий для окончательной верификации диагноза у большого числа пациентов [41]. Таким образом, необходимо одномоментное выполнение нескольких биопсий из очага воспаления для диагностики и иммуногистохимического исследования, чтобы исключить НК/Т-клеточную лимфому. Причинами диагностических ошибок могут быть негативность по АНЦА при локальном ГПА и наличие нейтрофильной инфильтрации при НК/Т-клеточной лимфоме [42].

Сходная клиническая картина поражения полости носа и параназальных синусов наблюдается при IgG4-C3 в виде хронического ринита, затрудненного носового дыхания, полипозных разрастаний у отдельных больных, однако наличия корок, носовых кровотечений и деструкции не отмечается [28]. IgG4-C3 – опухолеподобное заболевание с лимфоплазмочитарной инфильтрацией и сториформным фиброзом [43]. У половины таких пациентов имеются аллергические заболевания: бронхиальная астма, экзема, ринит и другие состояния, протекающие с умеренной эозинофилией [28, 44]. Серологическое, морфологическое и иммуноморфологическое подтверждение является обязательным для установления диагноза IgG4-C3. Серологические маркеры включают повышение концентрации IgG4-фракции IgG и уровня IgE в сыворотке крови на фоне гипергаммаглобулинемии, а также умеренную эозинофилию. У трети больных выявляется повышение уровня антинуклеарного фактора (АНФ) и ревматоидного фактора (РФ) [43]. Основными морфологическими признаками IgG4-C3 являются лимфоплазмочитарная ин-

фильтрация, умеренное содержание эозинофилов в отсутствие нейтрофилов, развитие фибросклероза и облитерирующего флебита, а также отсутствие некроза и острого воспаления [43, 45]. Соотношение IgG4+/IgG+ плазматических клеток >40% и наличие CD138 при иммуногистохимическом исследовании — «золотой» стандарт диагностики IgG4-C3 [43]. В отличие от ГПА, для IgG4-C3 нехарактерно формирование гранул. Изолированное поражение ВДП при IgG4-C3 наблюдается крайне редко. Как правило, для этого заболевания типично сочетанное поражение слезных, слюнных желез, легких, увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Положительный анализ на АНЦА рассматривается как высокоспецифичный результат, указывающий на ГПА, и, как правило, исключающий диагноз IgG4-C3. Однако у некоторых пациентов с IgG4-C3 могут определяться АНЦА [46, 47]. В то же время в единичных случаях у пациентов с АНЦА-васкулитами имеется повышенное содержание IgG4 [48, 49]. Описаны случаи «перекрестного» синдрома этих двух заболеваний, отвечающие диагностическим критериям [50, 51]. Гистологическое исследование является важным этапом дифференциальной диагностики ГПА и IgG4-C3. Корректная диагностика важна для планирования лечения, поскольку IgG4-C3 хорошо поддаются только терапии глюкокортикоидами [43], в то время как при ГПА требуется применение иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов.

При саркоидозе определяются сходные клинико-лабораторные признаки при отсутствии кровянистых выделений из носа и деструктивных изменений в костях лицевого черепа. Заболевание чаще встречается у женщин с бимодальным распределением по возрасту: 25–29 лет и 65–69 лет [52]. Патогномоничным является вовлечение в воспалительный процесс лимфатической системы средостения, легких, кожи и глаз [52]. Периферическая и внутригрудная лимфаденопатия и поражение легких обнаруживались у большинства больных саркоидозом, что нехарактерно для ГПА [53, 54]. Узловатая эритема и поражение лицевого нерва наблюдались в дебюте у больных саркоидозом, тогда как другие проявления системности отсутствовали в большинстве случаев [55, 56]. АНФ, РФ и гипергаммаглобулинемия встречались у трети больных саркоидозом [28]. Высокий уровень ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) — важный диагностический критерий, позволяющий дифференцировать поражение ПППН при саркоидозе от локальной формы ГПА [57]. Морфологическим субстратом саркоидоза является неказеозная гигантоклеточная эпителиоидная гранулема, представляющая собой компактное скопление моноклеарных фагоцитов — макрофагов и эпителиоидных клеток [52].

Некоторые бактериальные (туберкулез, сифилис), грибковые (мукомицоз) и паразитарные (лейшманиоз, миаз) инфекции могут приводить к перфорации перегородки или костно-хрящевому разрушению в полости носа [30]. У большинства пациентов наблюдается продолжительная лихорадка, хотя в некоторых случаях заболевание может протекать бессимптомно [58]. Одним из наиболее частых ошибочных диагнозов является туберкулез, имеющий клиническое, рентгенологическое и серологическое сходство с ГПА, что требует комбинированного использования ПЦР и гистологической верификации диагноза [59]. В спектр дифференциальной диагностики необходимо включать и внелегочный туберкулез — вульгарную волчанку, которая является частым распространенным вариантом кож-

ного туберкулеза и поражает область головы и шеи [60]. Другой представитель инфекционного гранулематоза, *риносклерома*, нередко встречается в Центральной Европе, особенно в Украине [61]. Ее возбудителем является *Klebsiella rhinoscleromatis*, а патогномоничным признаком служит наличие клеток Микулича, увеличенных фагоцитов со смещенным к периферии сморщенным ядром и мультибациллярными цитоплазматическими вакуолями [62].

Существует несколько грибковых и грибоподобных заболеваний, способных поражать область головы и шеи [30, 63]. У многих пациентов с мукомицозом предрасполагающим фактором является основное заболевание. Эта инфекция может развиваться на фоне неконтролируемого сахарного диабета, иммунодефицита, злокачественных новообразований и др. [64]. Необходимо учитывать, что гифы *Mucorales* распространяются по воздуху и существуют повсюду вокруг нас, поэтому обнаружение их в отделяемом слизистой оболочки не является диагностическим признаком. Важными гистологическими параметрами считаются выявление гифов и их положительная культура [63]. Подозрение на мукомицоз требует срочного вмешательства из-за часто быстро прогрессирующего и деструктивного характера инфекции [65]. Отсроченное начало терапии связано с высокой смертностью. Кроме того, аспергиллез и гистоплазмоз обычно вызывают тяжелые поражения ВДП и легких при выраженном подавлении иммунитета [66, 67]. Учитывая типичное повреждение носовых структур, которое встречается при сифилисе, его также следует рассматривать в комплексе дифференциального диагноза локальной формы ГПА.

Употребления кокаина растет во всем мире [68]. Частое и регулярное его вдыхание через нос вызывает воспаление и изъязвление слизистой оболочки носа с перфорацией носовой перегородки. Это осложнение получило название «деструктивное поражение средней линии, вызванное кокаином» (ПСЛВК) [69]. У таких больных в результате многофакторного воздействия и сосудосуживающего эффекта наркотика развивается ишемия ткани. ПСЛВК имитирует клинические проявления системных заболеваний с ложноположительным тестом на АНЦА (до 84% больных) и встречается примерно у 4,8% употребляющих кокаин, что требует исключения локальной формы ГПА [70–72]. Гистологическая картина ПСЛВК представлена обширным некрозом, в некоторых случаях наблюдаются острые воспалительные и хронические периваскулярные инфильтраты [72]. Признаки, связанные с ГПА (гранулемы, гигантские многоядерные клетки, лейкоцитоклазия или фибриноидные изменения), при употреблении кокаина наблюдаются редко [72]. Кроме того, перфорация нёба наиболее часто вызвана употреблением наркотика, в то время как нёбная перфорация у пациентов с ГПА остается единичным наблюдением, что требует дальнейшего подтверждения.

Заключение

Таким образом, представленные данные литературы подтверждают актуальность выделения локальной формы ГПА с преимущественным поражением ПППН и сложность диагностики данного варианта болезни. Правильная оценка и интерпретация указанных изменений требуют выполнения большого числа исследований и мультидисциплинарного подхода, что способствует достоверному и своевременному распознаванию болезни.

1. Richard AW, Gulen H, Jane CB, et al. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Jan;18(1):22-34. doi: 10.1038/s41584-021-00718-8. Epub 2021 Dec 1.
2. Бекетова ТВ. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):19-28. [Beketova TV. Granulomatosis with polyangiitis pathogenetically associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: features of the clinical course. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(6):19-28. (In Russ.)].
3. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American college of rheumatology/ European alliance of associations for rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):315-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795. Epub 2022 Feb 2.
4. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. DCVAS Study Group 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):309-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794. Epub 2022 Feb 2.
5. Iudici M, Pagnoux C, Courvoisier DS, et al; French Vasculitis Study Group. Localized versus systemic granulomatosis with polyangiitis: data from the French Vasculitis Study Group Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 30;61(6):2464-71. doi: 10.1093/rheumatology/keab719.
6. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1121-5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017. Epub 2014 Aug 20.
7. Pagnoux C, Stubbe M, Lifermann F, et al. Wegener's granulomatosis strictly and persistently localized to one organ is rare: assessment of 16 patients from the French Vasculitis Study Group database. *J Rheumatol*. 2011 Mar;38(3):475-8. doi: 10.3899/jrheum.100518. Epub 2010 Dec 1.
8. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localized Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1934-9. doi: 10.1136/ard.2010.130203. Epub 2010 May 28.
9. Stone JH. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2299-309. doi: 10.1002/art.11075.
10. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007 May;66(5):605-17. doi: 10.1136/ard.2006.062711. Epub 2006 Dec 14.
11. Куприянова ИН, Орлова ОЛ, Флягина ВИ. Рецидив гранулематоза с полиангиитом после отмены иммуносупрессивной терапии, осложненный стойкой утратой зрения. Русский медицинский журнал. 2018;4(1):35-40. [Kupriyanova IN, Orlova OL, Flyagina VI. Relapse of granulomatosis with polyangiitis after discontinuation of immunosuppressive therapy, complicated by persistent loss of vision. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2018;4(1):35-40. (In Russ.)].
12. Anderson G, Coles ET, Crane M, et al. Wegener's granuloma. A series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. A report by a sub-committee of the British Thoracic Society Research Committee. *Q J Med*. 1992 Jun;83(302):427-38.
13. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*. 2000 May;43(5):1021-32. doi: 10.1002/1529-0131(200005)43:5<1021::AID-ANR10>3.0.CO;2-J.
14. Puechal X, Iudici M, Pagnoux C, et al. French Vasculitis Study Group. Comparative study of granulomatosis with polyangiitis subsets according to ANCA status: data from the French Vasculitis Study Group Registry. *RMD Open*. 2022 Mar;8(1):e002160. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002160.
15. Witko-Sarsat V, Daniel S, Noël L, Mouthon L. Neutrophils and B lymphocytes in ANCA associated vasculitis. *APMIS Suppl*. 2009 Jun;(127):27-31. doi: 10.1111/j.1600-0463.2009.02473.x.
16. Preston G, Yang J, Xiao H, Falk R. Understanding the pathogenesis of ANCA: Where are we today? *Cleve Clin J Med*. 2002; 69 Suppl 2:SII51-4. doi: 10.3949/ccjm.69.suppl_2.sii51.
17. Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Feb;15(2):91-101. doi: 10.1038/s41584-018-0145-y.
18. Csernok E, Gross WL. Current understanding of the pathogenesis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Expert Rev Clin Immunol*. 2013 Jul;9(7):641-8. doi: 10.1586/1744666X.2013.811052.
19. Hua F, Wilde B, Doff S, Witzke O. T-lymphocytes and disease mechanisms in Wegener's granulomatosis. *Kidney Blood Press Res*. 2009; 32: 389-98.
20. Lamprecht P, Holle J., Gross W. Update on clinical, pathophysiological and therapeutic aspects in ANCA associated vasculitides. *Curr Drug Discov Technol*. 2009 Dec;6(4): 241-51. doi: 10.2174/157016309789868994.
21. Лопатина ИА, Моисеев СВ, Новиков ПИ и др. Цитокиновый профиль у пациентов с гранулематозом с полиангиитом. Клиническая фармакология и терапия. 2017;(2):6-11. [Lopatina IA, Moiseev SV, Novikov PI, et al. Cytokine profile in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;(2):6-11. (In Russ.)].
22. Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:94-8. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.028. Epub 2014 Jan 29.
23. Holl-Ulrich K, Reinhold-Keller E, Müller A, Feller A. Pathology of vasculitis: differential diagnosis and selected disorders. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 2002;86:83-90.
24. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, et al. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. *Am J Surg Pathol*. 1990 Jun;14(6):555-64. doi: 10.1097/0000478-199006000-00006.
25. Maguchi S, Fukuda S, Takizawa M. Histological findings in biopsies from patients with cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA)-positive Wegener's granulomatosis. *Auris Nasus Larynx*. 2001 May;28 Suppl:S53-8. doi: 10.1016/s0385-8146(01)00072-4.
26. Tan LT, Davagnanam I, Isa H, et al. Clinical and imaging features predictive of orbital granulomatosis with polyangiitis and the risk of systemic involvement. *Ophthalmology*. 2014 Jun;121(6):1304-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.12.003. Epub 2014 Feb 20.
27. Ismailova DS, Abramova JV, Novikov PI, Grusha YO. Clinical features of different orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Sep;256(9):1751-6. doi: 10.1007/s00417-018-4014-9. Epub 2018 May 30.
28. Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Седышев СХ и др. Дифференциальная диагностика ревматических и онкогематологических заболеваний, поражающих полость и придаточные пазухи носа. Терапевтический архив. 2014;86(5):62-72. [Vasil'ev VI, Sokol EV, Sedyshev SKh, et al. Differential diagnosis of rheumatic and oncohematological diseases affecting the nasal cavity and paranasal sinuses. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(5):62-72. (In Russ.)].
29. Rodrigo JP, Suarez C, Rinaldo A, et al. Idiopathic midline destructive disease: fact or fiction. *Oral Oncol*. 2005 Apr;41(4):340-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.10.007.
30. Parker NP, Pearlman AN, Conley DB, et al. The dilemma of midline destructive lesions: a case series and diagnostic review. *Am J Otolaryngol*. 2010 Mar-Apr;31(2):104-9. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.11.010. Epub 2009 Mar 27.
31. Васильев ВИ, Седышев СХ, Городецкий ВР и др. Дифференциальная диагностика гранулематоза Вегенера с экстранозальной NK/T-клеточной лимфомой на

- зального типа. *Терапевтический архив* 2012;(7):76-81.
- [Vasil'ev VI, Sedyshev SKH, Gorodetskii VR, et al. Differential diagnosis of Wegener's granulomatosis with extranodal NK/T-cell lymphoma of nasal type. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;(7):7-81. (In Russ.).]
32. Tigges G, Delank KW, Blasius S, Stoll W. Nasal T-cell lymphoma as a differential diagnosis of the midline granuloma syndrome. *Laryngorhinootologie*. 1999 Mar;78(3):139-43. doi: 10.1055/s-2007-996846.
33. Rosignoli M, Pezzuto RW, Galli J, D'Alatri L. Midline granuloma and Wegener's granulomatosis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1992;12 Suppl 38:1-46.
34. Chan JK, Jaffe ES, Ralfkiaer E, Ko YH. Aggressive NK-cell leukemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008. P. 276-7.
35. Andreou A, Thermos G, Sklavounou-Andrikopoulou A. Extranodal NK/T Cell Lymphoma, Nasal Type with Palatal Involvement: A Rare Case Report and Literature Review. *Head Neck Pathol*. 2021 Jun;15(2):621-627. doi: 10.1007/s12105-020-01182-8. Epub 2020 Jun 25.
36. Hue SSS, Oon ML, Wang S, et al. Epstein-Barr virus-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach. *Pathology*. 2020 Jan;52(1):111-27. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.011. Epub 2019 Nov 22.
37. Strouse J, Chang HB, Dimachkie MD, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma as a rare mimic of GPA. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Mar;74(3):474. doi: 10.1002/art.41956. Epub 2022 Jan 12.
38. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569. Epub 2016 Mar 15.
39. Park S, Ko YH. Epstein-Barr virus-associated T/natural killer-cell lymphoproliferative disorders. *J Dermatol*. 2014 Jan;41(1):29-39. doi: 10.1111/1346-8138.12322.
40. Ratech H, Burke JS, Blayney DW, et al. A clinicopathologic study of malignant lymphomas of the nose, paranasal sinuses, and hard palate, including cases of lethal midline granuloma. *Cancer*. 1989 Dec 15;64(12):2525-31. doi: 10.1002/1097-0142(19891215)64:12<2525::aid-cnrcr2820641220>3.0.co;2-3.
41. Harabuchi Y, Takahara M, Kishibe K, et al. Extranodal natural Killer/T-Cell lymphoma, nasal type: basic science and clinical progress. *Front Pediatr*. 2019 Apr 16;7:141. doi: 10.3389/fped.2019.00141. eCollection 2019.
42. Tamoto Y, Ishida R, Shioyama K, et al. Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type Accompanied by PR3-ANCA-associated Glomerulonephritis. *Intern Med*. 2017;56(15):2007-2012. doi: 10.2169/internalmedicine.56.8365. Epub 2017 Aug 1.
43. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al; American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jan;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120. Epub 2019 Dec 2.
44. Michailidou D, Schwartz DM, Mustelin T, Hughes GC. Allergic Aspects of IgG4-Related Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy. *Front Immunol*. 2021 Jul 7;12:693192. doi: 10.3389/fimmu.2021.693192. eCollection 2021.
45. Abbass K, Krug H. Granulomatosis with polyangiitis in a patient with biopsy-proven IgG4-related pulmonary disease and coincident small cell lung cancer. *BMJ Case Rep*. 2019 Mar 14;12(3):e226280. doi: 10.1136/bcr-2018-226280.
46. Della-Torre E, Lanzillotta M, Campo-chiaro C, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in IgG4-related disease: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug;95(34):e4633. doi: 10.1097/MD.0000000000004633.
47. Martin-Nares E, Hernandez-Molina G. What is the meaning of ANCA positivity in IgG4-related disease? *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Aug 2;60(8):3845-50. doi: 10.1093/rheumatology/keab124.
48. Cruz AAV, Camacho MAB, Cunha BS, et al. Plasma cell IgG4 positivity in orbital biopsies of non-IgG4-related conditions. *Saudi J Ophthalmol*. 2021 Nov 17;35(3):193-7. doi: 10.4103/SJOPT.SJOPT_91_21. eCollection 2021 Jul-Sep.
49. Chang SY, Keogh KA, Lewis JE, et al. IgG4-positive plasma cells in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinicopathologic and immunohistochemical study on 43 granulomatosis with polyangiitis and 20 control cases. *Hum Pathol*. 2013 Nov;44(11):2432-7. doi: 10.1016/j.humphath.2013.05.023. Epub 2013 Aug 30.
50. Kawashima H, Utsugi A, Shibamiya A, et al. Consideration concerning similarities and differences between ANCA-associated vasculitis and IgG-4-related diseases: case series and review of literature. *Immunol Res*. 2019 Feb;67(1):99-107. doi: 10.1007/s12026-019-9070-7.
51. Faz-Munoz D, Hinojosa-Azaola A, Mejia-Vilet JM, et al. ANCA-associated vasculitis and IgG4-related disease overlap syndrome: a case report and literature review. *Immunol Res*. 2022 Aug;70(4):550-9. doi: 10.1007/s12026-022-09279-8. Epub 2022 Apr 21.
52. Salah S, Abad S, Monnet D, Brezin AP. Sarcoidosis. *J Fr Ophthalmol*. 2018 Dec;41(10):e451-e467. doi: 10.1016/j.jfo.2018.10.002. Epub 2018 Nov 16.
53. Lynch JP 3rd. Neurosarcoidosis: how good are the diagnostic tests? *J Neuroophthalmol*. 2003 Sep;23(3):187-9. doi: 10.1097/00041327-200309000-00001.
54. White ES, Lynch JP 3rd. Sarcoidosis involving multiple systems: diagnostic and therapeutic challenges. *Chest*. 2001 May;119(5):1593-7. doi: 10.1378/chest.119.5.1593.
55. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1997 Apr 24;336(17):1224-34. doi: 10.1056/NEJM199704243361706.
56. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3300-3. doi: 10.1001/jama.289.24.3300.
57. Hu X, Zou L, Wang S, et al. Performance of Serum Angiotensin-Converting Enzyme in Diagnosing Sarcoidosis and Predicting the Active Status of Sarcoidosis: A Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2022 Sep 30;12(10):1400. doi: 10.3390/biom12101400.
58. Pagano L, Ricci P, Tonso A, et al. Mucormycosis in patients with haematological malignancies: a retrospective clinical study of 37 cases. *Br J Haematol*. 1997 Nov;99(2):331-6. doi: 10.1046/j.1365-2141.1997.3983214.x.
59. Cansu DÜ, Özbülül Nİ, Akyol G, et al. Do pulmonary findings of granulomatosis with polyangiitis respond to anti-tuberculosis treatment? *Rheumatol Int*. 2018 Jun;38(6):1131-1138. doi: 10.1007/s00296-018-4027-z. Epub 2018 Apr 9.
60. Gunawan H, Lamsu G, Achdiat PA, et al. A rare case of multiple lupus vulgaris in a multifocal tuberculosis pediatric patient. *Int J Mycobacteriol*. 2019 Apr-Jun;8(2):205-7. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_33_19.
61. De Pontual L, Ovetchkine PH, Rodriguez D, et al. Rhinoscleroma: a French national retrospective study of epidemiological and clinical features. *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 1;47(11):1396-402. doi: 10.1086/592966.
62. Ahmed AR, El-Badawy ZH, Mohamed IR, Abdelhameed WA. Rhinoscleroma: a detailed histopathological diagnostic insight. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jul 1;8(7):8438-45. eCollection 2015.
63. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3. Epub 2019 Nov 5.
64. Montone KT. Infectious diseases of the head and neck: a review. *Am J Clin Pathol*. 2007 Jul;128(1):35-67. doi: 10.1309/6BBT12WGNK77N4EH.
65. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 15;

- 47(4):503-9. doi: 10.1086/590004.
66. Vinay K, Khullar G, Yadav S, et al. Granulomatous Invasive Aspergillosis of Paranasal Sinuses Masquerading as Actinomycosis and Review of Published Literature. *Mycopathologia*. 2014 Apr;177(3-4):179-85. doi: 10.1007/s11046-014-9732-x. Epub 2014 Feb 26.
67. Lehur AC, Zielinski M, Pluvy J, et al. Case of disseminated histoplasmosis in a HIV-infected patient revealed by nasal involvement with maxillary osteolysis. *BMC Infect Dis*. 2017 May 5;17(1):328. doi: 10.1186/s12879-017-2419-4.
68. Bakhshae M, Khadivi E, Naseri Sadr M, Esmatinia F. Nasal septum perforation due to methamphetamine abuse. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2013 Winter;25(70):53-6.
69. Stahelin L, de Magalhães Souza Fialho SC, Neves FS, et al. Cocaine-induced midline destruction lesions with positive ANCA test, mimicking Wegener's granulomatosis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 May-Jun;52(3):431-7.
70. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. *Rhinology*. 2014 Jun;52(2):104-11. doi: 10.4193/Rhino13.112.
71. Wiesner O, Russell KA, Lee AS, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2004 Sep;50(9):2954-65. doi: 10.1002/art.20479.
72. Mirzaei A, Zabihiyeganeh M, Haqiqi A. Differentiation of Cocaine-Induced Midline Destructive Lesions from ANCA-Associated Vasculitis. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2018 Sep;30(100):309-13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
27.11.2022/12.01.2023/15.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы №/№ государственных заданий 1021051402790-6.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as part of the research work №/№ of state assignments 1021051402790-6.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>
Харламова Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>
Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Особенности прохождения медико-социальной экспертизы при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите

Дубинина Т.В.¹, Коротаева Т.В.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1

Анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА) — два наиболее распространенных заболевания из группы спондилоартритов (SpA), которые нередко сопровождаются стойкой потерей трудоспособности. Сохранение приемлемого качества жизни, предотвращение развития и прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата, поддержание/нормализация функциональной и социальной активности являются основными целями их терапии. За последние десятилетия внедрение генно-инженерных биологических препаратов позволило достичь значительного успеха в устойчивом контроле активности АС и ПсА. Однако высокая стоимость лечения существенно ограничивает доступ к инновационным препаратам. Особенности лекарственного обеспечения предусматривают назначение этих лекарственных средств при наличии статуса «инвалид», который присваивается на основании результатов медико-социальной экспертизы (МСЭ). Оформление необходимой медицинской документации для осуществления МСЭ — одна из функций врача-ревматолога.

В лекции проанализированы основные нормативные правовые акты Российской Федерации, регулирующие вопросы установления инвалидности, и обсуждены особенности оформления медицинских заключений при направлении пациентов с АС и ПсА на МСЭ.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; псориатический артрит; инвалидность; медико-социальная экспертиза.

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; tatiana-dubinina@mail.ru

Для ссылки: Дубинина ТВ, Коротаева ТВ, Лиля АМ. Особенности прохождения медико-социальной экспертизы при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите. Современная ревматология. 2023;17(1):16–23. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-16-23

Features of medical and social expertise in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis

Dubinina T.V.¹, Korotayeva T.V.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) are the two most common diseases from the group of spondyloarthritis (SpA), which are often accompanied by permanent disability. Maintaining an acceptable quality of life, preventing the development and progression of structural changes in the musculoskeletal system, maintaining/normalizing functional and social activity are the main goals of their therapy. Over the past decades, the introduction of biological disease modifying antirheumatic drugs has made it possible to achieve significant success in the sustainable control of AS and PsA activity. However, the high cost of treatment significantly limits access to innovative drugs. Specifics of drug supply call for prescription of these drugs in the presence of the status of "disabled", which is assigned on the basis of the results of the medical and social examination (MSE). Execution of the necessary medical documentation for the implementation of the MSE is one of the functions of a rheumatologist.

The lecture analyzes the main regulatory legal acts of the Russian Federation regulating the issues of establishing disability and discusses peculiarities of medical reports processing when referring patients with AS and PsA to the MSE.

Keywords: ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; disability; medical and social expertise.

Contact: Tatyana Vasilievna Dubinina; tatiana-dubinina@mail.ru

For reference: Dubinina TV, Korotayeva TV, Lila AM. Features of medical and social expertise in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(1):16–23. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-16-23

Анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА) — два наиболее распространенных заболевания из группы спондилоартритов (СпА), которые характеризуются общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [1]. Обе нозологии рассматриваются как потенциально тяжелые [2, 3] вследствие развития выраженных структурных изменений в позвоночнике и суставах, наличия внескелетных проявлений (увеит, псориаз, воспалительные заболевания кишечника), высокой частоты коморбидных состояний, в частности сердечно-сосудистой патологии, метаболического синдрома, депрессии, фибромиалгии и др. [4, 5], а также сокращения продолжительности жизни. Потеря трудоспособности является одним из негативных последствий как АС, так и ПсА. По данным М.В. Подрядновой и соавт. [6], 32% больных АС, средний возраст которых составлял $35,4 \pm 10,1$ года, были вынуждены оставить работу из-за болезни, различные группы инвалидности имели 56,4%. При этом средний возраст выхода на инвалидность у этих пациентов равнялся $36,7 \pm 9,7$ года. По данным Общероссийского регистра пациентов с ПсА, общее снижение производительности труда отмечено у 60,8% больных, а стойкое снижение трудоспособности — более чем у трети из них [7]. Наибольший вклад в потерю трудоспособности вносили активность заболевания и выраженность функциональных ограничений [6, 7].

Основной целью лечения аксиального СпА, в том числе АС, и ПсА является максимально долгое сохранение приемлемого качества жизни путем достижения контроля основных симптомов заболевания, предотвращения развития и прогрессирования структурных изменений опорно-двигательного аппарата, поддержания/нормализации функциональной и социальной активности [2, 3]. За последние два десятилетия благодаря новым подходам к диагностике и ведению СпА, внедрению в реальную практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), а затем и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов был достигнут значительный успех в устойчивом контроле активности АС и ПсА. Накоплено большое количество доказательств, свидетельствующих о пользе очень раннего назначения ГИБП при этих заболеваниях с целью предотвращения структурных повреждений суставов/позвоночника и инвалидности [8, 9]. Однако высокая стоимость лечения существенно ограничивает доступ к инновационным препаратам во многих странах [10], в том числе в Российской Федерации. В ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано, что в нашей стране ГИБП получают в среднем лишь 50–60% пациентов, нуждающихся в такой терапии [11].

Сегодня возмещение затрат на ГИБП обеспечивается из средств Федерального фонда обязательного медицинского страхования и регламентируется рядом нормативных правовых актов, в частности Федеральным законом (ФЗ) №178-ФЗ [12], а также постановлением Правительства (ПП) Российской Федерации №890 [13], предусматривающими назначение этих лекарственных средств при наличии статуса «инвалид». Признание лица инвалидом и определение его потребности в мерах социальной защиты, включая реабилитацию, осуществляется на основании результатов медико-социальной экспертизы (МСЭ) [14]. В соответствии с приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 29 января 2019 г. № 50н «Об утверждении профессио-

нального стандарта «Врач-ревматолог» одной из функций врача-ревматолога является проведение медицинских экспертиз в отношении пациентов с ревматическими заболеваниями, в том числе оформление медицинской документации для осуществления МСЭ [15].

В лекции проанализированы основные нормативные правовые акты Российской Федерации, регулирующие вопросы установления инвалидности, и обсуждены особенности оформления медицинских заключений при направлении пациентов с АС и ПсА на МСЭ.

Статья 7 ФЗ №181 «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» [14] определяет, что МСЭ «осуществляется исходя из комплексной оценки состояния организма на основе анализа клинико-функциональных, социально-бытовых, профессионально-трудовых, психологических данных освидетельствуемого лица с использованием классификаций и критериев, разрабатываемых и утверждаемых в порядке, определяемом федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере социальной защиты населения». При этом, в отличие от врачей других специальностей, трудовые функции врача-специалиста по МСЭ ограничены [16]. Так, врач-специалист по МСЭ не уполномочен устанавливать клинический диагноз, назначать обследование больному с целью уточнения диагноза или определения тактики терапии, давать рекомендации по лечебным мероприятиям. Кроме того, план медицинской реабилитации формируется в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача, указанными в направлении на МСЭ.

На сегодняшний день МСЭ может проводиться в бюро (главное бюро, Федеральное бюро) без личного присутствия гражданина, с личным присутствием гражданина, в том числе с выездом к гражданину по месту его нахождения или дистанционно с применением информационно-коммуникационных технологий [17]. В связи с этим значительно повышаются роль и ответственность медицинских организаций (МО) при установлении и формулировании клинического диагноза, который должен учитывать клинико-функциональное состояние пациента, осложнения и сопутствующую патологию в строгом соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ), а также при сообщении сведений о компенсаторных возможностях организма, результатах проведенных реабилитационных или абилитационных мероприятий [18].

Согласно ПП Российской Федерации от 05.04.2022 № 588 «О признании лица инвалидом», МО, независимо от ее организационно-правовой формы, может направить гражданина на МСЭ в соответствии с решением врачебной комиссии при наличии данных, подтверждающих стойкое нарушение функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, после проведения всех необходимых диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий. При этом необходимо письменное согласие гражданина (его законного или уполномоченного представителя) на направление на МСЭ и ее проведение. Вместе с тем на МО возлагается гражданско-правовая ответственность за достоверность и полноту сведений, указанных в направлении на МСЭ в порядке, установленном законодательством Российской Федерации [17].

ЛЕКЦИИ / LECTURES

Таблица 1. Критерии для установления групп инвалидности
Table 1. Criteria for disability degrees

Группа инвалидности	Степень выраженности стойких нарушений функций организма	Количественная оценка, %
Нет	I – стойкие незначительные нарушения	10–30
III	II – стойкие умеренные нарушения	40–60
II	III – стойкие выраженные нарушения	70–80
I	IV – стойкие значительно выраженные нарушения	90–100

Таблица 2. Количественная система оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма, обусловленных АС, у лиц в возрасте 18 лет и старше [19]
Table 2. Quantitative system for assessing the severity of persistent bodily functions damage caused by AS in persons aged 18 years and older [19]

Виды стойких нарушений функций организма	Клинико-функциональная характеристика стойких нарушений функций организма, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами	Количественная оценка, %
Нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, сенсорных функций, функций пищеварительной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, системы крови и иммунной системы, эндокринной системы и метаболизма, мочевыделительной функции, функций кожи и связанных с ней систем	Незначительное нарушение функций организма, незначительное нарушение функции позвоночника и/или суставов, отсутствие или низкая степень активности заболевания, ФК I, отсутствие внескелетных проявлений заболевания, отсутствие осложнений заболевания и/или проводимой терапии	10–30
	Умеренное нарушение функции позвоночника и/или суставов при сохраняющейся умеренной или высокой степени активности заболевания, ФК II, наличие внескелетных проявлений заболевания с умеренными нарушениями функций организма, отсутствие осложнений заболевания и/или проводимой терапии	40–60
	Выраженное нарушение функции позвоночника и/или суставов при сохраняющейся умеренной или высокой активности заболевания, ФК III, наличие внескелетных проявлений заболевания, наличие осложнений заболевания и/или проводимой терапии, приводящие к выраженным нарушениям функций организма	70–80
	Значительно выраженные нарушения функций организма, значительно выраженные нарушения функции позвоночника/суставов, ФК IV, наличие внескелетных проявлений заболевания, наличие осложнений заболевания и/или проводимой терапии, приводящие к значительно выраженным нарушениям функций организма	90–100

Примечание. ФК – функциональный класс.

Таблица 3. Количественная система оценки степени выраженности стойких нарушений функций организма, обусловленных ПсА, у лиц в возрасте 18 лет и старше [19]
Table 3. Quantitative system for assessing the severity of persistent bodily functions damage caused by PsA in persons aged 18 years and older [19]

Виды стойких нарушений функций организма	Клинико-функциональная характеристика стойких нарушений функций организма, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами	Количественная оценка, %
Нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, сенсорных функций, функций пищеварительной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, системы крови и иммунной системы, эндокринной системы и метаболизма, мочевыделительной функции, функций кожи и связанных с ней систем	Отсутствие или незначительное нарушение функций организма, отсутствие или незначительное нарушение функции суставов, и/или энтезисов, и/или позвоночника, отсутствие или низкая активность заболевания, отсутствие осложнений заболевания и/или проводимой терапии	10–30
	Умеренное нарушение функции суставов, и/или энтезисов, и/или позвоночника, умеренная активность заболевания, наличие осложнений заболевания и/или проводимой терапии, приводящие к умеренным нарушениям функций организма	40–60
	Выраженное нарушение функции суставов, и/или энтезисов, и/или позвоночника, умеренная или высокая активность заболевания, наличие осложнений заболевания и/или проводимой терапии, приводящие к выраженным нарушениям функций организма	70–80
	Значительно выраженное нарушение функции суставов, и/или энтезисов, и/или позвоночника, независимо от активности заболевания на фоне терапии, множественные эрозии суставов (>5), остеонекрозы крупных суставов при наличии осложнений заболевания и/или проводимой терапии, приводящие к значительно выраженным нарушениям функций организма. Отсутствие ответа на терапию	90–100

ЛЕКЦИИ / LECTURES

Таблица 4. Медицинские обследования, необходимые для получения клиничко-функциональных данных о пациентах с АС и ПсА в целях проведения МСЭ [20]

Table 4. Medical examinations required to obtain clinical and functional data on patients with AS and PsA for the purpose of MSE [20]

Медицинские обследования	Наименование медицинской услуги	Код медицинской услуги	Срок действия
Основные медицинские обследования, общие для пациентов с АС и ПсА	Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный для определения степени нарушения функции суставов	B01.040.001	90 календарных дней
	Общий (клинический) анализ крови развернутый	B03.016.003	60 календарных дней при первичном направлении, 90 календарных дней при повторном направлении
	Анализ крови биохимический общетерапевтический	B03.016.004	
	Общий (клинический) анализ мочи	B03.016.006	
	Измерение роста	A02.03.005	
	Измерение массы тела	A02.01.001	180 календарных дней
Дополнительные медицинские обследования, общие для пациентов с АС и ПсА	Прием (осмотр, консультация) врача травматолога-ортопеда первичный — при нарушении функции суставов	B01.050.001	60 календарных дней при первичном направлении, 90 календарных дней при повторном направлении
	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный — при наличии сердечно-сосудистых заболеваний	B01.015.001	
	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный — при поражении внутренних органов	B01.047.001	
Основные медицинские обследования для пациентов с АС	Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога первичный с указанием значений индексов активности (BASDAI и/или ASDAS-CPB), функционального состояния (BASFI, BASMI), числа пораженных энтезисов (MASES)	B01.040.001	90 календарных дней
	Рентгенография позвоночника, специальные исследования и проекции	A06.03.018	2 года
	Исследование уровня СРБ в сыворотке крови	A09.05.009	60 календарных дней при первичном направлении, 90 календарных дней при повторном направлении
	Рентгенография таза	A06.03.041	
	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный — при патологии почек	B01.025.001	
Дополнительные медицинские обследования для пациентов с АС	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный — при поражении сердечно-сосудистой системы	B01.015.001	60 календарных дней при первичном направлении, 90 календарных дней при повторном направлении
	Эхокардиография — для пациентов, имеющих поражение сердца и аорты в рамках основного заболевания	A04.10.002	
	Определение количества белка в суточной моче при поражении почек	A09.28.003.002	
	Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга) — при наличии амилоидоза	A12.28.002	
	Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный — при наличии воспалительного заболевания кишечника	B01.004.001	
	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный — при наличии увеита	B01.029.001	
	Прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный	B01.008.001	90 календарных дней при первичном направлении, 120 календарных дней при повторном направлении
Дополнительные медицинские обследования для пациентов с ПсА	Рентгенография кисти	A06.03.032	
	Рентгенография позвоночника с функциональными пробами — при наличии функциональных нарушений позвоночника	A06.03.019	180 календарных дней при первичном направлении, 1 год при повторном направлении
	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный — при эписклерите/увеите/иридоциклите	B01.029.001	
	Биомикроскопия глаза — при эписклерите, увеите/иридоциклите	A03.26.001	90 календарных дней при первичном направлении, 120 календарных дней при повторном направлении
	Эзофагогастродуоденоскопия — при наличии эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта вследствие проводимой терапии	A03.16.001	
	Рентгенография таза — при поражении костей таза	A06.03.041	2 года

Примечание. BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CPB — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ; BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI — Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MASES — Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score.

ЛЕКЦИИ / LECTURES

Таблица 5. Положения, которые должны быть отражены при оформлении медицинской документации для проведения МСЭ при АС и ПсА
Table 5. Provisions that should be reflected in medical documentation for MSE in AS and PsA

Признак	Основные положения, которые необходимо учитывать при оформлении медицинской документации для МСЭ
Жалобы	Следует четко описать все жалобы пациента, включая наличие ограничений функций суставов (наличие контрактур, анкилозов, деформаций), и/или позвоночника, и/или энтезисов с указанием степени субъективной оценки выраженности нарушений их функции (незначительная, умеренная, выраженная, значительно выраженная), влияния на самообслуживание, самостоятельное передвижение, профессиональную деятельность и другие категории жизнедеятельности, а также симптомы поражения органов и систем
Анамнез заболевания	Должен содержать информацию обо всех этапах развития и диагностики заболевания, тяжести его течения (выраженность и частота обострений), проведенных диагностических, лечебных, реабилитационных и абилитационных мероприятиях с указанием их эффективности и переносимости, наличии осложнений. Более подробно следует описать состояние пациента в последние 12 мес перед направлением на МСЭ
Анамнез жизни	Должен включать все сопутствующие заболевания и их осложнения в строгом соответствии с действующей МКБ. При наличии ранее установленной инвалидности следует указать год признания пациента инвалидом и группу инвалидности. Важно обозначить профессию пациента (лучше ориентироваться на запись в трудовой книжке), перечислить общее количество дней временной нетрудоспособности за прошедший год, в том числе по причине обострения АС или ПсА, или полную потерю трудоспособности. В этом разделе можно отметить семейное положение пациента, характеристику семьи (полная/неполная/многодетная) и жилья (не имеет жилья / отдельная квартира / комната в коммунальной квартире и т. д.), наличие в жилье удобств, этаж проживания
Объективный осмотр	Должен включать: оценку активности заболевания и функциональных возможностей пациента с применением валидированных методов, используемых при АС [21] и ПсА [22], а также данные о наличии контрактур, анкилозов, деформаций суставов и/или позвоночника; объеме активных и пассивных движений в суставах; характеристику мышечной силы и мышечного тонуса; при отклонениях от нормы — измерение длины и окружности конечностей; использование пациентом основных (кресла-, вело-, мотоцикла и автомобиля) и вспомогательных (ходунки, ортезы, трости, костыли) медико-технических средств компенсации нарушений передвижения или посторонней помощи; описание характера походки (нормальная/измененная); данные о нарушении функции сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной, мочевыделительной и других систем организма, в том числе если они возникли вследствие осложнений ревматического заболевания или проводимой терапии
Обследования, необходимые для получения клиничко-функциональных данных	Должны быть проведены в соответствии с приказом Минтруда России № 402н, Минздрава России № 631н от 10.06.2021 «Об утверждении перечня медицинских обследований, необходимых для получения клиничко-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения медико-социальной экспертизы» (см. табл. 4) [20]
Формулирование клинического диагноза	Диагноз должен соответствовать клиническим рекомендациям, быть развернутым, обязательно отражать стадию и активность заболевания (с указанием значений валидированных индексов), его осложнения, ФК, а также все сопутствующие заболевания с их полной характеристикой и кодом МКБ
Клинический прогноз	При хронических заболеваниях чаще <i>относительно благоприятный</i> — замедление прогрессирования заболевания, удлинение периодов ремиссии и т. п.; <i>сомнительный</i> — неясное течение заболевания; <i>неблагоприятный</i> — невозможность стабилизации состояния здоровья, сдерживания прогрессирования патологического процесса и уменьшения степени нарушения функций организма, приводящих к ограничению жизнедеятельности
Реабилитационный потенциал [23, 24]	Выделяют три уровня: <i>высокий</i> — полное восстановление или высокая степень восстановления конкретного вида жизнедеятельности в процессе реабилитации; <i>удовлетворительный</i> — частичное восстановления конкретного вида жизнедеятельности в процессе реабилитации; <i>низкий</i> — отсутствие или незначительная степень восстановления конкретного вида жизнедеятельности в процессе реабилитации
Реабилитационный прогноз	Различают четыре уровня: <i>благоприятный</i> — возможность полного восстановления нарушенных функций организма и категорий ограничения жизнедеятельности; <i>относительно благоприятный</i> — возможность частичного восстановления нарушенных функций организма и категорий ограничения жизнедеятельности; <i>сомнительный</i> — неясный прогноз; <i>неблагоприятный</i> — невозможность восстановления или компенсации нарушенных функций организма и категорий ограничения жизнедеятельности
Рекомендации по медицинской реабилитации	Необходимо перечислить медикаментозную терапию, подчеркнув постоянную потребность в противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии (сочетание препаратов нескольких фармакотерапевтических групп), наличие обострений при ее отмене; указать нуждаемость в физиотерапии, психотерапии, трудотерапии, лечебной физкультуре и т. д., протезировании, ортезировании, санаторно-курортном лечении, обеспечении медико-техническими средствами

К основным категориям жизнедеятельности человека относятся [19]:

- *способность к самообслуживанию* — способность самостоятельно осуществлять основные физиологические потребности, выполнять повседневную бытовую деятельность, в том числе использовать навыки личной гигиены;
- *способность к самостоятельному передвижению* — спо-

собность самостоятельно перемещаться в пространстве, сохранять равновесие тела при передвижении, в покое и при перемене положения тела, пользоваться общественным транспортом;

- *способность к ориентации* — способность к адекватному восприятию личности и окружающей обстановки, оценке ситуации, к определению времени и места нахождения;

- *способность к общению* — способность к установлению контактов между людьми путем восприятия, переработки, хранения, воспроизведения и передачи информации;

- *способность контролировать свое поведение* — способность к осознанию себя и адекватному поведению с учетом социально-правовых и морально-этических норм;

- *способность к обучению* — способность к целенаправленному процессу организации деятельности по овладению знаниями, умениями, навыками и компетенциями, приобретению опыта деятельности (в том числе профессионального, социального, культурного, бытового характера), развитию способностей, приобретению опыта применения знаний в повседневной жизни и формированию мотивации к получению образования в течение всей жизни;

- *способность к трудовой деятельности* — способность осуществлять трудовую деятельность в соответствии с требованиями к содержанию, объему, качеству и условиям выполнения работы.

Каждая категория жизнедеятельности имеет три степени выраженности ограничений — от незначительной до неспособности выполнять действие.

Степень выраженности стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами, оценивается в диапазоне от 10 до 100%. Выделяют четыре степени выраженности стойких нарушений функций организма, в зависимости от которых лицу, признанному инвалидом, устанавливается I, II или III группа инвалидности (табл. 1) [19]. Критерием для установления инвалидности является нарушение здоровья со II и более степенью выраженности стойких нарушений функций организма (от 40 до 100%), приводящее к ограничению II или III степени выраженности одной из основных категорий жизнедеятельности или I степени выраженности двух и более категорий жизнедеятельности в различных сочетаниях [18].

Количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций костно-мышечной системы при АС и ПсА включает: определение степени выраженности нарушений функций органов и систем организма, суставов (наличие и степень контрактуры, деформаций суставов) и позвоночника (степень ограничения подвижности); рентгенологических изменений в суставах и позвоночнике; клинико-лабораторных показателей активности заболевания с использованием валидированных методов их оценки; характеристику течения и тяжести болезни. Также необходимо учитывать постоянную потребность (объем и виды) в противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии (сочетание препаратов нескольких

фармакотерапевтических групп), на фоне которой достигается и сохраняется ремиссия АС или ПсА (табл. 2, 3) [19].

Перечень медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных о больных АС и ПсА в целях проведения МСЭ, представлен в табл. 4 [20].

На основании анализа нормативно-правовых документов были сформулированы положения, которые необходимо отразить при оформлении медицинской документации для осуществления МСЭ при АС и ПсА (табл. 5).

Закключение

- При обсуждении с пациентами вопроса о направлении на МСЭ следует в корректной форме объяснять, что наличие хронического заболевания, его высокая активность, необходимость в дорогостоящем лечении не обязательно влекут за собой потребность в социальной защите и установлении инвалидности. Только стойкое расстройство функций организма, обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к ограничению жизнедеятельности, является основанием для признания лица инвалидом.

- При наличии данных, подтверждающих стойкое нарушение функций организма, обусловленное заболеваниями, пациент может быть направлен на МСЭ по решению врачебной комиссии МО, которая несет гражданско-правовую ответственность за достоверность и полноту сведений, указанных в направлении на МСЭ.

- Перед направлением на МСЭ пациент должен пройти медицинские обследования, необходимые для получения клинико-функциональных данных, которые регламентируются приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 июня 2021 г. № 402н/631н «Об утверждении перечня медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения медико-социальной экспертизы».

- С введением новых форм прохождения МСЭ, включающих дистанционные методы с применением информационно-коммуникационных технологий, ответственность МО за оформление медицинской документации значительно повышается. В связи с этим форма направления на МСЭ или медицинские заключения, которые в дальнейшем могут использоваться для МСЭ, должны содержать объективную и полную информацию об активности заболевания и нарушении функции суставов и/или позвоночника с применением валидированных индексов, проводимой терапии, включая методы реабилитации и абилитации, ее эффективности и переносимости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Бадюкин ВВ, Бочкова АГ и др. О терминологии спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):657-60. [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *NauchnoPrakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(6):657-60 (In Russ.)].
2. Ramiro S, Nikiforou E, Sepiano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34.

- doi: 10.1136/ard-2022-223296. Epub 2022 Oct 21.
3. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465-79. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0. Epub 2022 Jun 27.
4. Fernandez-Carballido C, Martin-Martinez MA, Garcia-Gomez C, et al. Impact of Comorbidity on Physical Function in Patients

- With Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis Attending Rheumatology Clinics: Results From a Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):822-8. doi: 10.1002/acr.23910. Epub 2020 May 14.
5. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ и др. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориатическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):275-81.

- [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, et al. The prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis patients, data from Russian register. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2021;59(3):275-81 (In Russ.)].
6. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):513-9.
- [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2014;52(5):513-9. (In Russ.)].
7. Логина ЕЮ, Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ и др. Клинический статус и трудоспособность пациентов, включенных в Общероссийский регистр пациентов с псориатическим артритом. *Современная ревматология*. 2020;14(3):19-26.
- [Loginova EYu, Korotaeva TV, Korsakova YuL, et al. The clinical status and working capacity in patients included in the All-Russian Psoriatic Arthritis Registry. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):19-26. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2020-3-19-26
8. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):948-59. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602. Epub 2016 Dec 15.
9. Fragoulis GE, Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: what, when and how? *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Oct 1;59 (Suppl 4):iv79-iv89. doi: 10.1093/rheumatology/keaa435
10. Nikiphorou E, van der Heijde D, Norton S, et al. Inequity in biological DMARD prescription for spondyloarthritis across the globe: results from the ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Mar;77(3):405-11. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212457. Epub 2017 Dec 8
11. Лиля АМ, Древал РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. *Современная ревматология*. 2018;12(3):112-9.
- [Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119
12. Федеральный закон №178-ФЗ «О государственной социальной помощи».
- [Federal Law No. 178-FZ "On State Social Assistance"]. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/14146>
13. Постановление Правительства Российской Федерации №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».
- [Decree of the Government of the Russian Federation №890 "On State support for the Development of the Medical industry and improving the Provision of medicines and medical products to the Population and healthcare institutions"]. <http://government.ru/docs/all/11699>
14. Федеральный закон №181-ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
- [Federal Law №181-FZ "On Social Protection of Disabled persons in the Russian Federation"]. <http://www.kremlin.ru/acts/bank/8523>
15. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации №50н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-ревматолог».
- [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation №50n "On approval of the professional standard "Rheumatologist"]. <https://profstandart.rosmintrud.ru/>
16. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации №715н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по медико-социальной экспертизе».
- [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation №715n "On approval of the professional standard "Specialist in medical and social expertise"]. <https://profstandart.rosmintrud.ru/>
17. Постановление Правительства Российской Федерации №588 «О признании лица инвалидом».
- [Resolution of the Government of the Russian Federation №588 "On recognition of a person as a disabled person"]. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202204080035>
18. Пузин СН, Меметов СС, Шургая МА, Балека ЛЮ. Особенности организации государственной службы медико-социальной экспертизы на современном этапе. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2016;19(3):159-63.
- [Puzin SN, Memetov SS, Shurgaya MA, Baleka LYU. Features of the organization of public service of medical and social expertise at the present stage. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya*. 2016;19(3):159-63. (In Russ.)].
19. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации №585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан феде-
- ральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
- [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation №585n "On classifications and criteria used in the implementation of medical and social expertise of citizens by Federal state institutions of medical and social expertise"]. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201911190027>
20. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации №402н/631н «Об утверждении перечня медицинских обследований, необходимых для получения клинико-функциональных данных в зависимости от заболевания в целях проведения медико-социальной экспертизы».
- [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation and the Ministry of Health of the Russian Federation №402n/631n "On approval of the list of medical examinations necessary to obtain clinical and functional data depending on the disease for the purpose of medical and social expertise"]. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202107290026>
21. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-50.
- [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017;55(4):344-50. (In Russ.)].
22. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логина ЕЮ и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Современная ревматология*. 2018;12(2):22-35.
- [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
23. Клемешева ЮН, Воскресенская ОН. Реабилитационный потенциал и его оценка при заболеваниях нервной системы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009;(1):120-3.
- [Klemesheva YuN, Voskresenskaya ON. Rehabilitation potential and its assessment in diseases of the nervous system. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2009;(1):120-3. (In Russ.)].
24. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации №27н/36н «Об утверждении формы направления на медико-соци-

альную экспертизу медицинской организации и порядка ее заполнения». [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation and the

Ministry of Health of the Russian Federation №27n/36n "On approval of the referral form for medical and social examination by a medical organization and the procedure for filling

it out"]]. <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202211100014>

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
04.10.2022/11.12.2022/15.12.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проводилось в рамках научной темы №1021051503111-9 «Совершенствование диагностики и фармакотерапии спондилоартритов на основании сравнительных результатов изучения прогностических (в том числе молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-визуализационных) факторов прогрессирования заболевания и уровня качества жизни больных».

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was conducted within scientific topic No. 1021051503111-9 "Improving the diagnosis and pharmacotherapy of spondyloarthritis based on comparative results of prognostic (including molecular biological, molecular genetic, clinical imaging) factors of disease progression studying and the level of quality of life of patients."

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>
Коротаяева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Диагностическая значимость определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в слюне при первичном синдроме Шегрена

Кувардин Е.С.¹, Холопова И.В.², Белякова Е.А.³, Григорьева И.Н.¹, Мазинг А.В.², Ткаченко О.Ю.², Бехтерева И.А.³, Маслянский А.Л.¹, Криволапов Ю.А.³, Лапин С.В.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
¹Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ³Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Пролиферация и гиперактивация В-лимфоцитов в слюнных железах — особенность первичного синдрома Шегрена (ПСШ). Выявление в слюне синтезируемых В-лимфоцитами белков может иметь значение в диагностике этого заболевания.

Цель исследования — оценка диагностической значимости определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) в слюне у больных с ПСШ.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 24 пациента с ПСШ в возрасте старше 18 лет. Диагноз ПСШ установлен согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2016 г. Контрольная группа состояла из 11 здоровых добровольцев. У обследованных измеряли показатели проницаемости гистогематического барьера слюнных желез для альбумина, СЛЦ. Количественное определение СЛЦ κ и λ в крови и слюне выполнялось методом иммуноферментного анализа. Проводилось иммуногистохимическое исследование биоптатов малых слюнных желез (МСЖ) с количественной оценкой CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD21+, CD68+, CD138+ клеток. Для сравнения количественных признаков использовался U-критерий Манна–Уитни. Выявление диагностических порогов концентраций СЛЦ в слюне для диагностики ПСШ осуществлялось методом ROC-анализа. Строилась кривая операционной характеристики, рассчитывались площадь под кривой, показатели диагностической специфичности, диагностической чувствительности, диагностической точности.

Результаты и обсуждение. Полученные значения соответствовали низкой проницаемости гистогематического барьера слюнных желез для альбумина и СЛЦ у пациентов с ПСШ и здоровых лиц.

Медианы концентраций СЛЦ κ и λ в слюне больных с ПСШ и здоровых добровольцев составляли 1,08 [0,58; 1,91], 1,038 [0,55; 2,03] мг/л и 0,36 [0,32; 0,54], 0,35 [0,21; 0,52] мг/л соответственно. Концентрация СЛЦ в слюне больных ПСШ была статистически значимо больше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$).

Количество СЛЦ κ и λ в слюне коррелировало со скоростью нестимулированной саливации: $r_s = -0,483$ ($p = 0,02$), $r_s = -0,491$ ($p = 0,017$) соответственно. Выявлена связь между концентрацией λ -цепей в слюне и удельным количеством CD138+ клеток: $r_s = 0,733$ ($p = 0,025$). Статистически значимых корреляций между концентрацией λ -цепей и числом мононуклеарных клеток МСЖ не установлено.

На основании результатов ROC-анализа определены диагностические пороги концентраций СЛЦ в слюне больных ПСШ. Концентрациям СЛЦ κ - и λ -типов в слюне 0,56 и 0,68 мг/л соответствуют значения площади под кривой 0,84 (95% доверительный интервал, ДИ 0,69–0,98) и 0,83 (95% ДИ 0,71–0,97), чувствительность 79,2% (95% ДИ 59,5–90,8) и 75% (95% ДИ 55,1–88), специфичность 81,8% (95% ДИ 52,3–96,8) и 90,9% (95% ДИ 62,3–99,5) соответственно.

Проводилось сравнение концентраций СЛЦ в слюне у больных с ПСШ, получающих и не получающих глюкокортикоиды (ГК). Группы статистически значимо не различались по клинико-лабораторным параметрам. Медиана суточной дозы ГК в пересчете на преднизолон — 10 [5; 10] мг. Значимых различий между концентрациями СЛЦ в слюне у пациентов этих групп не обнаружено.

Заключение. Фиксируемые в слюне СЛЦ наиболее вероятно продуцируются локализованными в строме слюнных желез клетками. Определение концентрации СЛЦ в слюне может быть предложено в качестве диагностического теста для выявления ПСШ. Концентрация свободных κ -цепей в слюне может рассматриваться как суррогатный маркер доброкачественной В-клеточной пролиферации в МСЖ. Терапия низкими и средними дозами ГК при ПСШ не влияет на концентрацию СЛЦ в слюне.

Ключевые слова: первичный синдром Шегрена; свободные легкие цепи иммуноглобулинов; слюна; плазматические клетки.

Контакты: Евгений Сергеевич Кувардин; evgenkuv23@yandex.ru

Для ссылки: Кувардин ЕС, Холопова ИВ, Белякова ЕА, Григорьева ИН, Мазинг АВ, Ткаченко ОЮ, Бехтерева ИА, Маслянский АЛ, Криволапов ЮА., Лапин СВ. Диагностическая значимость определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в слюне при первичном синдроме Шегрена. Современная ревматология. 2023;17(1):24–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-24-30

Diagnostic value of the saliva immunoglobulin free light chains concentrations measured in primary Sjogren's syndrome

Kuvaradin E.S.¹, Kholopova I.V.², Belyakova E.A.³, Grigoryeva I.N.¹, Masing A.V.², Tkachenko O.Yu.², Bekhtereva I.A.³, Maslyansky A.L.¹, Krivolapov Yu.A.³, Lapin S.V.²

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg;

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg
¹2, Akkuratova Street, Saint Petersburg 197341, Russia; ²6–8, Lev Tolstoy Street, Saint Petersburg 197022, Russia; ³41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia

Proliferation and hyperactivation of B-lymphocytes in the salivary glands is a feature of primary Sjogren's syndrome (pSS). Detection in saliva of proteins synthesized by B-lymphocytes may be important in the diagnosis of this disease.

Objective: to evaluate the diagnostic value of measuring the concentration of immunoglobulin free light chains (FLC) in saliva in patients with pSS.

Material and methods. The cross-sectional study included 24 patients with pSS over the age of 18 years. PSS was diagnosed according to the 2016 ACR/EULAR classification criteria. The control group consisted of 11 healthy volunteers. Blood-salivary glands histohematic barrier permeability ratio for albumin, FLC was measured. Quantitative determination of FLC and in blood and saliva was performed by enzyme immunoassay. An immunohistochemical study of biopsies of minor salivary glands (MSG) was carried out with a quantitative assessment of CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD21+, CD68+, CD138+ cells. The Mann–Whitney U-test was used to compare quantitative traits. Identification of diagnostic thresholds for the concentration of FLC in saliva for the diagnosis of pSS was carried out using the ROC analysis method. An operating characteristic curve was plotted, the area under the curve, indicators of diagnostic specificity, diagnostic sensitivity, and diagnostic accuracy were calculated.

Results and discussion. The obtained values corresponded to the low permeability of the histohematic barrier of the salivary glands for albumin and FLC in patients with pSS and healthy individuals. The median concentrations of FLC κ and λ in the saliva of patients with pSS and healthy volunteers were 1.08 [0.58; 1.91], 1.038 [0.55; 2.03] mg/l and 0.36 [0.32; 0.54], 0.35 [0.21; 0.52] mg/l, respectively. The concentration of FLC in the saliva of patients with pSS was statistically significantly higher than in the control group ($p < 0.01$).

The amount of FLC κ and λ in saliva correlated with the rate of unstimulated saliva flow: $r_s = -0.483$ ($p = 0.02$), $r_s = -0.491$ ($p = 0.017$), respectively. A relationship was found between the concentration of κ -chains in saliva and the specific number of CD138+ cells: $r_s = 0.733$ ($p = 0.025$). Statistically significant correlations between the concentration of λ -chains and the number of mononuclear cells in the MSG have not been established.

Based on the results of ROC analysis, diagnostic thresholds for FLC concentrations in the saliva of patients with pSS were determined. Concentrations of κ - and λ -type FLC in saliva of 0.56 and 0.68 mg/l correspond to area under the curve values of 0.84 (95% confidence interval, CI 0.69–0.98) and 0.83 (95% CI 0.71–0.97), sensitivity 79.2% (95% CI 59.5–90.8) and 75% (95% CI 55.1–88), specificity 81.8% (95% CI 52.3–96.8) and 90.9% (95% CI 62.3–99.5), respectively.

Salivary FLC concentrations were compared in patients with pSS receiving and not receiving glucocorticoids (GC). The groups did not differ in a statistically significant way in terms of clinical and laboratory parameters. The median daily dose of GC was 10 [5; 10] mg in prednisolone equivalent. There were no significant differences between the concentrations of saliva FLC in patients of these groups.

Conclusion. Salivary-fixed FLCs are most likely produced by cells localized in the stroma of the salivary glands. Determination of the concentration of FLC in saliva can be proposed as a diagnostic test for the pSS. The concentration of free κ -chains in saliva can be considered as a surrogate marker of benign B-cell proliferation in the MSG. Therapy with low and medium doses of GC in pSS does not affect the concentration of FLC in saliva.

Keywords: primary Sjogren's syndrome; immunoglobulin free light chains; saliva; plasma cells.

Contact: Evgeniy Sergeevich Kuvaradin; evgenkuv23@yandex.ru

For reference: Kuvaradin ES, Kholopova IV, Belyakova EA, Grigoryeva IN, Masing AV, Tkachenko OYu, Bekhtereva IA, Maslyansky AL, Krivolapov YuA, Lapin SV. Diagnostic value of the saliva immunoglobulin free light chains concentrations measured in primary Sjogren's syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):24–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-24-30

Первичный синдром Шегрена (ПСШ) – системное аутоиммунное заболевание, для которого характерно снижение функции слюнных и слезных желез с возможным развитием системных проявлений [1].

Распространенность ПСШ в мире составляет 3,9–11,77 случаев на 100 тыс. человек в год с преобладанием среди заболевших женщин в возрасте 50–65 лет, что делает его одним из самых частых диффузных заболеваний соединительной ткани [1].

Согласно классификационным критериям ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European League Against Rheumatism) 2016 г., установление диагноза ПСШ основано на оценке объективных признаков сухого синдрома, вы-

явлении антител к SSA/Ro (анти-SSA/Ro), результатах гистологического анализа малых слюнных желез (МСЖ) [2]. Гистологическое и лабораторное исследования обладают наибольшим диагностическим удельным весом, но имеют недостатки. Изменения в биоптатах МСЖ у 23,3–30,1% больных с ПСШ не соответствуют установленным гистологическим критериям, и патоморфологический диагноз во многом зависит от опыта морфолога [3–5]. После проведения биопсии МСЖ возможны осложнения в месте выполнения вмешательства [3]. Определение анти-SSA/Ro – высокочувствительный, но умеренно специфичный метод диагностики ПСШ. Эти аутоантитела выявляются также у больных системной красной волчанкой, первичным билиарным цир-

розом, ревматоидным артритом [6]. В то же время они отсутствуют у 27% пациентов с ПСШ [4, 7].

Биопсия МСЖ и получение периферической крови — инвазивные процедуры. Для их выполнения необходимы асептические условия, медицинские расходные материалы. Однако слюну можно получить простым и атравматичным способом. Слюна — секрет органа-мишени ПСШ. Результаты ее анализа могут отражать особенности аутоиммунного воспаления слюнных желез при этом заболевании [8].

Для ПСШ характерно развитие очагового сиалоаденита с формированием фокусов из ≥ 50 мононуклеарных клеток, расположенных перидуктально и/или в периваскулярных пространствах. В воспалительных инфильтратах преобладают Т-лимфоциты. При длительном течении заболевания, выраженном аутоиммунном воспалении В-лимфоциты могут составлять половину мононуклеарных клеток МСЖ [9].

Пролиферация и гиперактивация В-лимфоцитов — отличительная черта патогенеза ПСШ [10]. Определение концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) в крови рассматривается как один из маркеров этих процессов. У пациентов с ПСШ концентрации СЛЦ κ и λ в крови выше, чем у здоровых лиц, что коррелирует с активностью заболевания [11, 12]. Изменение соотношения концентраций κ/λ -цепей в крови у больных с ПСШ может быть маркером развития МАЛТ-лимфом слюнных желез [12]. Данных о диагностической значимости определения концентрации СЛЦ в слюне больных с ПСШ недостаточно.

Цель работы — оценка диагностической значимости определения концентрации СЛЦ в слюне у пациентов с ПСШ.

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 24 больных с ПСШ в возрасте старше 18 лет, обследованных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (НМИЦ им. В.А. Алмазова) в 2018–2020 гг., не получавших генно-инженерных биологических препаратов. Диагноз ПСШ верифицирован согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2016 г.

Контрольную группу составили 11 здоровых добровольцев старше 18 лет с результатами теста Ширмера >15 мм за 5 мин и нестимулированной сиалометрии $>1,5$ мл за 15 мин.

Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании, одобренное комитетом по этике НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Кровь и слюну у обследованных брали в один день. Слюну для анализа получали в ходе нестимулированной сиалометрии [13] и центрифугировали в лабораторной центрифуге ELMi CM-6MT (ELMI, Россия) при скорости 3500 об/мин в течение 15 мин. Надосадочную жидкость собирали в пробирки Eppendorf Safe-Lock Tubes (Eppendorf, Германия) объемом 1,5 мл и помещали в морозильную камеру с температурой 20 °С.

Количественное определение СЛЦ в слюне и сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (набор «Полигност», Россия). Метод основан на выявлении эпитопов СЛЦ κ и λ , доступных в этих белках только в не связанном с молекулой иммуноглобулина состоянии. Распознающие эпитопы СЛЦ-антитела сорбированы в твердой фазе. Это обеспечивает специфический захват СЛЦ из образцов сыворотки и слюны. Для выявления комплекса антитело–СЛЦ используются меченные пероксидазой хрена антитела.

Исследуемые образцы сыворотки и слюны предварительно разводили в 100 раз. Концентрация κ - и λ -цепей рассчитывалась по калибровочной кривой, построенной исходя из концентраций стандартных растворов СЛЦ от 0 до 500 нг/мл. Измерение оптической плотности проводилось на фотометре при длине волны 450 нм.

Для оценки проницаемости гистогематического барьера слюнных желез определялись концентрации микроальбумина в слюне и альбумина крови обследованных с использованием стандартных коммерческих реагентов. Вычислялся показатель проницаемости гистогематического барьера слюнных желез по альбумину (Qalb) [14].

Рассчитывались показатели проницаемости гистогематического барьера слюнных желез для СЛЦ κ (Q κ) и λ (Q λ):

$$Q\kappa = \frac{\text{Концентрация } \kappa\text{-цепей слюны}}{\text{Концентрация } \kappa\text{-цепей крови}},$$

$$Q\lambda = \frac{\text{Концентрация } \lambda\text{-цепей слюны}}{\text{Концентрация } \lambda\text{-цепей крови}}$$

Всем пациентам с ПСШ в асептических условиях под местной анестезией 1% раствором лидокаина выполнялась биопсия МСЖ по методу Н. Терро [15]. Биоптат фиксировался в 10% нейтральном забуференном формалине. Биоптаты подвергали стандартной проводке с последующей заливкой в парафин. Из полученных блоков готовили срезы толщиной 2–3 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах биопсийного материала 9 пациентов. Использовались панель антител: CD3 (polyclonal rabbit, DAKO), CD4 (monoclonal rabbit, clone SP35, CELL MARQUE), CD8 (monoclonal mouse, clone CB/1448, DAKO), CD20 (monoclonal mouse, clone L26, DAKO), CD21 (monoclonal mouse, clone 2G9, Immulogic), CD68 (monoclonal mouse, clone KP1, DAKO), CD138 (monoclonal mouse, clone M15, DAKO); система визуализации Envision FLEX (Agilent DAKO, США). Препараты докрашивали гематоксилином и заключали под покровное стекло. Оценка результатов осуществлялась с помощью светооптического микроскопа Olympus BX46 (Evident, Япония). Рассчитывалось удельное количество клеток в 4 мм² площади среза.

Тест Ширмера проводился без применения локальных анестетиков с использованием специальных тест-полосок Ширмера — Tear Strips (Tear Flo; Contacare, Индия).

Изучение антинуклеарного фактора (АНФ) проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции на клетках линии Hep2 с выявлением титра и типа свечения. Анти-SSA/Ro выявлялись методом лайн-блоттинга.

СОЭ, концентрации СРБ, С3-, С4-фракций комплемента определялись стандартными методами с применением коммерческих наборов.

Активность заболевания оценивалась с помощью индекса активности ПСШ EULAR (EULAR Sjogren's syndrome disease activity index, ESSDAI) и индекса активности ПСШ EULAR, указанного пациентом (EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index, ESSPRI).

Статистический анализ результатов выполнен с использованием лицензионных прикладных статистических

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ПСШ (n=24)
Table 1. Clinical characteristics of patients with pSS (n=24)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n	3/21
Клинические признаки, n (%):	
конституциональные проявления	0
лимфаденопатия	6 (25)
увеличение размеров слюнных желез	1 (4,2)
суставной синдром	3 (12,5)
кожные проявления	0
поражение легких	1 (4,2)
поражение почек	0
поражение мышц	0
поражение периферической нервной системы	6 (25)
поражение ЦНС (поперечный миелит)	0
аутоиммунная цитопения	6 (25)
снижение концентрации С3- и/или С4-фракций комплемента	6 (25)
криоглобулинемия	2 (8,3)
Терапия на момент включения в исследование, n (%):	
без терапии	3 (12,5)
гидроксихлорохин	11 (45,8)
ГК	12 (50)
метотрексат	2 (8,3)
лефлуномид	1 (4,2)
циклоsporин	1 (4,2)
циклофосфамид	1 (4,2)
микофенолата мофетил	1 (4,2)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	57 [41; 64]
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [5; 10]
ESSPRI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,2 [2; 5,7]
ESSDAI, баллы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6 [1; 10]
Титр АНФ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3200 [320; 10 000]
Анти-Ro/SSA+, n (%)	20 (83,3)
Анти-La/SSB+, n (%)	10 (41,7)
Анти-Ro52+, n (%)	17 (70,8)
Тест Ширмера, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [1; 7]
Скорость нестимулированной саливации, мл/мин, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,13 [0,07; 0,2]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22 [11; 42]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,13 [0,43; 4,08]
С3, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,08 [0,875; 1,19]
С4, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,19 [0,098; 0,256]

Примечание. ЦНС – центральная нервная система.

программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США), Prisma GraphPad 6.0 (GraphPad Software, США). При ненормальном характере распределения результаты описывались в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения количественных признаков использовался U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). С целью определения диагностического порога (ДП) для каждого изучаемого признака проводился ROC-анализ, строилась кривая операционной характеристики, рассчитывались площадь под

кривой (ППК), показатели диагностической специфичности (ДС), диагностической чувствительности (ДЧ) и диагностической точности (ДТ). Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Результаты. В исследовании приняли участие 24 пациента с диагнозом ПСШ (табл. 1). Медиана возраста – 57 [41; 64] лет, продолжительности заболевания – 6 [5; 10] лет. Ксерофтальмия была наиболее частым проявлением сухого синдрома. Медиана значения теста Ширмера – 4 [1; 7] мм. У большинства пациентов определялась умеренная активность заболевания, медиана ESSDAI – 6 [1; 10] баллов.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнение результатов обследования пациентов с ПСШ и здоровых добровольцев
Table 2. Comparison of the results of examination of patients with pSS and healthy volunteers

Показатель	Больные с ПСШ (n=24)	Контроль (n=11)	p
Концентрация СЛЦ к-типа в сыворотке крови, мг/л	11,67 [6,31; 17,5]	4,55 [3,94; 5,71]	<0,001
Концентрация СЛЦ λ-типа в сыворотке крови, мг/л	17,4 [9,26; 28,67]	4,77 [3,53; 5,99]	0,001
Концентрация СЛЦ к-типа в слюне, мг/л	1,08 [0,58; 1,91]	0,36 [0,32; 0,54]	0,001
Концентрация СЛЦ λ-типа в слюне, мг/л	1,038 [0,55; 2,03]	0,35 [0,21; 0,52]	0,001
Соотношение концентраций κ/λ-цепей сыворотки крови	0,69:1	1:1	0,065
Соотношение концентраций κ/λ-цепей в слюне	0,93:1	1,3:1	0,238
Qalb, ×10 ⁻³	0,97 [0,47; 4,1]	1,5 [1,4; 2,7]	0,344
Qκ	0,092 [0,043; 0,22]	0,079 [0,06; 0,12]	1,0
Qλ	0,062 [0,04; 0,14]	0,089 [0,037; 0,11]	0,637

Примечание. Данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе.

Таблица 3. Параметры диагностического теста определения концентраций СЛЦ в слюне пациентов с ПСШ
Table 3. Parameters of the diagnostic test for determining the concentrations of FLCf in the saliva of patients with pSS

Показатель	СЛЦ в слюне	
	κ-цепи	λ-цепи
ППК (95% ДИ)	0,84 (0,69–0,98)	0,839 (0,71–0,97)
ДП, мг/л	0,56	0,68
ДЧ, % (95% ДИ)	79,2 (59,5–90,8)	75 (55,1–88)
ДС, % (95% ДИ)	81,8 (52,3–96,8)	90,9 (62,3–99,5)
ДТ, %	80,5	82,6
p	<0,001	0,0015

Концентрация СЛЦ в слюне и крови у пациентов с ПСШ была значимо выше, чем в контроле (табл. 2, рис. 1, 2). Отмечались низкие значения показателей проницаемости гистогематического барьера слюнных желез. Qalb, Qκ, Qλ у пациентов с ПСШ и здоровых добровольцев значимо не различались. При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь концентраций СЛЦ κ и λ в слюне больных с ПСШ со скоростью нестимулированной саливации ($r_s = -0,483$, $p = 0,02$ и $r_s = -0,491$, $p = 0,017$) и возрастом ($r_s = 0,509$, $p = 0,011$ и $r_s = 431$, $p = 0,035$ соответственно). Корреляции между концентрациями СЛЦ в слюне и другими клинико-лабораторными параметрами пациентов с ПСШ не обнаружены. При определении связи между удельным количеством клеточных субпопуляций МСЖ и концентрациями СЛЦ в слюне пациентов с ПСШ выявлена корреляция между концентрацией κ-цепей и количеством CD138+ клеток ($r_s = 0,733$, $p = 0,025$). Статистически значимых корреляций между концентрацией λ-цепей и количеством моноклеарных клеток МСЖ не зафиксировано.

Проводилось сравнение концентраций СЛЦ в слюне у больных с ПСШ, получающих и не получающих глюкокортикоиды (ГК). Группы статистически значимо не различались по клинико-лабораторным параметрам. Медиана дозы ГК по

преднизолону – 10 [5; 10] мг. Значимых различий между концентрациями СЛЦ в слюне у пациентов этих групп не выявлено.

Возможность использования определения концентрации СЛЦ в слюне для диагностики ПСШ оценивалась с помощью ROC-анализа (табл. 3).

Обсуждение. В течение последних 20 лет появилось большое количество публикаций, посвященных изучению слюны больных с ПСШ. В настоящем исследовании мы определяли в ней концентрацию СЛЦ. Результаты сопоставлялись с клинико-лабораторными показателями, гистологической картиной биопсийного материала МСЖ.

В соответствии с нашими данными концентрация СЛЦ κ и λ в слюне у больных с ПСШ выше, чем у здоровых лиц. Подобные результаты были получены P. Sandhya и соавт. [11], но в их исследование было включено меньшее число пациентов. Увеличение концентрации СЛЦ в слюне больных с ПСШ может быть следствием повышенного синтеза плазматическими клетками в слюнных железах и/или их поступлением в слюну из крови [11, 16]. В настоящей работе показано, что гистогематический барьер слюнных желез у пациентов с ПСШ и здоровых добровольцев обладает низкой проницаемостью для альбумина и СЛЦ. Корреляций между концентрациями СЛЦ κ и λ в слюне и крови не обнаружено. Эти данные позволяют считать, что локальный синтез СЛЦ в слюнных железах преобладает над их поступлением из крови. Принимая во внимание прямую корреляцию между концентрацией κ-цепей иммуноглобулинов в слюне и удельным количеством инфильтрирующих МСЖ CD138+ клеток, плазматические клетки можно считать основным источником СЛЦ в слюне пациентов с ПСШ. При аутоиммунном сиалоадените у больных с ПСШ увеличивается количество CD138+ клеток в МСЖ [17]. Патогенетические механизмы этого феномена неизвестны. Популяция плазматических клеток в слюнных железах может увеличиваться за счет их миграции из крови и/или локальной активации и пролиферации

В-лимфоцитов в формирующихся на фоне аутоиммунного сиалоаденита лимфоидных фолликулах [17–19].

Согласно полученным нами результатам, у больных с ПСШ увеличение концентрации СЛЦ к и λ в слюне не сопровождается изменением их соотношения. Это может быть следствием повышенного синтеза и секреции СЛЦ поликлональными плазматическими клетками, локализованными в слюнных железах [20, 21]. Поликлональная активация В-лимфоцитов – особенность патогенеза ПСШ, ассоциированная с увеличенным риском развития лимфом [10]. У пациентов с ПСШ с MALT-лимфомой слюнных желез изменяется соотношение κ/λ-цепей крови [12]. Однако сведения о диагностической значимости определения концентрации СЛЦ слюны отсутствуют.

Корреляционный анализ выявил обратную зависимость между концентрацией СЛЦ к и λ в слюне и скоростью нестимулированной саливации. При выраженном аутоиммунном сиалоадените в МСЖ увеличивается число воспалительных инфильтратов. Эти изменения коррелируют с объективными признаками ксеростомии и долей плазматических клеток слюнных желез, секретирующих СЛЦ [17, 22]. В крупном международном исследовании выделены клинико-лабораторные субтипы ПСШ с проявлениями сухого синдрома и признаками гиперактивации В-лимфоцитов [23]. Корреляция между концентрацией СЛЦ к и λ в слюне и возрастом, вероятно, связана с особенностями выборки. В исследовании участвовало небольшое число пациентов с медианой возраста 57 лет.

В настоящей работе установлены меньшие ДП концентраций СЛЦ в слюне пациентов с ПСШ, чем в исследовании Р. Sandhya и соавт. [11]. Чувствительность и специфичность количественной оценки κ-цепей в слюне больных с ПСШ, по нашим данным, больше, чем в указанной выше статье. Разные объемы выборки, различия тест-систем и преаналитических этапов лабораторных исследований могли повлиять на параметры диагностического теста определения концентрации СЛЦ в слюне пациентов с ПСШ. В отличие от публикации Р. Sandhya и соавт., в данной работе не проводилось сопоставления содержания

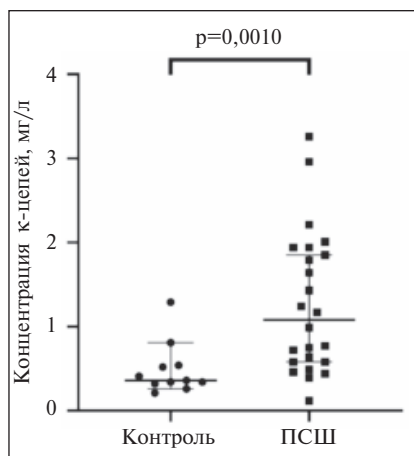


Рис. 1. Сравнение концентраций свободных κ-цепей иммуноглобулинов в слюне пациентов с ПСШ и в контрольной группе

Fig. 1. Comparison of the concentrations of free κ-chains of immunoglobulins in the saliva of patients with pSS and in the control group

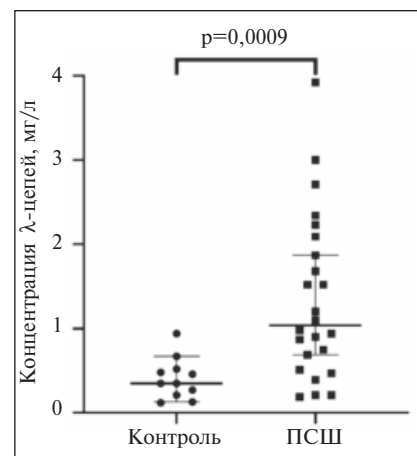


Рис. 2. Сравнение концентраций свободных λ-цепей иммуноглобулинов в слюне пациентов с ПСШ и в контрольной группе

Fig. 2. Comparison of the concentrations of free λ-chains of immunoglobulins in the saliva of patients with pSS and in the control group

СЛЦ к и λ в слюне больных с ПСШ и другими аутоиммунными заболеваниями [24]. В связи с этим рассматривать количественное определение СЛЦ в слюне как диагностический маркер ПСШ на основании полученных нами результатов преждевременно.

В нашей работе концентрации СЛЦ в слюне больных с ПСШ, получающих и не получающих ГК, статистически значимо не различались. Это позволяет говорить об отсутствии влияния средних доз ГК на секрецию СЛЦ плазматическими, инфильтрирующими слюнные железы. В клиническом исследовании Р.С. Фох и соавт. [25] использование системных ГК у больных ПСШ не влияло на саливацию и выраженность аутоиммунного воспаления в МСЖ.

Заключение. В представленной работе показана низкая проницаемость гистогематического барьера слюнных желез для белков. Выявляемые в слюне пациентов с ПСШ белковые молекулы наиболее вероятно продуцируются локализованными в строме слюнных желез клетками. Концентрация СЛЦ к в слюне может рассматриваться как суррогатный маркер доброкачественной В-клеточной пролиферации в МСЖ. По данным одномоментного исследования, терапия средними дозами ГК не влияет на концентрацию СЛЦ в слюне больных с ПСШ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1): 35-45. doi: 10.1002/art.39859. Epub 2016 Oct 26.
- Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Nov;74(11):1983-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-2053. Epub 2014 Jun 17.
- Caporali R, Bonacci E, Epis O, et al. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum*. 2008 May 15;59(5):714-20. doi: 10.1002/art.23579.
- Thorlacius GE, Hultin-Rosenberg L, Sandling JK, et al. Genetic and clinical basis for two distinct subtypes of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 1; 60(2):837-48. doi: 10.1093/rheumatology/keaa367.
- Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, et al. Different operators and histologic techniques in the assessment of germinal center-like structures in primary Sjögren's syndrome minor salivary glands. *PLoS One*. 2019 Jan 25;14(1):e0211142. doi: 10.1371/journal.pone.0211142. eCollection 2019.
- Shoenfeld Y, Meroni PL, Gershwin ME. Autoantibodies. Waltham: Elsevier; 2014. P. 233-8.
- Brito-Zeryn P, Acar-Denizli N, Zeher M, et al. How does primary Sjögren syndrome

present in biopsy-proven patients without circulating rola autoantibodies? Characteristics at diagnosis of 2073 patients from the Sjögren big data project. <https://acrabstracts.org/abstract/sjogren-big-data-project-influence-of-geolocation-on-the-phenotypic-expression-at-diagnosis-in-8310-patients-north-to-south-gradient/>

8. Aqrabi LA, Galtung HK, Guerreiro EM, et al. Proteomic and histopathological characterisation of sicca subjects and primary Sjögren's syndrome patients reveals promising tear, saliva and extracellular vesicle disease biomarkers. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jul 31; 21(1):181. doi: 10.1186/s13075-019-1961-4.

9. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010 Jun;34(4):400-7. doi: 10.1016/j.jaut.2009.10.004. Epub 2009 Nov 3.

10. Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Mar;14(3):133-45. doi: 10.1038/nrrheum.2018.1. Epub 2018 Feb 8.

11. Sandhya P, Christudoss P, Kabeerdoss J, et al. Diagnostic accuracy of salivary and serum-free light chain assays in primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Int J Rheum Dis*. 2017 Jun;20(6):760-766. doi: 10.1111/1756-185X.12965. Epub 2016 Dec 30.

12. Verstappen GM, Moerman RV, van Nimwegen JF, et al. Serum immunoglobulin free light chains are sensitive biomarkers for monitoring disease activity and treatment response in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Oct 1;57(10):1812-21. doi: 10.1093/rheumatology/key180.

13. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc*. 2008 May;139 Suppl:35S-40S. doi: 10.14219/jada.archive.2008.

14. Тотолян АА. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний. Медицинская иммунология. 1999;1(1-2):75-108.

[Totolian AA. Modern approaches to the diagnostic of immunopathological conditions. *Meditsinskaya immunologiya*. 1999;1(1-2): 75-108. (In Russ.)].

15. Teppo H, Revonta M. A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007 Jul;26(7):1099-103. doi: 10.1007/s10067-006-0457-1. Epub 2006 Nov 25.

16. Katsiogiannis S, Wong DTW. The Proteomics of Saliva in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):449-56. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.004. Epub 2016 Jun 21.

17. Szyszko EA, Brokstad KA, Ojordsbakken G, et al. Salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients express factors vital for plasma cell survival. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jan 7;13(1):R2. doi: 10.1186/ar3220.

18. Mingueneau M, Boudaoud S, Haskett S, et al. Cytometry by time-of-flight immunophenotyping identifies a blood Sjögren's signature correlating with disease activity and glandular inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jun;137(6):1809-21.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.024. Epub 2016 Apr 1.

19. Будкова АИ, Лапин СВ, Серебрякова МК и др. Субпопуляционный состав В-клеток периферической крови у больных системной красной волчанкой. Медицинская иммунология. 2017;19(2):175-84.

[Budkova AI, Lapin SV, Serebriakova MK, et al. B-cell subpopulations of peripheral blood in systemic lupus erythematosus. *Meditsinskaya immunologiya*. 2017;19(2):175-4. (In Russ.)].

20. Hamza N, Bootsma H, Yuvaraj S, et al. Persistence of immunoglobulin-producing

cells in parotid salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome after B cell depletion therapy. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1881-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201189. Epub 2012 May 21.

21. Takeshita M, Suzuki K, Kaneda Y, et al. Antigen-driven selection of antibodies against SSA, SSB and the centromere 'complex', including a novel antigen, MIS12 complex, in human salivary glands. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):150-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215862. Epub 2019 Oct 14.

22. Bookman AA, Shen H, Cook RJ, et al. Whole stimulated salivary flow: correlation with the pathology of inflammation and damage in minor salivary gland biopsy specimens from patients with primary Sjögren's syndrome but not patients with sicca. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):2014-20. doi: 10.1002/art.30295.

23. Tarn JR, Howard-Tripp N, Lendrem DW, et al. Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren's syndrome: multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses of randomised clinical trials. *Lancet Rheumatol*. 2019 Sep 25;1(2):e85-94. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30042-6.

24. Sandhya P, Kabeerdoss J, Christudoss P, et al. Salivary free light chains and salivary immunoglobulins as potential non-invasive biomarkers in primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(1):61-9. doi: 10.1111/1756-185X.14242. Epub 2021 Nov 17.

25. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1993 Mar-Apr;11(2):149-56.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.06.2022/22.11.2022/27.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Квардин Е.С. <https://orcid.org/0000-0001-8598-0391>

Холопова И.В. <https://orcid.org/0000-0001-9520-453X>

Белякова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1677-9237>

Григорьева И.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9619-1048>

Мазинг А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>

Ткаченко О.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-1479-6551>

Бехтерева И.А. <https://orcid.org/0000-0002-5206-3367>

Маслянский А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

Криволапов Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-9872-0326>

Лапин С.В. <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Глобальная шкала оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом

Чельдиева Ф.А.^{1,2}, Решетняк Т.М.^{1,2}, Шумилова А.А.¹, Нурбаева К.С.^{1,2},
Черкасова М.В.¹, Самаркина Е.Ю.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Стратификация пациентов на группы высокого и низкого риска развития неблагоприятных событий необходима для своевременной и ранней профилактики заболевания, а также подбора адекватной терапии.

Цель исследования — валидировать глобальную шкалу оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (GAPSS) в когорте пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом (ПАФС).

Материал и методы. В исследование включено 64 пациента с ПАФС. Были собраны данные о клинических проявлениях, традиционных сердечно-сосудистых факторах риска и профиле антифосфолипидных антител. Значения GAPSS были рассчитаны для каждого больного путем суммирования баллов, соответствующих факторам риска: 3 балла — для гиперлипидемии; 1 балл — для артериальной гипертензии; 5 баллов — для антител к кардиолипину (аКЛ) IgG/IgM; 4 балла — для антител к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 ГП1) IgG/IgM и 3 балла — для антител к комплексу фосфатидилсерин–протромбин (аФс/ПТ) IgG/IgM.

Результаты и обсуждение. Показатели GAPSS были сопоставимы у женщин и мужчин с ПАФС — 12,0 [9,0; 13,0] баллов. Значения GAPSS не различались у пациентов с тромбозами и акушерской патологией: при тромбозах они составили 10,0 $\pm$ 4,46 (диапазон 0,0–14,0) балла, при акушерской патологии — 9,26 $\pm$ 5,08 (диапазон 0,0–14,0) балла.

Локализация тромбозов не влияла на значения GAPSS, которые при артериальных тромбозах достигали 9,23 $\pm$ 5,21 балла, при венозных — 10,44 $\pm$ 4,01 балла и при сочетанных — 10,33 $\pm$ 4,18 балла. Больные с рецидивом тромбоза имели более высокие показатели GAPSS по сравнению с пациентами без рецидива: 8,19 $\pm$ 5,25 балла против 11,00 $\pm$ 3,65 балла ($p=0,01$). Не отмечено значимых различий в показателях GAPSS при акушерской патологии на разных сроках гестации.

При значениях GAPSS ≥ 6 выявлен более высокий риск рецидива тромбоза: отношение шансов — 5,23 (95% доверительный интервал, ДИ 1,34–20,37). Показатели GAPSS ≥ 6 продемонстрировали самую высокую точность: чувствительность и специфичность — 72% и 66% соответственно. По данным ROC-анализа, значение AUC для GAPSS составило 0,675 (95% ДИ 0,542–0,808; $p=0,01$).

Заключение. Использование GAPSS позволяет выявлять пациентов с повышенным риском рецидива тромбозов. Показатели GAPSS ≥ 6 обладают высокой чувствительностью (72%) и специфичностью (66%), что может использоваться для стратификации пациентов с ПАФС на группы высокого и низкого риска рецидива тромбозов.

Ключевые слова: глобальная шкала оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (CAPSS); антифосфолипидный синдром; антифосфолипидные антитела; тромбоз; акушерская патология.

Контакты: Фариза Алановна Чельдиева; fariza_cheldieva@mail.ru

Для ссылки: Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Самаркина ЕЮ, Лилля АМ. Глобальная шкала оценки риска развития клинических проявлений антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом. Современная ревматология. 2023;17(1):31–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-31-37

Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) in patients with primary antiphospholipid syndrome

Cheldieva F.A.^{1,2}, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Shumilova A.A.¹, Nurbaeva K.S.^{1,2},
Cherkasova M.V.¹, Samarkina E.Yu.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Stratification of patients into groups of high and low risk of adverse outcome is necessary for timely and early prevention of the disease, as well as the selection of adequate therapy.

Objective: to validate the global risk scale for the development of clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (GAPSS) in a cohort of patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS).

Material and methods. The study included 64 patients with PAPS. Data on clinical manifestations, traditional cardiovascular risk factors, and antiphospholipid antibody profile were collected. GAPSS values were calculated for each patient by summing the scores corresponding to risk factors as follows: 3 points — for hyperlipidemia; 1 point — for arterial hypertension; 5 points — for antibodies to cardiolipin (aCL) IgG/IgM; 4 points — for antibodies to β_2 -glycoprotein 1 (anti- β_2 GP1) IgG/IgM and 3 points — for antibodies to the phosphatidylserine-prothrombin complex (aPS/PT) IgG/IgM.

Results and discussion. GAPSS indicators were comparable in women and men with PAPS — 12.0 [9.0; 13.0] points. GAPSS values did not differ in patients with thrombosis and obstetric pathology: in thrombosis they were 10.0 ± 4.46 (range 0.0–14.0) points, in obstetric pathology — 9.26 ± 5.08 (range 0.0–14.0) points.

The localization of thrombosis did not affect the GAPSS values, which reached 9.23 ± 5.21 points in arterial thrombosis, 10.44 ± 4.01 points in venous thrombosis, and 10.33 ± 4.18 points in combined ones. Patients with recurrent thrombosis had higher GAPSS scores compared to patients without relapse: 8.19 ± 5.25 points versus 11.00 ± 3.65 points ($p=0.01$). There were no significant differences in GAPSS scores in obstetric pathology at different gestational ages.

GAPSS values ≥ 6 showed a higher risk of thrombosis recurrence: odds ratio 5.23 (95% CI 1.34–20.37). GAPSS scores ≥ 6 demonstrated the highest accuracy, with sensitivity and specificity of 72% and 66%, respectively. According to ROC analysis, the AUC value for GAPSS was 0.675 (95% CI 0.542–0.808; $p=0.01$).

Conclusion. The use of GAPSS makes it possible to identify patients at increased risk of recurrent thrombosis. GAPSS scores ≥ 6 have high sensitivity (72%) and specificity (66%), which can be used to stratify patients with PAPS into high and low risk groups for recurrent thrombosis.

Keywords: global risk assessment scale for the development of clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (GAPSS); antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; thrombosis; obstetric pathology.

Contact: Fariza Alanovna Cheldieva; fariza_cheldieva@mail.ru

For reference: Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Samarkina EYu, Lila AM. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(1):31–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-31-37

Стратификация риска неблагоприятных исходов является важной составляющей современных медицинских исследований. Разделение пациентов на группы с высоким и низким риском неблагоприятных событий необходимо для ранней профилактики развития осложнений заболевания и назначения своевременной адекватной терапии. Тромбозы могут приводить к необратимым органам повреждениям, ранней инвалидизации и преждевременной смерти пациентов. При ревматических заболеваниях (РЗ) они наиболее часто встречаются в случае антифосфолипидного синдрома (АФС). Кроме того, наряду с акушерской патологией тромбозы входят в клинические критерии АФС.

Модели прогнозирования риска осложнений предложены для многих сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2], тогда как для РЗ, в том числе для АФС, они не разработаны. Недавно появились три балльные системы для количественной оценки риска тромбоза/акушерских осложнений при АФС [3–6]. Первые две шкалы [3, 5] сосредоточены на профиле антифосфолипидных антител (аФЛ), в то время как последняя — глобальная шкала оценки рисков развития клинических проявлений АФС (Global Antiphospholipid Syndrome Score, GAPSS) [4] — на факторах риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Балльная оценка GAPSS учитывает следующие аФЛ: IgG/IgM-антитела к кардиолипину (аКЛ) и к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 ГП1), волчаночный антикоагулянт (ВА) и антитела к комплексу фосфатидилсерин–протромбин (аФс/ПТ). Первые три вида антител включены в международные классификационные критерии АФС [7], а аФс/ПТ являются внекритериальными серологическими маркерами заболевания. В данной шкале к факторам риска ССО отнесены гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия (АГ). Соответствующие баллы были определены при проведении многофакторного логистического регрессионного анализа,

в котором использовалась пошаговая предварительная условная процедура, включавшая все значимые факторы риска, полученные с помощью одномерного анализа. Для разработки GAPSS факторам риска, выявленным с помощью многофакторного анализа, были присвоены взвешенные баллы, пропорциональные значениям коэффициента β -регрессии (округленным до ближайшего целого числа). В деталях присуждение баллов факторам риска было основано на линейном преобразовании соответствующего β -коэффициента регрессии. Коэффициент каждой переменной был разделен на 0,54 (наименьшее значение β , соответствующее АГ в исследуемой когорте) и округлен до ближайшего целого числа. Используемая формула была представлена следующим образом:

точка GAPSS = $[\beta_x / \beta_{\min}]$,

где β_x — коэффициент β -регрессии для учитываемой переменной x , а $\beta_{\min}$ — наименьшее значение β среди значимых переменных после многофакторного анализа. Например, в когорте оценка GAPSS для гиперлипидемии равна 3: балл GAPSS = $[1,73 \text{ (гиперлипидемия)} / 0,54 \text{ (АГ)}] = [3,20] = 3$ (округлено до ближайшего целого числа).

Цель исследования — валидировать глобальную шкалу GAPSS в когорте пациентов с первичным АФС (ПАФС).

Материал и методы. В исследование включено 64 пациента с ПАФС, среди которых преобладали женщины. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в табл. 1.

Диагноз АФС основывался на международных классификационных критериях 2006 г. [7].

Все пациенты были обследованы и получили основную терапию в стационарных или амбулаторных условиях на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Всем больным до включения в исследование и в процессе наблюдения проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное

обследование. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти-β₂ГП₁ определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия). IgG аКЛ измеряли в фосфолипидсвязывающей активности IgG аКЛ на 1 мкг/мл в единицах GPL, IgM аКЛ — в фосфолипидсвязывающей активности IgM аКЛ на 1 мкг/мл в MPL, IgG/IgM анти-β₂ГП₁ — в Ед/мл. Позитивными считали значения >25,0 GPL для IgG аКЛ, >24,7 MPL для IgM аКЛ, >15,3 Ед/мл для IgG анти-β₂ГП₁ и >17,0 для IgM анти-β₂ГП₁ [8].

Исследование IgG/IgM аФс/ПТ проводилось с помощью ИФА на абсорбционном микропланшетном спектрофотометре Tecan sunrise (Австрия) с набором реагентов для определения антител (AESKULISA Serin-Prothrombin-GM). IgG/IgM аФс/ПТ измеряли в Ед/мл. На основании средних значений группы контроля для определения IgG/IgM аФс/ПТ были выделены уровни позитивности по формулам: среднее арифметическое (М) ± 3 или 5 стандартных отклонений (SD): М±3 SD и М±5 SD. Была проведена оценка диагностической ценности выделенных уровней позитивности и уровней, предложенных производителями реагентов (>18,0 Ед/мл) [9, 10]. На основании выполненного анализа были приняты уровни позитивности для IgG аФс/ПТ >73,6 Ед/мл (М±5 SD), а для IgM аФс/ПТ >18 Ме/мл.

АГ диагностировали при повышении систолического артериального давления (АД) >140 мм рт. ст. и/или диастолического АД >90 мм рт. ст. по крайней мере дважды или в случае использования пероральных антигипертензивных препаратов.

Уровень общего холестерина в сыворотке крови определяли стандартными энзимными методами. Учитывались значения, полученные на момент включения пациентов в исследование.

Для каждого пациента рассчитывался GAPSS по сумме баллов, соответствовавших различным факторам риска неблагоприятных осложнений (табл. 2).

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (SD), медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й и 75-й перцентили]); для качественных переменных — частота. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для количе-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Clinical and laboratory characteristics of patients included in the study

Показатель	Всего (n=64)
Средний возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	38,0 [31,5; 43,5]
Длительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [2,25; 13,0]
Пол: женщины/мужчины, абс. (%)	40 (62,5)/24 (37,5)
Тромбоз в анамнезе, абс. (%)	59 (92)
Акушерская патология*, абс. (%) / n	26 (96)/27
IgG аКЛ, n (%)	49 (77)
IgM аКЛ, n (%)	16 (32)
IgG + IgM аКЛ, n (%)	11 (17)
IgG анти-β ₂ ГП ₁ , n (%)	48 (75)
IgM анти-β ₂ ГП ₁ , n (%)	15 (23)
IgG + IgM анти-β ₂ ГП ₁ , n (%)	14 (22)
ВА**, n (%)	10 (71)/14
IgG аФс/ПТ, n (%)	44 (69)
IgM аФс/ПТ, n (%)	26 (41)
АГ, n (%)	25 (39)
Гиперлипидемия, n (%)	1 (2)
Терапия антикоагулянтами, n (%)	49 (77)
Терапия низкими дозами аспирина, n (%)	25 (39)
Терапия ГКХ, n (%)	39 (61)
Терапия ГК, n (%)	8 (12,5)

Примечание. * — показатель акушерской патологии рассчитан, исходя из числа женщин, имевших беременность на фоне заболевания; ** — в числителе указано число пациентов с положительным ВА, в знаменателе — общее число пациентов, у которых проводилось определение ВА; абс. — абсолютные значения; ГКХ — гидроксихлорохин; ГК — глюкокортикоиды.

ственных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального при сравнении двух групп, использовали критерий Манна–Уитни. Для анализа различия частот в двух независимых группах объектов исследования применяли методы статистического анализа: χ^2 (критерий Пирсона), при наличии абсолютных частот в клетках таблиц частот менее 10 — χ^2 с поправкой Йетса. Для оценки качества использования GAPSS выполнен ROC-анализ чувствительности и специфичности метода; клиническая информативность характеризовалась тем, насколько высоко лежит ROC-кривая. Вычислялась площадь под кривой (Area under the curve, AUC), которая оценивалась в диапазоне от 0 до 1: <0,6 — непригодно; 0,61–0,8 — требуется доработка; ≥0,81 — допустимо для клинической валидации [9, 10]. ROC-кривая строилась в пакете программы IBM SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corporation, США). Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 13.0 for Windows (IBM Corporation, США), VassarStats.

Таблица 2. GAPSS
Table 2. GAPSS

Признак	Балл
Положительные IgG или IgM аКЛ	5
Положительные IgG или IgM анти-β ₂ ГП ₁	4
Положительные IgG- или IgM-антитела к комплексу аФс/ПТ	3
Гиперлипидемия	3
АГ	1

Примечание. В оригинальную версию шкалы GAPSS включен ВА (4 балла за показатель), однако в нашем исследовании он не вошел в балльную оценку в связи с малым количеством пациентов, у которых проводилось его определение.

Таблица 3. Показатели GAPSS у пациентов с ПАФС в зависимости от локализации и частоты тромбозов
Table 3. GAPSS indicators in patients with PAPS depending on the location and frequency of thrombosis

Пациентки с ПАФС и тромбозами	GAPSS, баллы	
	M±SD	разброс
Только артериальные тромбозы (n=21)	9,23±5,21	0,0–14,0
Только венозные тромбозы (n=29)	10,44±4,01	0,0–14,0
Сочетанные тромбозы (n=9)	10,33±4,18	0,0–13,0
Одно тромботическое событие (n=21)	8,19±5,25*	0,0–13,0
Рецидивы тромбозов (≥2; n=38)	11,00±3,65	0,0–14,0

*p=0,01 по сравнению с больными с рецидивами тромбозов.

Таблица 4. Показатели GAPSS у пациенток с ПАФС в зависимости от акушерской патологии на разных сроках гестации
Table 4. GAPSS indicators in patients with PAPS depending on obstetric pathology at different gestational ages

Пациентки с ПАФС и акушерской патологией	GAPSS, баллы	
	M±SD	разброс
До 10-й недели гестации (n=8)	9,37±4,95	0,0–13,0
После 10-й недели гестации (n=9)	8,00±6,14	0,0–14,0
Преэклампсия/эклампсия или фетоплацентарная недостаточность (n=12)	9,88±4,85	0,0–14,0

Таблица 5. Взаимосвязь пороговых значений GAPSS ≥6 и ≥10 с рецидивами тромбоза, n (%)
Table 5. Relationship of GAPSS thresholds ≥6 and ≥10 with recurrent thrombosis, n (%)

Значение GAPSS	Рецидив тромбоза		χ ² ; p	ОШ (95% ДИ)
	есть (n=38)	нет (n=21)		
≥6:				
да	34 (89)	13 (62)	4,76; 0,02	5,23 (1,34–20,37)
нет	4 (11)	8 (38)		
≥10:				
да	30 (79)	12 (57)	2,16; 0,14	2,81 (0,87–9,00)
нет	8 (21)	9 (43)		

Примечание. χ² – критерий согласия.

Результаты. Показатель GAPSS был сопоставим у женщин и мужчин с ПАФС и составил 12,0 [9,0; 13,0] баллов. Параметры GAPSS у пациентов с тромбозами и акушерской патологией статистически значимо не различались: 10,0±4,46 (диапазон 0,0–14,0) и 9,26±5,08 (диапазон 0,0–14,0) соответственно.

У 21 женщины в анамнезе регистрировались тромбозы и акушерская патология, у 5 – только акушерская патология. Медиана баллов по шкале GAPSS у пациенток с тромбозом и акушерской патологией составила 12,0 [3,0; 13,0], только с акушерской патологией – 12,0 [9,0; 12,0]. Исключительно тромбоз выявлен у 14 женщин, из которых 1 имела беременность, закончившуюся рождением живого ребенка, активность по шкале GAPSS у нее равнялась 9 баллам, у остальных 13 женщин – 12,0 [12,0; 13,0] баллам.

Локализация тромбозов не влияла на балльную оценку по GAPSS, тогда как рецидивы тромбоза ассоциировались с высокими баллами по этой шкале: 11,00±3,65 против 8,19±5,25 (p=0,01) у пациенток с одним эпизодом тромбоза (табл. 3).

Значения GAPSS не зависели от акушерской патологии на разных сроках гестации (табл. 4).

Поскольку более высокие значения GAPSS были связаны с большим риском рецидива тромбоза, мы попытались выделить точку отсечения (табл. 5). Использовались значения 10 баллов (предложенное при разработке шкалы S. Sciascia и соавт. [4]) и значение 6 баллов (10 баллов минус 4 балла за счет отсутствия ВА в балльной оценке). При значениях GAPSS ≥6 выявлен более высокий риск рецидива тромбоза: отношение шансов (ОШ) – 5,23 (95% доверительный интервал, ДИ 1,34–20,37).

Значения GAPSS ≥6 продемонстрировали наилучшую точность и с точки зрения чувствительности и специфичности, которые составили 72% и 66% соответственно, позитивная предсказательная ценность (ППЦ) – 89%, отрицательная предсказательная ценность (ОПЦ) – 38%. При значениях GAPSS ≥10 чувствительность достигала 70%, специфичность – 52%, ППЦ – 79%, ОПЦ – 43%.

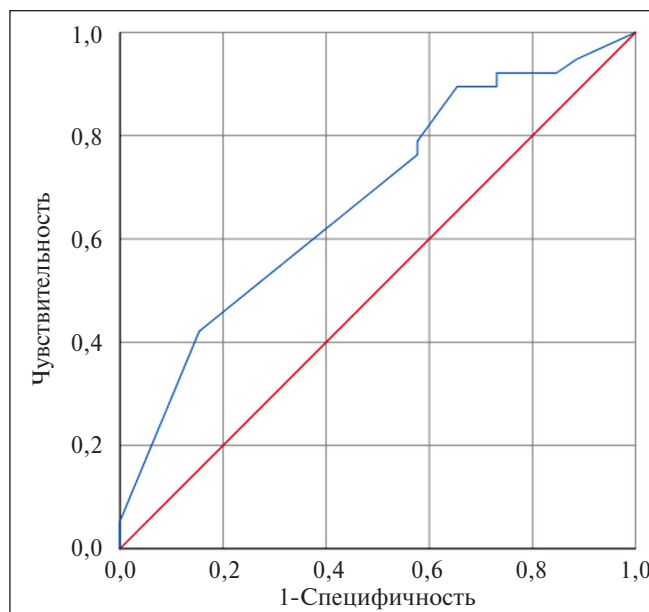
Дополнительно был проведен ROC-анализ GAPSS в зависимости от рецидива тромбоза без подразделения

на пороговые значения. Оценка качества применения GAPSS по данным ROC-анализа показала, что AUC для GAPSS составила 0,675 (0,542–0,808), $p=0,01$ (см. рисунок).

Обсуждение. АФЛ – семейство различных аутоантител, которые взаимодействуют с фосфолипидными детерминантами клеточных мембран, фосфолипидно-белковыми комплексами, фосфолипидсвязывающими белками, белками свертывающей системы крови [11]. Гиперпродукция аФЛ наблюдается при инфекционных, злокачественных, аутоиммунных заболеваниях, а также у здоровых лиц пожилого возраста [12–14]. Однако не у всех пациентов с аФЛ отмечаются тромбозы [15, 16]. При возникновении тромбоза у носителей аФЛ развивается АФС, что значительно ухудшает качество их жизни [17]. АФС – приобретенное тромбофилическое состояние, характеризующееся тромбозами и/или акушерской патологией и вызванное гиперпродукцией аФЛ [18]. Тромбозы при АФС имеют тенденцию к рецидивированию и требуют длительной профилактики, иногда пожизненной [19, 20]. Стереотипное лечение АФС часто оказывается неадекватным [21]. В связи с этим стратификация пациентов на группы высокого и низкого риска рецидива тромбозов представляется важной клинической проблемой. В поисках ее решения была разработана шкала GAPSS, которая, по данным проведенных исследований, доказала свою значимость в оценке риска не только развития, но и рецидива тромбоза [4, 22–31]. Целью настоящего исследования стала проверка шкалы GAPSS на непротиворечивость и полноту (валидность) у пациентов с ПАФС. Было показано, что у больных с рецидивами тромбозов средние значения GAPSS выше, чем у пациентов без рецидивов ($p=0,01$).

В связи с отсутствием стандартизации процедуры определения аФЛ полученные баллы GAPSS могут различаться, так как в разных лабораториях используются разные тест-системы для проведения ИФА. Межлабораторные или лабораторные различия в результатах определения аФЛ могут быть значительными [32, 33]. Кроме того, сложной задачей остается выявление ВА. Ложноположительные результаты при выявлении ВА на фоне терапии антикоагулянтами ограничивают возможности его исследования. В связи с этим в данной работе ВА не вошел в балльную оценку GAPSS.

Необходима стандартизация и самой шкалы GAPSS, так как ее пороговое значение, в соответствии с которым пациентов стратифицируют на группы высокого и низкого риска, различалось в проведенных исследованиях [4, 24, 26, 27, 31]. На установление порогового значения, помимо отсутствия стандартизации выявления аФЛ, также может оказывать влияние характеристика когорты пациентов, в частности



Оценка качества применения GAPSS по данным ROC-анализа
Evaluation of the quality of GAPSS application according to ROC analysis

тип нозологии (системная красная волчанка или другие аутоиммунные заболевания либо ПАФС) [24, 27]. Уровень GAPSS ≥ 6 был определен нами как пороговый, так как он имел наилучшие чувствительность и специфичность, а также более точно предсказывал высокий риск рецидива тромбоза: ОШ – 5,23 (95% ДИ 1,34–20,37). Наши данные согласуются с результатами исследования К. Оку и соавт. [24], которые в качестве порогового приняли уровень GAPSS ≥ 6 баллов, установленный на независимой когорте пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

В работе М. Radin и соавт. [26] более высокие показатели GAPSS наблюдались у пациентов с артериальными тромбозами. В настоящем исследовании такой взаимосвязи не обнаружено, как и значимых различий в показателях GAPSS у пациентов с различными проявлениями акушерской патологии при АФС.

Заключение. Использование GAPSS позволяет выявлять пациентов с повышенным риском рецидива тромбозов. В настоящем исследовании значения GAPSS ≥ 6 баллов продемонстрировали высокую чувствительность (72%) и специфичность (66%), что может использоваться для стратификации пациентов с ПАФС на группы высокого и низкого риска рецидива тромбозов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JPA. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2345–52. doi: 10.1001/jama.2009.1757.
2. Collins GS, Moons KGM. Comparing risk prediction models. *BMJ*. 2012 May 24; 344:e3186. doi: 10.1136/bmj.e3186.
3. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):504–12. doi: 10.1002/art.33340.
4. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA. Independent validation of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jan;72(1):142–3. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201985. Epub 2012 Jul 28.
5. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, et al. Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug; 70(8):1517–8. doi: 10.1136/ard.2010.145177. Epub 2011 Mar 14.
6. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syn-

- drome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Aug;52(8):1397-403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388. Epub 2013 Jan 12.
7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
8. Александрова ЕН, Новиков АА, Решетняк ТМ и др. Антитела к β_2 -гликопротеину I и антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме: анализ чувствительности и специфичности. Клиническая медицина. 2003;(9):25-31. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Reshetnyak TM, et al. Antibodies to β_2 -glycoprotein I and antibodies to cardiolipin in antiphospholipid syndrome: sensitivity and specificity analysis. *Klinicheskaya meditsina*. 2003;(9):25-31. (In Russ.)].
9. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIC. Москва: МедиаСфера; 2002. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTIC* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTIC-CAL software package]. Moscow: MediaSfera; 2002].
10. Морозов СП. Клинические испытания программного обеспечения на основе интеллектуальных технологий (лучевая диагностика). Препринт № ЦДТ-2019-1. В: Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики. Вып. 23. Москва; 2019. [Morozov SP. Clinical trials of software based on intelligent technologies (radiation diagnostics). Preprint № CDT-2019-1. In: *Luchshie praktiki luchevoi i instrumental'noi diagnostiki* [Best practices of radiation and instrumental diagnostics]. Issue 23. Moscow; 2019].
11. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(1):56-71. (In Russ.)].
12. Ambrozic A, Avicin T, Ichikawa K, et al. Anti-beta(2)-glycoprotein I antibodies in children with atopic dermatitis. *Int Immunol*. 2002 Jul;14(7):823-30. doi: 10.1093/intimm/dfx043.
13. Giron-Gonzalez JA, Garcia del Rio E, Rodriguez C, et al. Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals. *J Rheumatol*. 2004 Aug;31(8):1560-7.
14. Pengo V, Biasiolo A, Gresele P, et al. Survey of lupus anticoagulant diagnosis by central evaluation of positive plasma samples. *J Thromb Haemost*. 2007 May;5(5):925-30. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02454.x.
15. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan 15;61(1):29-36. doi: 10.1002/art.24232.
16. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 2004 Jan 12;164(1):77-82. doi: 10.1001/archinte.164.1.77.
17. Zuily S, Rat AC, Regnault V, et al. Impairment of quality of life in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2015 Oct;24(11):1161-8. doi: 10.1177/0961203315580871. Epub 2015 Apr 10.
18. Насонов ЕЛ, редактор. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. [Nasonov EL, editor. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004].
19. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med*. 1994 Jan;96(1):3-9. doi: 10.1016/0002-9343(94)90108-2.
20. Derksen RH, de Groot PG, Kater L, Nieuwenhuis HK. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis*. 1993 Sep;52(9):689-92. doi: 10.1136/ard.52.9.689.
21. Oku K, Amengual O, Yasuda S, Atsumi T. How to Identify High-Risk APS Patients: Clinical Utility and Predictive Values of Validated Scores. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Aug;19(8):51. doi: 10.1007/s11926-017-0674-4.
22. Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, et al. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Dec;66(12):1915-20. doi: 10.1002/acr.22388.
23. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):134-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu307. Epub 2014 Aug 13.
24. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, et al. An independent validation of the Global Antiphospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus*. 2015 Jun;24(7):774-5. doi: 10.1177/0961203314561284. Epub 2014 Nov 28.
25. Zuo Y, Li C, Karp DR, Li Z. Clinical and epidemiological correlates of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in a large cohort of Chinese APS patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(suppl 10):2183.
26. Radin M, Sciascia S, Erkan D, et al; APS ACTION. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):464-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.009. Epub 2019 May 2.
27. Fernandez Mosteirín N, Saez Comet L, Salvador Osuna C, et al. Independent validation of the adjusted GAPSS: Role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. *Lupus*. 2017 Oct;26(12):1328-32. doi: 10.1177/0961203317703493. Epub 2017 Apr 7.
28. Barinotti A, Radin M, Cecchi I, et al. Assessing the cardiovascular risk in patients with systemic lupus erythematosus: QRISK and GAPSS scores head-to-head. *Int J Cardiol*. 2022 Sep 15;363:185-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.06.040. Epub 2022 Jun 14.
29. Schreiber K, Radin M, Cecchi I, et al. The global antiphospholipid syndrome score in women with systemic lupus erythematosus and adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Sep-Oct;39(5):1071-6. doi: 10.55563/clinexprheumatol/c96ief. Epub 2020 Nov 12.
30. Del Barrio-Longarela S, Martinez-Taboada VM, Blanco-Olavarri P, et al. Does Adjusted Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) Predict the Obstetric Outcome in Antiphospholipid Antibody Carriers? A Single-Center Study. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Oct;63(2):297-310. doi: 10.1007/s12016-021-08915-9. Epub 2021 Dec 15.
31. Garcia L, Velloso MS, Martire MV, et al. Validation of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in systemic lupus erythematosus patients in Argentina. *Lupus*. 2020 Dec;29(14):1866-72. doi: 10.1177/0961203320960814. Epub 2020 Oct 7.
32. Devreese KM. Standardization of antiphospholipid antibody assays. Where do we stand? *Lupus*. 2012 Jun;21(7):718-21. doi: 10.1177/0961203312439335.
33. Willis R, Lakos G, Harris EN. Standardization of antiphospholipid antibody testing — historical perspectives and ongoing initiatives. *Semin Thromb Hemost*. 2014 Mar;40(2):172-7. doi: 10.1055/s-0033-1364207. Epub 2014 Jan 27.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.09.2022/05.11.2022/09.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы №1220404000-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №1220404000-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Шумилова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Роль клинических показателей и экспрессии гена катепсина S в прогнозировании развития послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава

Четина Е.В.¹, Глемба К.Е.¹, Маркова Г.А.¹, Призов А.П.², Макаров М.А.¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

Цель исследования — оценить значение клинических показателей, экспрессии генов болевого синдрома катепсина S и провоспалительных цитокинов в периферической крови для прогнозирования развития послеоперационной боли (ПОБ) у больных остеоартритом (ОА) тазобедренного сустава (ТБС) перед тотальным эндопротезированием (ТЭ).

Материал и методы. В исследование включены 31 больной с III–IV стадиями ОА ТБС (средний возраст — 61,3±9,8 года), которому проводилось ТЭ, и 26 здоровых добровольцев (контрольная группа). В зависимости от наличия или отсутствия ПОБ пациенты были распределены в две подгруппы: с ПОБ (1-я подгруппа, n=12) и без ПОБ (2-я подгруппа, n=19). Пациентов обследовали до и через 6 мес после операции.

До ТЭ у всех пациентов определяли уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также с помощью опросников невропатической боли DN4 и PainDETECT. Функциональный статус оценивали по индексу WOMAC. Развитие ПОБ ≥30 мм по ВАШ оценивали через 6 мес после ТЭ.

Общую РНК выделяли из цельной крови и использовали для оценки экспрессии генов катепсина S, интерлейкина 1 (ИЛ1), фактора некроза опухоли α (ФНОα) и циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) посредством количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Через 6 мес после ТЭ жалобы на боль сохранялись у 12 (38,7%) пациентов. До операции экспрессия генов катепсина S, ИЛ1β, ФНОα и ЦОГ2 была значительно выше у пациентов обеих подгрупп по сравнению со здоровым контролем. Кроме того, у пациентов с ПОБ, не удовлетворенных исходом ТЭ, показатели невропатической боли по опроснику DN4 и экспрессии гена катепсина S были значительно выше, чем у остальных больных. При этом не отмечено существенной разницы в экспрессии генов провоспалительных цитокинов у больных исследуемых подгрупп до ТЭ.

Заключение. Развитие ПОБ у пациентов с ОА ТБС может быть частично связано с нарушением механизмов ее восприятия, а повышение экспрессии гена катепсина S в периферической крови до ТЭ может служить ее прогностическим биомаркером.

Ключевые слова: остеоартрит тазобедренного сустава; послеоперационная боль; экспрессия генов; периферическая кровь.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Глемба КЕ, Маркова ГА, Призов АП, Макаров МА. Роль клинических показателей и экспрессии гена катепсина S в прогнозировании развития послеоперационной боли у пациентов с остеоартритом тазобедренного сустава. Современная ревматология. 2023;17(1):38–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-38-44

The role of clinical parameters and cathepsin S gene expression in predicting the development of postoperative pain in patients with hip osteoarthritis

Chetina E.V.¹, Glemba K.E.¹, Markova G.A.¹, Prizov A.P.², Makarov M.A.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²RUDN University, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²6, Mikluho-Maklay Street, Moscow 117198, Russia

Objective: to evaluate the significance of clinical indicators, expression of pain syndrome genes cathepsin S and pro-inflammatory cytokines in peripheral blood for predicting the development of postoperative pain (POP) in patients with hip osteoarthritis (HOA) before total arthroplasty (TA).

Material and methods. The study included 31 patients with stages III–IV of HOA (mean age 61.3±9.8 years) who underwent TA and 26 healthy volunteers (control group). Depending on the presence or absence of POP, patients were divided into two subgroups: with POP (1st subgroup, n=12) and without POP (2nd subgroup, n=19). Patients were examined before and 6 months after surgery.

Prior to TA, the level of pain was determined in all patients using the visual analogue scale (VAS), as well as using the DN4 and PainDETECT neuropathic pain questionnaires. Functional status was assessed by the WOMAC index. The development of POP ≥30 mm according to VAS was assessed 6 months after TA.

Total RNA was isolated from whole blood and used to evaluate gene expression for cathepsin S, interleukin 1 (IL1), tumor necrosis factor α (TNFα), and cyclooxygenase 2 (COX2) by quantitative real-time polymerase chain reaction.

Results and discussion. Complaints of pain persisted in 12 (38.7%) patients 6 months after TA. Before surgery, the expression of cathepsin S, IL1, TNF α , and COX2 genes was significantly higher in patients of both subgroups compared to healthy controls. In addition, in patients with POP who were not satisfied with the outcome of TA, the rates of neuropathic pain according to the DN4 questionnaire and cathepsin S gene expression were significantly higher than in other patients. At the same time, there was no significant difference in the expression of genes of pro-inflammatory cytokines in patients of the studied subgroups before TA.

Conclusion. The development of POP in patients with HOA may be partially associated with its perception mechanisms disturbance, and an increase in the expression of the cathepsin S gene in the peripheral blood prior to TA can serve as its prognostic biomarker.

Keywords: hip osteoarthritis; postoperative pain; gene expression; peripheral blood.

Contact: Elena Vasilievna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EV, Glemba KE, Markova GA, Prizov AP, Makarov MA. The role of clinical parameters and cathepsin S gene expression in predicting the development of postoperative pain in patients with hip osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):38–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-38-44

Остеоартрит (ОА) тазобедренного сустава (ТБС) — основной источник боли, инвалидности и социально-экономических издержек [1].

Тотальное эндопротезирование (ТЭ) ТБС проводится при тяжелой форме ОА [2]. При этом ТЭ входит в число наиболее часто выполняемых крупных хирургических операций и, по прогнозам, останется таковым до 2030 г. [3]. После операции многие пациенты отмечают значительное уменьшение боли, улучшение функционирования сустава за счет увеличения объема движений и выравнивания биологической оси конечностей, а также сокращение потребности в консервативной терапии и улучшение качества жизни [4]. Вместе с тем у 7–23% из них долгое время сохраняются болевые ощущения [5], а у 35% имеются умеренные или тяжелые функциональные нарушения через 5 лет после ТЭ ТБС [6]. Среди причин неудовлетворительных результатов ТЭ рассматриваются возраст, пол, уровень образования, индекс массы тела (ИМТ), коморбидность, психическое здоровье и рентгенологические показатели [7]. Результаты хирургического лечения ТБС обычно оцениваются по шкале Харриса, которая включает четыре категории: боль, функцию, деформацию и амплитуду движений. Максимальное число баллов по этой шкале равно 100 (счет от 90 до 100 — отличный эффект, от 80 до 89 — хороший, от 70 до 79 — удовлетворительный и <70 — неудовлетворительный) [8]. Однако надежного метода прогнозирования результатов ТЭ пока не существует. Идентификация молекулярных предикторов исхода хирургического вмешательства может способствовать выявлению пациентов с риском низкой эффективности ТЭ и разработке дополнительной стратегии лечения для улучшения ее результатов, прежде всего уменьшения вероятности развития послеоперационной боли (ПОБ) [9]. В то же время больной ощущает боль в соответствии с индивидуальным порогом чувствительности, поэтому в ряде случаев она может быть преувеличена вследствие психологических особенностей пациента, которые следует учитывать при прогнозировании эффективности ТЭ [10].

Ранее мы показали, что высокая экспрессия генов, связанных с деградацией внеклеточного матрикса (катепсины S и K, ТИМП1), воспалением (интерлейкин 1 β — ИЛ1 β , — фактор некроза опухоли α — ФНО α) и апоптозом (каспаза 3), может служить важным биомаркером развития ПОБ у пациентов с ОА коленного сустава (КС) [11].

Цель настоящего исследования — оценить значение клинических показателей, экспрессии генов болевого синдрома катепсина S и провоспалительных цитокинов в перифери-

ческой крови для прогнозирования развития ПОБ у больных ОА ТБС перед ТЭ.

Материал и методы. В проспективное исследование включен 31 пациент, соответствовавший критериям ОА ТБС ACR (American College of Rheumatology) [12]. В 2018–2019 гг. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) этим больным было проведено ТЭ ТБС. Их средний возраст составил $61,3 \pm 9,8$ года, длительность заболевания — $9,9 \pm 1,7$ года. До ТЭ все больные имели сильную непрерывную боль в течение 6 мес и нарушение функции ТБС, а также рентгенологические изменения, соответствовавшие III–IV стадиями ОА (по Kellgren–Lawrence), во всех случаях отсутствовал эффект консервативной терапии на протяжении не менее 6 мес.

Критериями не включения были: любые ранее перенесенные операции на ТБС; наличие системных воспалительных ревматических заболеваний, онкологической, инфекционной, значимой эндокринной или другой висцеральной патологии, способной вызвать поражение скелетно-мышечной системы, в частности бедренной или большеберцовой костей; прием препаратов, содержащих эстроген, прогестерон, глюкокортикоиды, бисфосфонаты и альфакальцитрол.

Контрольную группу составили 26 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту (средний возраст — $62,8 \pm 7,3$ года) с пациентами основной группы.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой. От всех участников исследования получено информированное согласие.

Перед хирургическим вмешательством определяли уровень боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), использовали также краткий опросник боли (Brief Pain Inventory, BPI) [13] и индекс WOMAC [14]. Для выявления невропатической боли применяли опросники PainDETECT и DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) [15]. Наличие депрессии и тревожности устанавливали с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [16].

Развитие ПОБ (≥ 30 мм по ВАШ) оценивали в ходе телефонного опроса через 6 мес после ТЭ и выписки больного из стационара.

Выделение общей РНК и реакция обратной транскрипции (ОТ). Для определения экспрессии генов общую РНК выделяли из 100 мкл цельной крови сразу после ее получения с применением реагента Extract RNA («Евроген», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Общая РНК имела A260/290 >1,9. ОТ-реакцию проводили с использованием

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных ОА до проведения ТЭ ТБС
Table 1. Comparative characteristics of patients with OA before hip TA

Показатель	1-я подгруппа (n=12)	2-я подгруппа (n=19)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	67 [63,5; 70,5]	49 [59; 67]	0,056
Стадия ОА, n (%):			
III	9 (82)	10 (53)	0,1
IV	3 (18)	9 (47)	0,1
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	29,7 [28,2; 33,0]	26,7 [25,2; 31,6]	0,046
Масса тела, n (%):			
нормальная (ИМТ 18,5–24,99 кг/м ²)	1 (8)	3 (15)	0,56
избыточная (ИМТ 25–29,99 кг/м ²)	5 (42)	10 (53)	0,55
ожирение 1-й степени (ИМТ 30–34,99 кг/м ²)	4 (34)	5 (27)	0,68
ожирение 2-й степени (ИМТ 35–39,99 кг/м ²)	2 (16)	1 (5)	0,3
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [2,5; 7,5]	5 [4,5; 7]	0,36
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [5,5; 15]	8 [6; 15]	1,0
Боль, по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [70; 80]	70 [60; 80]	0,62
DN4, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2 [1,5; 2]	1 [0; 1]	0,008
Число больных с DN4 ≥4	1	1	
PainDETECT, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [0,5; 6,5]	2 [1; 5]	0,61
Число больных со счетом PainDETECT ≥18	1	0	
HADS, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
тревога	5 [3; 6]	3 [1; 5]	0,07
депрессия	8 [5,5; 9]	5 [4; 9]	0,14
BPI (тяжесть боли), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,6 [3,2; 5]	3,1 [3; 4]	0,13
Индекс WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
общий	1295 [1175; 2045]	1170 [1050; 1350]	0,06
боль	250 [135; 260]	245 [205; 275]	0,7
скованность	100 [80; 120]	85 [75; 100]	0,15
функция	870 [825; 955]	850 [770; 980]	0,49

набора MMLV RT, содержащего обратную транскриптазу M-MLV, случайные гексануклеотидные праймеры и общую РНК, в соответствии с рекомендациями производителя («Евроген», Россия).

Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. Использовали готовые праймеры и зонды для анализа TaqMan (Applied Biosystems, США) генов человека: *катепсина S* (Hs00175407_m1), *ФНОα* (Hs00174128_m1), *ИЛ1β* (Hs00174097_m1), *ЦОГ2* (Hs00153133_m1). В качестве эндогенного контроля применяли *β-актин*. Количественную оценку экспрессии генов проводили методом ПЦР в реальном времени (Quant Studio 5, Applied Biosystems, США). Объем 1 мкл продукта ОТ подвергали ПЦР в реальном времени в 15 мкл общей реакционной смеси, содержащей 7,5 мкл TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США), смысловой и антисмысловой праймеры 900 нМ, зонд 50 нМ и матричную кДНК. После одной стадии при 50 °С в течение 2 мин и начальной активации при 95 °С в течение 10 мин реакционные смеси подвергали 40 циклам амплификации (15 с при 95 °С для денатурации и 1 мин отжига и удлинения при 60 °С). Относительную экспрессию мРНК определяли методом ΔΔСТ, который подробно описан в инструкциях производителя (Applied Biosystems, США). Значение ΔСТ рассчитывали путем вычитания значения СТ для гена до-

машнего хозяйства *β-актина* из значения СТ для каждого образца. Затем вычисляли ΔΔСТ путем вычитания значения ΔСТ для контроля (каждого здорового участника) из значения ΔСТ для каждого пациента с ОА. Каждую ПЦР проводили в двух повторностях. Три контроля были неизменно отрицательными для каждой реакции.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 10 for Windows и SPSS версии 22 (IBM, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Ненормально распределенные данные выражали в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]) и ранговых корреляций Спирмена, а также применяли U-критерий Манна–Уитни. Для статистического анализа нормально распределенных данных использовались ранговые корреляции Пирсона и непарный t-критерий Стьюдента для сравнения между контрольными субъектами и подгруппами пациентов с ОА. Анализ ROC-кривых представлен в виде площадей под кривой (AUC) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Для оценки диагностической эффективности значений экспрессии генов определяли чувствительность и специфичность в точках отсечения. Для сравнения процентных соотношений был применен двусторонний Z-тест. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты. Сравнительный анализ исходных клинических параметров пациентов с ОА, у которых через 6 мес развилась или не развилась ПОБ. Через 6 мес после ТЭ ТБС у 12 (38,7%) из 31 пациента отмечалась ПОБ (среднее значение — $38,3 \pm 2,4$ мм по ВАШ). В зависимости от наличия или отсутствия ПОБ пациенты были распределены в две подгруппы: с ПОБ (1-я подгруппа, $n=12$) и без ПОБ (2-я подгруппа, $n=19$). Сравнение пациентов, вошедших в эти подгруппы, перед операцией выявило значимые различия по ряду параметров (табл. 1). В частности, пациенты 1-й подгруппы имели больший индекс массы тела (ИМТ), а также более высокие показатели по DN4. Кроме того, в этой подгруппе наблюдалась тенденция к более старшему возрасту, более высоким значениям по опросникам WOMAC ($p=0,06$) и HADS тревога ($p=0,07$).

Экспрессия генов в крови. У больных 1-й подгруппы выявлено статистически значимое повышение экспрессии гена катепсина S ($p=0,02$) по сравнению с больными 2-й подгруппы (рис. 1). Межгрупповых различий в экспрессии генов ИЛ1 β , ФНО α и ЦОГ2 не наблюдалось.

Анализ корреляции экспрессии генов с клиническими и рентгенологическими параметрами. При корреляционном анализе выявлена положительная связь ИМТ с болью по ВАШ в покое и при движении, а также с индексом WOMAC; счета PainDETECT с тяжестью боли по BPI и скованностью по WOMAC (табл. 2). Тревога и депрессия по HADS также положительно коррелировали.

Кроме того, мы наблюдали значимую ($p<0,05$) положительную корреляцию экспрессии генов катепсина S ($r=0,483$) и ИЛ1 β ($r=0,751$) со счетом PainDETECT, а также экспрессии гена ИЛ1 β со значением боли по WOMAC ($r=0,560$). При этом экспрессия гена катепсина S значимо ($p<0,05$) положительно коррелировала с экспрессией генов ИЛ1 β ($r=0,650$) и ЦОГ2 ($r=0,475$).

Чтобы оценить прогностическое значение экспрессии этих генов, был проведен ROC-анализ (рис. 2), который подтвердил статистически значимую связь экспрессии гена катепсина S до ТЭ с вероятностью развития ПОБ: пороговое значение экспрессии гена катепсина S составило 5,69 (AUC=0,741; чувствительность — 0,667; специфичность — 0,632; 95% ДИ — 0,569–0,914; $p=0,02$).

Обсуждение. Среди фармацевтических расходов после ТЭ ТБС 20% приходится на послеоперационную аналгезию [17]. В связи с этим прогнозирование ПОБ перед ТЭ ТБС имеет большое значение для лечения пациента. В нашем исследовании с использованием клинических и молекулярных подходов было обнаружено, что прогнозирование развития ПОБ после ТЭ ТБС возможно на основании выявления высокой экспрессии катепсина S в крови больных ОА перед операцией. Высокая прогностическая ценность экспрессии этого гена в развитии данного осложнения была подтверждена большой площадью под ROC-кривой (AUC=0,741), что позволяет использовать его для прогнозирования развития ПОБ. Аналогичную зависимость мы наблюдали в наших предыдущих исследованиях по прогнозированию ПОБ после ТЭ КС [11]. Однако следует отметить различия в прогностических молекулярных биомаркерах ПОБ у больных ОА после ТЭ ТБС и ТЭ КС, о которых сообщалось ранее [11]. В частности, в отличие от ТЭ КС, экспрессия провоспалительных цитокинов при ТЭ ТБС оказалась неинформативна. Наши данные согласуются с результатами исследования других авторов, отмечавших, что деструкция ТБС и КС при ОА обусловлена

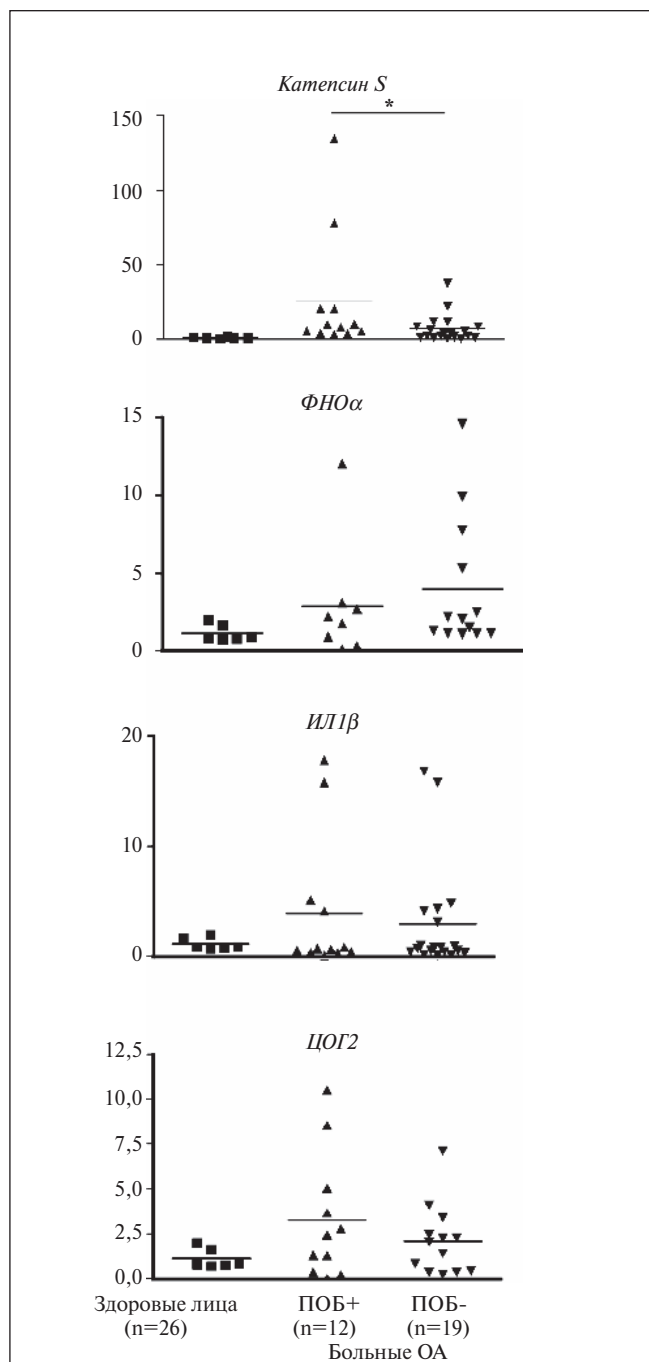


Рис. 1. Относительная экспрессия генов катепсина S, ФНО α , ИЛ1 β и ЦОГ2, определенная с помощью ПЦР в реальном времени в крови пациентов, у которых имелась ($n=12$) либо отсутствовала ($n=19$) ПОБ, по сравнению со здоровыми лицами ($n=26$). Уровни экспрессии генов у здоровых лиц приняты за 1.0, что необходимо для относительной количественной оценки в соответствии с протоколом ПЦР в реальном времени.

* — значимые различия между подгруппами пациентов с ОА

Fig. 1. Relative expression of cathepsin S, TNF α , IL1 β and COX2 genes, determined by real-time PCR in the blood of patients who had ($n=12$) or didn't have ($n=19$) POP compared with healthy individuals ($n=26$). Gene expression levels in healthy individuals are taken as 1.0, which is necessary for relative quantification in accordance with the real-time PCR protocol. * — significant differences between subgroups of patients with OA

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Корреляция клинических показателей больных ОА до ТЭ ТБС (n=31)
Table 2. Correlation of clinical parameters in patients with OA before hip TA (n=31)

Показатель	Боль в покое	Боль при движении	Скованность по WOMAC	Индекс WOMAC	HADS депрессия	BPI (тяжесть боли)
ИМТ	0,945, p=0,01	0,768, p=0,04		0,588, p=0,01		
PainDETECT			0,87,2 p=0,01			0,929, p=0,002
HADS тревога					0,837, p=0,01	
BPI (тяжесть боли)			0,917, p=0,004			

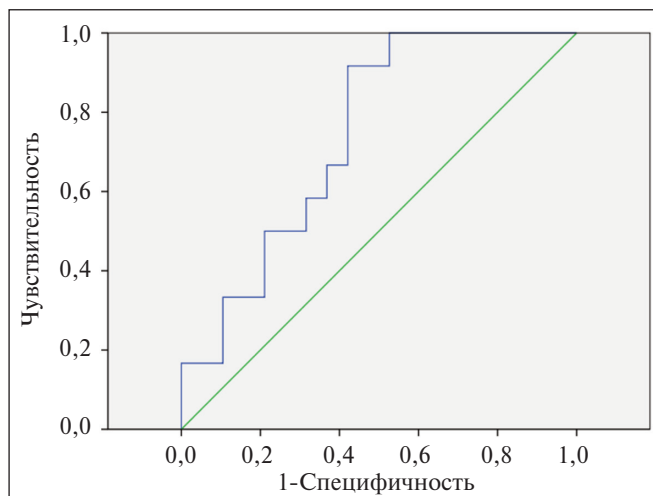


Рис. 2. Область под кривой (AUC), демонстрирующая связь между экспрессией гена катепсина S в крови больных с поздней стадией ОА, у которых либо развилась (n=12), либо отсутствовала (n=19) ПОБ

Fig. 2. Area under the curve (AUC) demonstrating the relationship between the expression of the cathepsin S gene in the blood of patients with advanced OA who either developed (n=12) or did not develop (n=19) POP

разными патофизиологическими нарушениями [18]. Такой вывод авторы сделали на основании анализа вклада разных популяций иммунных клеток и профилей цитокинов, продуцируемых клетками синовиальной оболочки больных ОА КС и ТБС.

Вместе с тем мы не наблюдали ассоциации уровня предоперационной боли с развитием ПОБ, в противоположность ранее проведенным исследованиям, в которых установлено, что длительное назначение опиоидов для купирования болевого синдрома перед ТЭ ТБС обуславливает появление ПОБ [19].

В то же время наши данные согласуются с сообщениями о том, что более тяжелое состояние больных ОА ТБС перед операцией связано с большей вероятностью развития у них ПОБ [20], мы также наблюдали у таких пациентов перед операцией тенденцию к более высокому уровню индекса WOMAC.

Кроме того, мы обнаружили и значительно более высокие значения ИМТ у больных ОА, имевших ПОБ после

ТЭ ТБС, по сравнению с пациентами, удовлетворенными результатами терапии, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований, в которых показано, что повышенный ИМТ снижает эффективность использования противовоспалительных препаратов для ослабления ПОБ [21].

Мы также наблюдали статистически значимо более высокие уровни невропатической боли по DN4 и тенденцию к повышению тревожности по HADS перед операцией у больных ОА, имевших ПОБ. Ранее были опубликованы аналогичные результаты, демонстрирующие, что тревожность ассоциирована с большей выраженностью боли и нарушением функции [22]. В недавних исследованиях показано, что отмечаемая перед операцией хроническая усталость была ассоциирована с болевым синдромом и приемом опиоидов после ТЭ ТБС [23]. Об этом свидетельствуют и другие работы, в которых дескрипторы центральной сенситизации до операции у больных ОА часто были связаны с развитием ПОБ [24]. Значение центральных механизмов в развитии и поддержании боли подтверждается и тем, что перед операцией корреляция между структурными изменениями сустава и интенсивностью боли при ОА слабая [25, 26]. При этом отмечалось, что ТЭ ТБС приводит к длительному снижению чувствительности к боли, обусловленной центральной сенситизацией. Это проявляется в увеличении порога чувствительности при надавливании и снижении временного суммирования и вызвано повышением концентрации IP10 в цереброспинальной жидкости и плазме, а также уменьшением уровня ИЛ8 [25].

Заключение. Таким образом, высокая базальная экспрессия гена катепсина S в крови пациентов с поздней стадией ОА перед ТЭ ТБС может служить важным биомаркером развития ПОБ. При дооперационном прогнозировании ПОБ следует также учитывать такие клинические показатели, как значения WOMAC, ИМТ и психологическая характеристика больного ОА. Чтобы подтвердить наши выводы о важности предоперационной оценки экспрессии генов для прогноза развития ПОБ и учета перечисленных клинических показателей, необходимы дальнейшие исследования с участием больших когорт пациентов. Эти данные будут способствовать максимальному облегчению состояния больных с поздней стадией ОА, которым рекомендовано ТЭ ТБС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Salmon JH, Rat AC, Sellam J, et al. Economic impact of lower-limb osteoarthritis worldwide: a systematic review of cost-of-illness studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Sep;24(9):1500-8. doi: 10.1016/j.joca.2016.03.012. Epub 2016 Mar 23.
2. Pivec R, Johnson AJ, Mears SC, Mont MA. Hip arthroplasty. *Lancet*. 2012 Nov 17;380(9855):1768-77. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60607-2. Epub 2012 Sep 26.
3. Inacio MCS, Graves SE, Pratt NL, et al. Increase in Total Joint Arthroplasty Projected from 2014 to 2046 in Australia: A Conservative Local Model With International Implications. *Clin Orthop Relat Res*. 2017 Aug; 475(8):2130-7. doi: 10.1007/s11999-017-5377-7. Epub 2017 May 9.
4. Hammett T, Simonian A, Austin M, et al. Changes in Physical Activity After Total Hip or Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Six- and Twelve-Month Outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Jun;70(6):892-901. doi: 10.1002/acr.23415. Epub 2018 Apr 16.
5. Beswick AD, Wylde V, Gooberman-Hill R, et al. What proportion of patients report long-term pain after total hip or knee replacement for osteoarthritis? A systematic review of prospective studies in unselected patients. *BMJ Open*. 2012 Feb 22;2(1):e000435. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000435. Print 2012.
6. Singh JA, Lewallen DG. Predictors of activity limitation and dependence on walking aids after primary total hip arthroplasty. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Dec;58(12):2387-93. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.03182.x.
7. Aggarwal A, Naylor JM, Adie S, et al. Preoperative Factors and Patient-Reported Outcomes After Total Hip Arthroplasty: Multivariable Prediction Modeling. *J Arthroplasty*. 2022 Apr;37(4):714-20.e4. doi: 10.1016/j.arth.2021.12.036. Epub 2022 Jan 3.
8. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment of mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969 Jun;51(4):737-55.
9. Wood TJ, Gazendam AM, Kabali CB; Hamilton Arthroplasty Group. Postoperative Outcomes Following Total Hip and Knee Arthroplasty in Patients with Pain Catastrophizing, Anxiety, or Depression. *J Arthroplasty*. 2021 Jun;36(6):1908-14. doi: 10.1016/j.arth.2021.02.018. Epub 2021 Feb 11.
10. Vranceanu AM, Barsky A, Ring D. Psychosocial aspects of disabling musculoskeletal pain. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Aug;91(8):2014-8. doi: 10.2106/JBJS.H.01512.
11. Четина ЕВ, Глемба КЕ, Маркова ГА и др. Прогнозирование развития послеоперационной боли у пациентов с поздней стадией остеоартрита коленного сустава по экспрессии генов деградации внеклеточного матрикса, воспаления и апоптоза в крови. Современная ревматология. 2022;16(3):42-9.
- [Chetina EV, Glemba KE, Markova GA, et al. Prediction of the development of postoperative pain in patients with late-stage knee osteoarthritis based on the expression of genes for degradation of the extracellular matrix, inflammation and apoptosis in the blood. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):42-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-42-49.
12. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.494.
13. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap*. 1994 Mar;23(2):129-38.
14. Bellamy N. WOMAC Osteoarthritis Index: A User's Guide. London: University of Western Ontario; 1995.
15. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006 Oct;22(10):1911-20. doi: 10.1185/030079906X132488.
16. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
17. Macario A, McCoy M. The pharmacy cost of delivering postoperative analgesia to patients undergoing joint replacement surgery. *J Pain*. 2003 Feb;4(1):22-8. doi: 10.1054/jpai.2003.2.
18. Grieshaber-Bouyer R, Kämmerer T, Rosshirt N, et al. Divergent Mononuclear Cell Participation and Cytokine Release Profiles Define Hip and Knee Osteoarthritis. *J Clin Med*. 2019 Oct 5;8(10):1631. doi: 10.3390/jcm8101631.
19. Chaudhary MA, Dalton MK, Koehlmooos TP, et al. Identifying Patterns and Predictors of Prescription Opioid Use After Total Joint Arthroplasty. *Mil Med*. 2021 May 3; 186(5-6):587-592. doi: 10.1093/milmed/usaa573.
20. Patel DV, Bawa MS, Haws BE, et al. PROMIS Physical Function for prediction of postoperative pain, narcotics consumption, and patient-reported outcomes following minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion. *J Neurosurg Spine*. 2019 Feb 1; 1-7. doi: 10.3171/2018.9.SPINE18863. Online ahead of print.
21. Bolland BJ, Culliford DJ, Maskell J, et al. The effect of hip and knee arthroplasty on oral anti-inflammatory use and the relationship to body mass index: results from the UK general practice research database. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jan;19(1):29-36. doi: 10.1016/j.joca.2010.10.012. Epub 2010 Oct 27.
22. Brindisino F, Silvestri E, Gallo C, et al. Depression and Anxiety Are Associated With Worse Subjective and Functional Baseline Scores in Patients With Frozen Shoulder Contracture Syndrome: A Systematic Review. *Arthrosc Sports Med Rehabil*. 2022 May 21; 4(3):e1219-e1234. doi: 10.1016/j.asmr.2022.04.001. eCollection 2022 Jun.
23. Debbi EM, Krell EC, Sapountzis N, et al. Predicting Post-Discharge Opioid Consumption After Total Hip and Knee Arthroplasty in the Opioid-Naïve Patient. *J Arthroplasty*. 2022 Aug;37(8S):S830-S835.e3. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.011. Epub 2022 Feb 11.
24. Izumi M, Petersen KK, Laursen MB, et al. Facilitated temporal summation of pain correlates with clinical pain intensity after hip arthroplasty. *Pain*. 2017 Feb;158(2):323-32. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000764.
25. Bjurström MF, Bodelsson M, Irwin MR, et al. Decreased pain sensitivity and alterations of cerebrospinal fluid and plasma inflammatory mediators after total hip arthroplasty in patients with disabling osteoarthritis. *Pain Pract*. 2022 Jan;22(1):66-82. doi: 10.1111/papr.13051. Epub 2021 Jul 24.
26. Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Oct; 20(10):1075-85. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.009. Epub 2012 Jul 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.11.2022/22.01.2023/24.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект №1021062512064-0).

Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work received financial supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project №1021062512064-0).

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

Глемба К.Е. <https://orcid.org/0000-0003-3971-2593>

Маркова Г.А. <https://orcid.org/0000-0001-5946-5695>

Призов А.П. <https://orcid.org/0000-0003-3092-9753>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Полиморфные варианты гена *ADAMTS5* – новые маркеры гипермобильности суставов

Ахиярова К.Э.¹, Хусаинова Р.И.^{1,2}, Ялаев Б.И.², Тюрин А.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;

²ФГБНУ «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук», Уфа

¹Россия, 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;

²Россия, 450054, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, 71

Гипермобильность суставов (ГМС) – часто встречающийся фенотип, который может быть как самостоятельным клиническим синдромом, так и проявлением заболеваний соединительной ткани. Патогенез ГМС изучен недостаточно. ГМС может являться предрасполагающим фактором развития патологии опорно-двигательного аппарата, поэтому необходимо выявление ее молекулярных маркеров для профилактики формирования ассоциированных нарушений.

Цель исследования – поиск ассоциаций пяти полиморфных вариантов гена *ADAMTS5* с ГМС и дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

Материал и методы. Выполнено одномоментное скрининговое исследование лиц молодого возраста ($n=181$, средний возраст – $21,86 \pm 0,22$ года). Проведен поиск ассоциаций полиморфных вариантов локусов rs226794, rs9978597, rs2830585, rs229077, rs229069 гена *ADAMTS5* с ГМС, недифференцированной ДСТ и их сочетаниями. ГМС определяли по шкале Beighton, ДСТ – количественным методом. Исследование полиморфных вариантов осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для сравнения качественных признаков использовали точный критерий Фишера с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2×2 . Силу ассоциаций оценивали посредством отношения шансов (ОШ), различия считали значимыми при $p < 0,05$, поправку на множественность сравнений проводили методом Бенджамини–Хохберга (метод контроля ожидаемой доли ложных отклонений гипотез – false discovery rate, FDR).

Результаты и обсуждение. ГМС была выявлена у 128 (70,7%), признаки ДСТ – у 129 (71,3%) пациентов, в том числе у 115 (63,5%) – в сочетании с ГМС. Обнаружены ассоциации аллеля Т и генотипа ТТ локуса rs9978597 с наличием ГМС (ОШ 5,00 и 7,81 соответственно), ДСТ (ОШ 3,13 и 3,96) и их сочетания (ОШ 6,33 и 10,23). Также была найдена ассоциация генотипа GG локуса rs226794 с изолированной ГМС (ОШ 3,87).

Заключение. Генотип GG локуса rs226794 гена *ADAMTS5* является маркером изолированной ГМС, аллель Т локуса rs9978597 – маркером как изолированных ГМС и ДСТ, так и их сочетания.

Ключевые слова: гипермобильность суставов; дисплазия соединительной ткани; *ADAMTS5*; соединительная ткань.

Контакты: Карина Эриковна Ахиярова; liciadetu@gmail.com

Для ссылки: Ахиярова КЭ, Хусаинова РИ, Ялаев БИ, Тюрин АВ. Полиморфные варианты гена *ADAMTS5* – новые маркеры гипермобильности суставов. Современная ревматология. 2023;17(1):45–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-45-50

Polymorphic Variants of the *ADAMTS5* Gene as New Markers of Joint Hypermobility

Akhiiarova K.E.¹, Khusainova R.I.^{1,2}, Yalaev B.I.², Tyurin A.V.¹

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa

¹3, Lenina Street, Ufa 450008, Republic of Bashkortostan, Russia; ²71, Octyabrya Prospect, Ufa 450054, Republic of Bashkortostan, Russia

Joint hypermobility (JH) is a common phenotype that can be both an independent clinical syndrome and a manifestation of connective tissue diseases. The pathogenesis of JH is not well understood. JH may be a predisposing factor in the development of musculoskeletal system pathology, so it is necessary to identify its molecular markers to prevent the formation of associated disorders.

Objective: to search for associations of five polymorphic variants of the *ADAMTS5* gene with JH and connective tissue dysplasia (CTD).

Material and methods. A one-stage screening study of young people ($n=181$, mean age 21.86 ± 0.22 years) was performed. We searched for associations of polymorphic variants of the rs226794, rs9978597, rs2830585, rs229077, rs229069 loci of the *ADAMTS5* gene with JH, undifferentiated CTD, and their combinations. JH was determined by the Beighton scale, CTD – by a quantitative method. The study of polymorphic variants was carried out using real-time polymerase chain reaction. To compare qualitative features, Fisher's exact test with Yates's correction for 2×2 contingency tables was used. The strength of associations was assessed using the odds ratio (OR), differences were considered significant at $p < 0.05$, the correction for multiple comparisons was performed using the Benjamini–Hochberg method (false discovery rate, FDR).

Results and discussion. JH was detected in 128 (70.7%), signs of CTD – in 129 (71.3%) patients, including 115 (63.5%) patients in combination with JH. We found associations of the T allele and the TT genotype of the rs9978597 locus with the presence of JH (OR 5.00 and 7.81, respectively), CTD (OR 3.13 and 3.96), or their combinations (OR 6.33 and 10.23). An association of the GG genotype of the rs226794 locus with isolated JH was also found (OR 3.87).

Conclusion. The GG genotype of the rs226794 locus of the ADAMTS5 gene is a marker of isolated JH, the T allele of the rs9978597 locus is a marker of both isolated JH and CTD, and their combination.

Keywords: joint hypermobility; connective tissue dysplasia; ADAMTS5; connective tissue.

Contact: Karina Erikovna Akhiyarova; liciadesu@gmail.com

For reference: Akhiyarova KE, Khusainova RI, Yalaev BI, Tyurin AV. Polymorphic Variants of the ADAMTS5 Gene as New Markers of Joint Hypermobility. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):45–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-45-50

Гипермобильность суставов (ГМС) — это способность к совершению движений в суставах с амплитудой, превосходящей физиологические нормы [1]. Распространенность ее в популяциях, по разным данным, варьируется от 0,6 до 31,0% [2]. Ведущую роль в патогенезе ГМС играет нарушение структурных и функциональных характеристик соединительной ткани. С одной стороны, ГМС может рассматриваться как фенотип недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), с другой — как гипермобильный вариант синдрома Элерса–Данло или клиническое проявление других наследственных нарушений соединительной ткани. Если симптомы ГМС не соответствуют критериям моногенных форм, то говорят о расстройстве гипермобильного спектра. Молекулярно-генетические механизмы формирования как моногенных, так и многофакторных вариантов ГМС окончательно не установлены. По данным литературы, причинами ГМС могут быть дефекты в генах, кодирующих коллаген I, III и V типов [3] или дефицит тенасцина (TNXB) [4]. Представляют интерес гены, не только кодирующие синтез элементов внеклеточного матрикса, но и участвующие в его деградации, в частности ген фермента агреканызы 5 (*ADAMTS5*), который расщепляет агрекан — основной протеогликан суставного хряща и соединительной ткани [5]. *ADAMTS* относится к семейству металлоэндопептидаз цинка, которые участвуют в различных биологических процессах: ремоделировании внеклеточного матрикса, процессинге проколлагена, воспалении, миграции клеток [6]. *ADAMTS5*, кодирующий фермент агреканызу 5, расположен на длинном плече хромосомы 21. У людей *ADAMTS5* является основным ферментом, который приводит к деградации протеогликанов. Сверхэкспрессия *ADAMTS5* является ключевым фактором риска развития дегенеративных заболеваний суставов, в частности остеоартрита (ОА) и дегенерации межпозвоночных дисков [7, 8]. С учетом биологической функции *ADAMTS5* является высоко вероятным геном-кандидатом патологии соединительной ткани и опорно-двигательного аппарата, однако значимость его в патогенезе ГМС и ДСТ окончательно не установлена.

Цель исследования — поиск ассоциаций полиморфных вариантов rs226794, rs9978597, rs2830585, rs229077, rs229069 гена *ADAMTS5* с ГМС в изолированной форме и в сочетании с недифференцированной ДСТ.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование, в которое включен 181 обследованный, в том числе 22 (12,2%) мужчины и 159 (87,8%) женщин, средний возраст — 21,86±0,22 года. По этническому составу преобладали представители тюркской языковой ветви — татары (n=48, 27,1%) и башкиры (n=44, 24,9%). В данную группу вошли также русские (n=22, 12,4%), метисы (n=52, 29,4%; межэтнические браки среди трех самых многочисленных популяций региона) и представители малых этнических групп (n=11, 6,2%).

У всех участников исследования оценивалось наличие признаков ГМС и ДСТ. ГМС определялась по шкале Beighton (1998) двумя обученными и независимыми исследователями. Шкала Beighton представляет собой тест, включающий 5 проб, за каждую из которых может присуждаться 1 балл, тест считался положительным при сумме баллов ≥4.

Шкала Beighton

1. Пассивное сгибание пястно-фалангового сустава V пальца в обе стороны.
2. Пассивное сгибание I пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.
3. Переразгибание локтевого сустава >10°.
4. Переразгибание коленного сустава >10°.
5. Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

Фенотипические проявления ДСТ оценивались количественным методом по модифицированной таблице Т.И. Кадуриной. [9]. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (протокол №10 от 15.12.2021). Всем обследованным в доступной форме был разъяснен ход испытания, получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения являлись: травмы позвоночника и конечностей, моногенные формы ГМС (синдромы Элерса–Данло и Марфана, несовершенный остеогенез), иммуновоспалительная патология соединительной ткани, инфекционные заболевания, отказ от участия в исследовании.

У всех включенных в исследование в стерильных условиях брали биоматериал — 10 мл венозной крови из локтевой вены. Выделение ДНК осуществлялось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции по С.С. Mathew (1984). Анализировали полиморфные варианты *ADAMTS5* с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением конкурентной аллель-специфичной технологии Kasp[™] на аппаратной платформе QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США) с функцией регистрации продуктов реакции в режиме реального времени. Основные характеристики исследованных локусов представлены в табл. 1.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов Microsoft Excel 2021 (Microsoft, США), Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки сравнивались посредством точного критерия Фишера с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2x2. Силу ассоциаций оценивали с помощью отношения шансов (ОШ), различия считали значимыми при p<0,05, поправку на множественность сравнений осуществляли методом Бенджамини–Хохберга (метод контроля ожидаемой доли ложных отклонений гипотез — false discovery rate, FDR).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристики исследуемых локусов гена *ADAMTS5*
Table 1. Characteristics of the studied loci of the *ADAMTS5* gene

№ Локус	Обозначение	H_{pred}	H_{obs}	HW_{pval}	MAF	Функциональная значимость
1. rs226794	g. 28302355 A>G (Leu692Pro)	0,340	0,301	0,268	0,217	Миссенс-мутация
2. rs9978597	g. 28305212 G>T (Arg614His)	0,256	0,199	0,028	0,151	Миссенс-мутация
3. rs2830585	g. 28290683 C>T	0,219	0,206	0,683	0,125	Сайт связывания микроРНК
4. rs229077	g. 28294143 T>C	0,489	0,518	0,037	0,415	Сайт связывания микроРНК
5. rs229069	g. 28295339 G>C	0,403	0,471	0,079	0,279	Сайт связывания микроРНК

Примечание. H_{pred} — ожидаемая гетерозиготность; H_{obs} — наблюдаемая гетерозиготность; HW_{pval} — показатель p для оценки соответствия равновесию Харди–Вайнберга (поддерживалось при $p > 0,05$); MAF — частота минорного аллеля.

Результаты. ГМС была выявлена у 128 (70,7%), ДСТ у 129 (71,3%) пациентов, в том числе у 115 (63,5%) в сочетании с ГМС.

При анализе частот аллелей исследованных полиморфных вариантов равновесие Харди–Вайнберга поддерживалось для локусов rs226794, rs2830585, rs229069. Наблюдался дефицит гетерозигот по локусу rs9978597 и гомозигот по локусу rs229077 в общей выборке, при рассмотрении отдельно контрольной группы здоровых индивидов по данным локусам распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга, что может свидетельствовать о вероятной ассоциации данных локусов с патологическим состоянием (табл. 2).

При проведении сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов в исследуемых группах выявлена ассоциация генотипа GG локуса rs226794 и наличия ГМС в изолированной форме ($p=0,003$; $p^*=0,046$; ОШ 3,87; 95% ДИ 1,64–9,07). Ассоциация аллеля G у пациентов с изолированной ГМС ($p=0,029$; $p^*=0,46$) и генотипа GG в группе сочетанной патологии ($p=0,039$; $p^*=0,546$) не сохранила уровень значимости после проверки на множественность сравнений. Распределение частот аллелей у больных с ДСТ и без нее было сопоставимым. Таким образом, генотип GG локуса rs226794 является маркером изолированной ГМС, при включении в группу признака «ДСТ» ассоциация слабеет.

Наибольшее число ассоциаций было выявлено для локуса rs9978597. В группе ГМС отмечалась более высокая частота аллеля T (90%) и генотипа TT (83,5%) по сравнению с контролем ($p=4,0 \times 10^{-6}$; $p^*=5,9 \times 10^{-5}$; ОШ 5,0; 95% ДИ 2,49–10,03 и $p=4,0 \times 10^{-6}$; $p^*=5,6 \times 10^{-5}$; ОШ 7,81; 95% ДИ 3,16–19,28 соот-

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов исследованных локусов гена *ADAMTS5*
Table 2. Distribution of allele and genotype frequencies of the studied loci of the *ADAMTS5* gene

Группа	n	Частоты аллелей, %		Частоты генотипов, %		
ADAMTS5 rs226794						
		G	A	GG	GA	AA
ГМС+	111	81,5 p=0,029 p*=0,46	18,5	70,3 p=0,003 p*=0,046	22,5	7,2
ГМС-	52	67,2	32,8	37,9	58,6	3,5
ДСТ+	106	79,2	20,8	66,1	26,4	7,5
ДСТ-	34	76,5	23,5	55,9	41,2	2,9
ГМС- ДСТ-	23	69,6	30,4	43,5	52,2	4,3
ГМС+ ДСТ+	100	80,5	19,5	69,0 p=0,039 p*=0,546	23,0	8,0
ГМС+ ДСТ-	11	90,9	09,1	81,8	18,2	0
ADAMTS5 rs9978597						
		G	T	GG	GT	TT
ГМС+	115	10,0	90,0 p=4,0×10 ⁻⁶ p*=5,9×10 ⁻⁵	3,5	13,0	83,5 p=4,0×10 ⁻⁶ p*=5,6×10 ⁻⁵
ГМС-	28	52,6	47,4	10,7	50,0	39,3
ДСТ +	109	11,0	89,0 p=0,0013 p*=0,02	3,6	14,7	81,7 p=0,0017 p*=0,02
ДСТ-	34	27,9	72,1	8,8	38,3	52,9
ГМС- ДСТ-	23	41,3	58,7	13,0	56,5	30,5
ГМС+ ДСТ+	104	11,1	88,9 p=6,8×10 ⁻⁸ p*=9,52×10 ⁻⁷	3,8	14,4	81,7 p=2,0×10 ⁻⁶ p*=2,8×10 ⁻⁵
ГМС+ ДСТ-	11	0	100	0	0	100

ветственно). Аллель T (89%) и генотип TT (81,7%) также чаще встречались в группе пациентов с изолированной ДСТ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Группа	n	Частоты аллелей, %		Частоты генотипов, %		
--------	---	--------------------	--	----------------------	--	--

ADAMTS5 rs2830585

		C	T	CC	CT	TT
ГМС+	111	86,0	14,0	75,7	20,7	3,6
ГМС-	29	89,7	10,3	79,3	20,7	0
ДСТ+	106	87,3	12,7	77,4	19,8	2,8
ДСТ-	34	85,3	14,7	73,6	23,5	2,9
ГМС- ДСТ-	23	89,1	10,9	78,3	21,7	0
ГМС+ ДСТ+	100	87,0	13,0	77,0	20,0	3,0
ГМС+ ДСТ-	11	77,3	22,7	63,6	27,3	9,1

ADAMTS5 rs229077

		C	T	CC	CT	TT
ГМС+	117	59,9	40,1	34,5	50,9 p=0,014 p*=0,21	14,7
ГМС-	28	53,6	46,4	14,3	78,6	7,1
ДСТ+	110	57,7	42,3	32,7	50,0 p=0,038 p*=0,57	19
ДСТ-	34	61,8	38,2	23,5	76,5	0
ГМС- ДСТ-	23	58,7	41,3	17,4	82,6	0
ГМС+ ДСТ+	105	59,0	41,0	34,3	49,5	16,2
ГМС+ ДСТ-	11	68,2	31,8	36,4	63,6	0

ADAMTS5 rs229069

		C	G	CC	CG	GG
ГМС+	115	70,4	29,6	44,3	52,2	3,5
ГМС-	28	78,6	21,4	64,3	28,6	7,1
ДСТ+	108	72,0	28,0	47,7	48,6	3,7
ДСТ-	49	72,1	27,9	50,0	44,1	5,9
ГМС- ДСТ-	23	76,1	23,9	60,9	30,4	8,7
ГМС+ ДСТ+	104	71,2	28,8	46,2	50,0	3,8
ГМС+ ДСТ-	11	63,6	36,4	27,3	72,7	0

Примечание. ГМС (+/-) — наличие/отсутствие гипермобильности суставов; ДСТ (+/-) — наличие/отсутствие дисплазии соединительной ткани; p* — значение после поправки Бенджамина–Хохберга.

(p=0,0013; p*=0,02; ОШ 3,13; 95% ДИ 1,59–6,18 и p=0,0017; p*=0,02; ОШ 3,96; 95% ДИ 1,73–9,07 соответственно). Генотип ТТ значимо ассоциировался с повышенным риском наличия ГМС в сочетании с ДСТ (p=2,0×10⁻⁶; p*=2,8×10⁻⁵; ОШ 10,23; 95% ДИ 3,70–28,30), как и аллель Т (p=6,8×10⁻⁸; p*=9,52×10⁻⁷; ОШ 6,33; 95% ДИ 3,06–13,12), что позволяет считать локус rs9978597 маркером как изолированной, так и сочетанной патологии. Сравнительный анализ распределения частот ал-

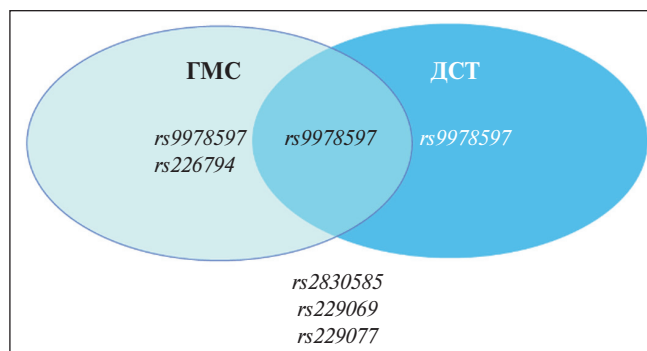
лелей и генотипов локусов rs2830585, rs229069 и rs229077 не выявил ассоциаций с исследуемыми клиническими фенотипами. Схематично выявленные ассоциации представлены на рисунке.

Обсуждение. Предыдущие исследования полиморфных вариантов гена *ADAMTS5* проводились в основном при патологии суставов, также связанной с дисфункцией соединительной ткани и хряща, — ОА. Есть по крайней мере пять работ, отталкивающихся от сведений биоинформатического прогнозирования патогенной роли данного локуса в риске развития ОА, однако поиск ассоциаций как на мышиных моделях, так и у пациентов с ОА не продемонстрировал убедительных доказательств наличия значимых ассоциаций. Миссенс-варианты rs226794 и rs9978597 гена *ADAMTS5* прогнозируются как неблагоприятные для функции белка *ADAMTS5* с использованием базы данных SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant) [10]. Испанские авторы изучали влияние локуса rs226794 на развитие ОА различных локализаций и получили противоречивые результаты. Была выявлена тенденция к снижению риска формирования тяжелого ОА коленных суставов у носителей аллеля Т в выборке из 554 пациентов испанской национальности (p=0,06; ОШ 0,68), однако при увеличении объема выборки не получено статистически значимых различий. Это может быть связано с тем, что в расширенную выборку также вошли больные из Греции и Великобритании, что увеличило ее гетерогенность [11]. В 2013 г. при обследовании 420 пациентов из Китая с ОА различной локализации не обнаружено статистически значимых ассоциаций для локуса rs226794 [12], как и в исследовании с участием 300 больных с ОА коленного сустава в китайской популяции [13]. Метаанализ, в который вошли 2866 азиатов, подтвердил отсутствие ассоциации локуса rs226794 и ОА коленного сустава [14]. В другой публикации авторы также не выявили ассоциаций аллелей и генотипов локуса rs226794 и патологии ахиллова сухожилия у 424 европеоидов из Южной Африки и Австралии [15]. При изучении дегенерации межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника у 368 пациентов из Шри-Ланки было обнаружено, что минорный аллель А локуса rs226794 ассоциирован с увеличением тяжести заболевания [16], что противоречит полученным нами данным. Проведенный в 2018 г. метаанализ 8 исследований 10 когорт не выявил ассоциаций локуса rs226794 гена *ADAMTS5* с риском развития дегенера-

тивных заболеваний опорно-двигательного аппарата [17]. Нами обнаружена связь генотипа GG локуса rs226794 с наличием изолированной ГМС, что говорит о потенциальной вовлеченности этого полиморфизма в патологические процессы соединительной ткани.

При изучении распределения аллелей и генотипов локуса rs2830585 в нашем исследовании не наблюдалось ассоциаций ни с ГМС, ни с ДСТ, ни с их сочетанием. В уже упомянутой работе J. Gu и соавт. [12] было показано, что носители аллеля Т и генотипа ТТ локуса rs2830585 имели более низкий риск наличия как ОА в целом, так и ОА фасеточных суставов шейного отдела позвоночника, что в общем виде согласуется с полученными нами результатами. Однако китайскими авторами была обнаружена ассоциация генотипа ТТ локуса rs2830585 с двукратным увеличением риска ОА, аллель Т увеличивал риск ОА на 39% [13], что противоречит нашим данным. При обследовании европейцев с ОА не установлено ассоциаций для локуса rs2830585 в небольшой (n=80) когорте пациентов [18]. В метаанализе азиатской популяции отмечалась выраженная гетерогенность результатов для локуса rs2830585. Как показал анализ подгрупп по этнической принадлежности, локус rs2830585 не был связан с риском развития дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата в общей популяции, но в значительной степени ассоциировался с этими болезнями у жителей Азии (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,18–1,68; p=0,0001) [17].

Данные о вкладе локусов rs229077, rs229069 и rs9978597 в развитие патологии опорно-двигательного аппарата ограничены. Изменение последовательности сайта связывания микроРНК в мРНК целевого гена влияет на уровень экспрессии гена двумя путями: снижает ингибирование трансляции белка из-за нарушения сродства к микроРНК и одновременно повышает сродство к другим микроРНК при условии, что сайт связывания стал к ним комплементарен [19]. В исследовании, включавшем 310 пациентов с ОА коленного сустава, была выявлена ассоциация аллеля G локуса rs229077 с риском развития этого заболевания [20]. По данным биоинформатического прогнозирования, аллель G повышает сродство к микроРНК miR-3912-3p, роль которой в биологии соединительной ткани остается неизвестной. В то же время при диком варианте аллеля А к данному сайту связывания более высокое сродство имеют miR-105-5p, miR-4719, miR-5700, miR-586 и miR-7853-5p, что говорит о явно более выраженном ингибировании активности гена



Анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена ADAMTS5 с ГМС и ДСТ в изолированном и сочетанном вариантах. Локусы, ассоциированные с изолированными фенотипами, находятся внутри фигур, с комбинированными — на пересечении, при отсутствии ассоциаций — за контурами фигур

Analysis of associations of polymorphic variants of the ADAMTS5 gene with JH and CTD in isolated and combined variants. Loci associated with isolated phenotypes are located inside the figures, with combined ones — at the intersection, in the absence of associations — behind the contours of the figures

при данном варианте за счет привлечения большего количества микроРНК. Неизвестно, каким образом полиморфизм влияет на активность связывания микроРНК, поскольку родственные микроРНК предсказаны только для аллелей G и C. Также не идентифицированы потенциальные микроРНК, обладающие сродством к полиморфному варианту rs9978597 [21]. Ранее нами был проведен поиск ассоциаций аллеля C локуса rs229069 с развитием ОА у 356 женщин из Республики Башкортостан и была выявлена ассоциация с ОА в общей выборке [22]. Исходя из этих данных, описанные полиморфные варианты гена ADAMTS5 являются маркерами патологии опорно-двигательного аппарата, однако необходимо дальнейшее их исследование с формированием более гомогенных групп сравнения по типу и фенотипу заболевания, а также этническим параметрам когорт. Полученные нами ассоциации могут быть обусловлены близостью генофонда татар и башкир (основная часть исследованной когорты) и населения Азии.

Заключение. Как показали результаты проведенного исследования, локус rs226794 гена ADAMTS5 является маркером изолированной ГМС, локус rs9978597 — маркером как изолированных ГМС и ДСТ, так и их сочетания у пациентов смешанной этнической принадлежности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Simmonds JV, Keer RJ. Hypermobility and the hypermobility syndrome. *Man Ther.* 2007 Nov;12(4):298-309. doi: 10.1016/j.math.2007.05.001. Epub 2007 Jul 20.
2. Demes JS, McNair B, Taylor MRG. Use of complementary therapies for chronic pain management in patients with reported Ehlers-Danlos syndrome or hypermobility spectrum disorders. *Am J Med Genet A.* 2020 Nov; 182(11):2611-23. doi: 10.1002/ajmg.a.61837. Epub 2020 Sep 10.
3. Syx D, Symoens S, Steyaert W, et al. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type, Is Linked to Chromosome 8p22-8p21.1 in an Extended Belgian Family. *Dis Markers.* 2015;2015:828970. doi: 10.1155/2015/828970. Epub 2015 Oct 4.
4. Rymen D, Ritelli M, Zoppi N, et al. Clinical and Molecular Characterization of Classical-Like Ehlers-Danlos Syndrome Due to a Novel TNXB Variant. *Genes (Basel).* 2019 Oct 25;10(11):843. doi: 10.3390/genes10110843.
5. Itoh Y. Metalloproteinases: potential therapeutic targets for rheumatoid arthritis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15(3): 216-22. doi: 10.2174/1871530315666150316122335.
6. Jiang L, Lin J, Zhao S, et al. ADAMTS5 in Osteoarthritis: Biological Functions, Regulatory Network, and Potential Targeting Therapies. *Front Mol Biosci.* 2021 Aug 9;8:703110. doi: 10.3389/fmolb.2021.703110. eCollection 2021.
7. Malfait AM, Liu RQ, Ijiri K, et al. Inhibition of ADAM-TS4 and ADAM-TS5 prevents aggrecan degradation in osteoarthritic cartilage. *J Biol Chem.* 2002 Jun 21;277(25):22201-8. doi: 10.1074/jbc.M200431200. Epub 2002 Apr 15.
8. Santamaria S. ADAMTS-5: A difficult teenager turning 20. *Int J Exp Pathol.* 2020 Feb; 101(1-2):4-20. doi: 10.1111/iep.12344. Epub 2020 Mar 27.
9. Кадурина ТИ, Гнусаев СФ. Наследственные и многофакторные нарушения

- соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект Российских рекомендаций. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015;10(1):1-35. [Kadurina TI, Gnusaev SF. Hereditary and multifactorial disorders of connective tissue in children diagnostic algorithms. Management tactics. Draft of Russian recommendations. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2015; 10(1):1-35. (In Russ.)]. 10. <https://sift.bii.a-star.edu.sg/>
11. Rodriguez-Lopez J, Mustafa Z, Pombo-Suarez M, et al. Genetic variation including nonsynonymous polymorphisms of a major aggrecanase, ADAMTS-5, in susceptibility to osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb; 58(2):435-41. doi: 10.1002/art.23201.
12. Gu J, Rong J, Guan F, et al. Association of ADAMTS5 gene polymorphisms with osteoarthritis in Chinese Han population: a community-based case-control study. *Rheumatol Int*. 2013 Nov;33(11):2893-7. doi: 10.1007/s00296-012-2506-1. Epub 2012 Sep 9.
13. Zhou X, Jiang L, Zhang Y, et al. Genetic variation of aggrecanase-2 (ADAMTS5) in susceptibility to osteoarthritis. *Braz J Med Biol Res*. 2019 Jan 10;52(2):e8109. doi: 10.1590/1414-431X20188109.
14. Kao CC, Hsu HE, Chen YC, et al. The Decisive Case-Control Study Elaborates the Null Association between ADAMTS5 rs226794 and Osteoarthritis in Asians: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *Genes (Basel)*. 2021 Nov 28;12(12):1916. doi: 10.3390/genes12121916.
15. El Khoury L, Posthumus M, Collins M, et al. Polymorphic variation within the ADAMTS2, ADAMTS14, ADAMTS5, ADAM12 and TIMP2 genes and the risk of Achilles tendon pathology: a genetic association study. *J Sci Med Sport*. 2013 Nov;16(6):493-8. doi: 10.1016/j.jsams.2013.02.006. Epub 2013 Mar 11.
16. Perera RS, Dissanayake PH, Senarath U, et al. Single Nucleotide Variants of Candidate Genes in Aggrecan Metabolic Pathway Are Associated with Lumbar Disc Degeneration and Modic Changes. *PLoS One*. 2017 Jan 12; 12(1):e0169835. doi: 10.1371/journal.pone.0169835. eCollection 2017.
17. Huo JZ, Ji XH, Su ZY, et al. Association of ADAMTS4 and ADAMTS5 polymorphisms with musculoskeletal degenerative diseases: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2018 Nov 30;38(6):BSR20181619. doi: 10.1042/BSR20181619. Print 2018 Dec 21.
18. Canbek U, Imerci A, Kara M, et al. Polymorphisms in ADAMTS4 and ADAMTS5 are not linked to susceptibility to knee osteoarthritis in the Turkish population. *Genet Mol Res*. 2016 Aug 19;15(3). doi: 10.4238/gmr.15038264.
19. Creamer KM, Partridge JF. RITS-connecting transcription, RNA interference, and heterochromatin assembly in fission yeast. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2011 Sep-Oct;2(5): 632-46. doi: 10.1002/wrna.80. Epub 2011 Mar 23.
20. Weng K, Luo M, Dong D. Elucidation of the Mechanism by Which a ADAMTS5 Gene MicroRNA-Binding Site Single Nucleotide Polymorphism Affects the Risk of Osteoarthritis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2020 Aug; 24(8):467-77. doi: 10.1089/gtmb.2020.0067. Epub 2020 Jul 17.
21. https://mirtarbase.cuhk.edu.cn/~miRTarBase/miRTarBase_2022
22. Tyurin A, Shapovalova D, Gantseva H, et al. Association between miRNA Target Sites and Incidence of Primary Osteoarthritis in Women from Volga-Ural Region of Russia: A Case-Control Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jul 6;11(7):1222. doi: 10.3390/diagnostics11071222.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.11.2022/27.12.2022/10.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнялась в рамках программы деятельности Евразийского научно-образовательного центра мирового уровня за счет средств субсидии в области науки из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых-аспирантов и кандидатов наук (шифр конкурса – НОЦ-ГМУ-2021).

Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work was carried out within the framework of the program of activities of the world-class Eurasian Scientific and Educational Center and was financed from the budget of the Republic of Bashkortostan by subsidy in the field of science for state support of young postgraduate students (competition code – REC-GMU-2021).

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ахиярова К.Э. <https://orcid.org/0000-0001-5965-2108>

Хусаинова Р.И. <https://orcid.org/0000-0002-8643-850X>

Ялаев Б.И. <https://orcid.org/0000-0003-4337-1736>

Тюрин А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0841-3024>

Ревматические аспекты артралгий, ассоциированных с терапией ингибиторами ароматазы (анализ серии клинических случаев)

Колтакова А.Д.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Алексеева О.Г.¹

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования — описать ревматические аспекты артралгий, ассоциированных с терапией ингибиторами ароматазы, в серии клинических случаев.

Материал и методы. В статье представлена серия клинических случаев — 16 пациенток (средний возраст 61 ± 14 лет) с гистологически верифицированным раком молочной железы (РМЖ) и дебютом скелетно-мышечной патологии в период гормонотерапии ингибиторами ароматазы (летрозол, анастрозол, эксеместан).

Приведены данные лабораторно-инструментального обследования, включая УЗИ, рентгенографию суставов, общий и иммунологический анализы крови с определением ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), СРБ и антинуклеарного фактора (АНФ). Выявляемая скелетно-мышечная патология сопоставлялась с действующими валидными классификационными и/или диагностическими критериями ревматических заболеваний.

Результаты и обсуждение. В 10 (63%) случаях скелетно-мышечная патология дебютировала в первые 3 мес терапии ингибиторами ароматазы и у всех пациенток была представлена воспалительными проявлениями, включая клинически значимый синовит ($n=13$), теносиновит ($n=12$), энтезит ($n=5$), утреннюю скованность в суставах >30 мин ($n=6$) и боль воспалительного ритма в нижней части спины ($n=1$). У 15 (94%) пациенток при УЗИ установлены признаки синовита (с усилением васкуляризации в 5 случаях), у 15 (94%) — теносиновита, у 1 (6%) — эрозий. При рентгенографии у 12 пациенток наблюдались явления остеоартрита, и у 2 — хронического эрозивного артрита. Повышение СОЭ >30 мм/ч и уровня СРБ >5 мг/л имелось у 6 (38%) и 7 (44%) пациенток соответственно, АНФ (Her2) в титре 1/160 обнаружен у 8 (53%) из 15 обследованных. РФ и АЦЦП не были выявлены ни в одном случае. При ревматологическом обследовании были диагностированы: ревматическая полимиалгия ($n=1$), недифференцированный артрит ($n=6$), псориатический артрит ($n=1$), ревматоидный артрит ($n=1$), рецидивирующий пролиферативный синовит коленных суставов с выраженным экссудативным компонентом ($n=3$), воспалительное поражение периартикулярных тканей ($n=4$).

Заключение. На основании полученных данных можно предположить, что артралгии, индуцированные гормонотерапией РМЖ, могут быть проявлением воспалительных заболеваний скелетно-мышечной системы. Учитывая гетерогенность проявлений скелетно-мышечной патологии у таких пациенток, для установления диагноза и проведения адекватной терапии необходимо полноценное ревматологическое обследование.

Ключевые слова: онкоревматология; рак молочной железы; ингибиторы ароматазы; артралгии; ревматические осложнения; скелетно-мышечная патология.

Контакты: Анастасия Дмитриевна Колтакова; koltakova.a.d@gmail.com

Для ссылки: Колтакова АД, Ли́ла АМ, Алексеева ОГ. Ревматические аспекты артралгий, ассоциированных с терапией ингибиторами ароматазы (анализ серии клинических случаев). Современная ревматология. 2023;17(1):51–57. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-51-57

Rheumatic aspects of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy (analysis of a clinical case series)

Koltakova A.D.¹, Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva O.G.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to describe the rheumatic aspects of arthralgia associated with aromatase inhibitor therapy in a clinical case series.

Material and methods. The article presents a series of clinical cases — 16 patients (mean age 61 ± 14 years) with histologically verified breast cancer (BC) and the onset of musculoskeletal pathology during hormone therapy with aromatase inhibitors (letrozole, anastrozole, exemestane). The laboratory and instrumental examination data, including ultrasound, joint X-rays, general and immunological blood tests with the determination of rheumatoid factor (RF), antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP), CRP and antinuclear factor (ANF) are presented. The detected musculoskeletal pathology was compared with valid classification and/or diagnostic criteria for rheumatic diseases.

Results and discussion. In 10 (63%) cases, musculoskeletal pathology debuted in the first 3 months of therapy with aromatase inhibitors and in all patients it was represented by inflammatory manifestations, including clinically significant synovitis ($n=13$), tenosynovitis ($n=12$), enthesitis ($n=5$), morning stiffness in the joints >30 min ($n=6$) and inflammatory rhythm lower back pain ($n=1$). In 15 (94%) patients, ultrasound showed signs of synovitis (with increased vascularization in 5 cases), tenosynovitis in 15 (94%), and erosions in 1 (6%). X-rays showed osteoarthritis in 12 patients, and chronic erosive arthritis in 2. Increased ESR >30 mm/h and CRP level >5 mg/l were present in 6 (38%) and 7 (44%) patients, respectively; ANF (Hep2) titer 1/160 was found in 8 (53%) out of 15 examined patients. RF and ACCP were not detected in any case. During rheumatological examination, the following were diagnosed: polymyalgia rheumatica ($n=1$), undifferentiated arthritis ($n=6$), psoriatic arthritis ($n=1$), rheumatoid arthritis ($n=1$), recurrent proliferative synovitis of the knee joints with a pronounced exudative component ($n=3$), inflammatory lesions of periarticular tissues ($n=4$).

Conclusion. Based on the obtained data, it can be assumed that arthralgias induced by breast cancer hormone therapy may be a manifestation of inflammatory diseases of the musculoskeletal system. Given the heterogeneity of manifestations of musculoskeletal pathology in such patients, a complete rheumatological examination is necessary to establish the diagnosis and conduct adequate therapy.

Keywords: rheumatology-oncology; mammary cancer; aromatase inhibitors; arthralgia; rheumatic complications; musculoskeletal pathology.

Contact: Anastasia Dmitrievna Koltakova; koltakova.a.d@gmail.com

For reference: Koltakova AD, Lila AM, Alekseeva OG. Rheumatic aspects of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy (analysis of a clinical case series). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):51–57. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-51-57

Рак молочной железы (РМЖ) — самый распространенный вид рака в мире. По данным ВОЗ, только за 2020 г. было зарегистрировано 2,3 млн новых случаев этого заболевания [1]. Примерно две трети случаев РМЖ составляют гормоночувствительные опухоли [2], что подразумевает наличие на их клетках рецепторов, аффинных к женским половым гормонам, чаще всего к эстрогенам, активация которых играет непосредственную роль в росте и развитии новообразования. Понимание механизмов развития и биологических особенностей этого типа РМЖ привело к появлению гормонотерапии, в большинстве случаев основанной на эстрогенной депривации, что может достигаться оперативным (овариэктомиа) и лекарственным методами или их комбинацией.

На современном этапе ключевую роль в терапии эстрогензависимых форм РМЖ играет лекарственная гормонотерапия. Принципы ее проведения подразумевают назначение препаратов различного механизма действия на длительный срок, в большинстве случаев на 5 лет и более [3]. Гормонотерапия увеличивает безрецидивную выживаемость пациенток, однако ассоциируется с рядом осложнений, большая часть которых представлена менопаузальными, сердечно-сосудистыми, метаболическими и скелетно-мышечными (артралгии, миалгии, остеопороз) проявлениями [4].

Особое внимание привлекает к себе развитие у этих пациенток артралгий, которые чаще всего ассоциируются с проведением терапии ингибиторами ароматазы [5]. При их применении боль в суставах возникает в 20–73% случаев, что значительно снижает качество жизни пациенток и является основной причиной преждевременного отказа от лечения [6–9].

Несмотря на очевидную актуальность проблемы, на данный момент отсутствует дефиниция «артралгий, индуцированных гормонотерапией РМЖ». Не существует исследований, методология которых позволяет с высокой степенью доказательности продемонстрировать природу скелетно-мышечной боли в изучаемой популяции, а литературные источники содержат противоречивую информацию. В то же время имеются основания предполагать, что боль и скованность в суставах у этих пациенток могут быть связаны с развитием воспалительной патологии, в частности теносинувита [10–14].

Также у больных, получающих ингибиторы ароматазы, был продемонстрирован повышенный риск развития артрита, в том числе ревматоидного (РА), по сравнению с женщинами, которым проводится лечение тамоксифеном [15–17]. Кроме того, описаны случаи возникновения спондилоартрита и синдрома Шегрена [18, 19].

Учитывая ограниченные данные литературы, целью настоящего исследования явилось описание ревматических аспектов артралгий, ассоциированных с терапией ингибиторами ароматазы, в серии клинических случаев.

Материал и методы. Обследовано 20 пациенток, получавших гормонотерапию ингибиторами ароматазы по поводу РМЖ и обратившихся за консультативной помощью в клинику-диагностическое отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им В.А. Насоновой) в связи со скелетно-мышечной болью за период 2020–2021 гг. Все пациентки были старше 18 лет и имели гистологически верифицированный диагноз злокачественного новообразования молочной железы с экспрессией клетками опухоли рецепторов к эстрогену. Всем им проводилась противоопухолевая гормонотерапия ингибиторами ароматазы ($n=20$), которые в 3 случаях назначались в комбинации с аналогами гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ). Одна пациентка также получала таргетную терапию трастузумабом.

Все больные подписали информированное согласие на участие в наблюдательном исследовании и обработку персональных данных. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им В.А. Насоновой.

У всех пациенток на момент включения в исследование отсутствовали данные о наличии распространенного (метастатического) опухолевого процесса, в том числе было исключено неопластическое поражение скелета. У 1 больной наличие скелетно-мышечной боли было связано с ортопедической патологией плечелопаточной области вследствие мастэктомии и миофасциального болевого синдрома. У 3 пациенток отмечалось обострение предшествовавшего онкологической патологии заболевания: у 2 — РА и у 1 — фибромиалгии. Остальные 16 пациенток были включены в дальнейший анализ (табл. 1). У 5 из них в анамнезе был диагноз остеоартрита (ОА), который только в 1 случае имел

клинические проявления на момент начала гормонотерапии. Во всех случаях определяли степень достоверности взаимосвязи развития скелетно-мышечных проявлений с проводимой лекарственной противоопухолевой терапией согласно алгоритму Наранжо [20]. Медиана длительности наблюдения составила 18 [10; 25] мес.

Для установления диагноза в зависимости от клинко-лабораторных показаний проводились следующие обследования: общий анализ крови с определением СОЭ, биохимический анализ крови, иммунологический анализ сыворотки крови с определением антинуклеарного фактора (АНФ) на клеточной линии Her2 методом непрямой иммунофлуоресценции, ревматоидного фактора (РФ) методом нефелометрии, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) с помощью иммуноферментного анализа, обширного спектра антинуклеарных антител, СРБ с помощью высокочувствительного метода, выполнялись иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, УЗИ и рентгенологическое исследование пораженных суставов и околоушных слюнных желез. Также проводились патоморфологическое исследование, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ), магнитно-резонансная томография, остеосцинтиграфия, биохимический анализ синовиальной жидкости и поляризационная микроскопия.

Выявляемая скелетно-мышечная патология соотносилась с действующими валидными классификационными и/или диагностическими критериями ревматических заболеваний. Степень ее тяжести ранжировалась согласно классификатору нежелательных явлений СТАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0. Степень тяжести артралгий/артрита: 1 — незначительные или асимптоматические проявления, не ограничивающие повседневную деятельность и не требующие назначения терапии; 2 — умеренные проявления, ограничивающие повседневную активность и требующие назначения терапии; 3 — выраженные или тяжелые проявления, не несущие непосредственной угрозы для жизни, но ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию, госпитализация [21].

Статистические методы. Обработка данных включала в себя описание количественных переменных при помощи медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), минимума и максимума (min-max) выявленных значений; качественных переменных — с указанием абсолютного количества и доли объектов в выборке, имеющих изучаемый признак.

Результаты. В 10 (63%) случаях проявления скелетно-мышечной патологии дебютировали в первые 3 мес терапии ингибиторами ароматазы и были представлены клинически

Таблица 1. Характеристика больных (n=16)
Table 1. Characteristics of patients (n=16)

Показатель	Значение
Женщины, n (%)	16 (100)
Возраст, годы, М±SD (min—max)	61±14 (39—84)
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили], min—max	25,1 [23,4; 26,8], 19—36
Нормальная масса тела (18,5 ≤ ИМТ < 25 кг/м ²), n (%) [#]	7 (44)
Избыточная масса тела (25 ≤ ИМТ < 30 кг/м ²), n (%) [#]	6 (36)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%) [#]	3 (19)
Противоопухолевая терапия, n (%)	
Ингибиторы ароматазы:	
летрозол	5 (31)
анастрозол	10 (63)
эксеместан	1 (6)
Аналоги ГнРГ (гозерелин)	3 (19)
Трастузумаб	1 (6)
Предшествующее противоопухолевое лечение, n (%)	
Химиотерапия и/или таргетная терапия:	9 (56)
доксорубин + циклофосфан	9 (56)
таксаны (паклитаксел, доцетаксел)	7 (44)
анти-Her2-терапия (трастузумаб, пертузумаб)	3 (19)
Лучевая терапия	8 (50)
Хирургическое лечение	13 (81)
Данные о динамике опухолевого процесса на момент выявления скелетно-мышечной патологии ревматологом, n (%):	
полный ответ	14 (88)
стабилизация	1 (6)
нет данных*	1 (6)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; [#] — распределение степеней ИМТ до начала терапии ингибиторами ароматазы и на момент появления артралгий было одинаковым; Her2 — рецептор эпидермального фактора роста, тип 2; * — пациентка обратилась к ревматологу на 1-й неделе терапии ингибитором ароматазы, в связи с чем данные о динамике опухолевого процесса отсутствуют.

значимым синовитом (n=13), теносиновитом (n=12), энтезитом (n=5), утренней скованностью в суставах >30 мин (n=6) и у 1 пациентки болью воспалительного ритма в нижней части спины согласно критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) [22]. Наиболее часто были поражены области мелких суставов кистей (75%), плечевых (75%) и коленных (75%) суставов с двусторонним вовлечением в 50% случаев (табл. 2).

Данные лабораторно-инструментального обследования. Ультразвуковые (УЗ) признаки воспалительных изменений в пораженных суставах были выявлены у всех больных: у 15 (94%) — синовит с усилением васкуляризации в 5 (33%) случаях, у 15 (94%) — теносиновит. Кроме того, у 1 (6%) пациентки отмечались УЗ-признаки эрозий в пястно-фаланговых суставах.

При рентгенологическом исследовании у 12 (75%) пациенток определялись признаки ОА и у 2 (13%) — хронического эрозивного артрита с поражением пястно-фаланговых суставов в одном случае и проксимальных межфаланговых суставов кистей в другом.

При лабораторном обследовании повышение СОЭ ≥ 30 мм/ч и содержания СРБ > 5 мг/л имелось у 6 (38%) и 7 (44%) пациенток соответственно. Также мы обнаружили иммунологические нарушения, включающие повышение уровня АНФ (Her2) у 8 (53%) пациенток, в том числе в титрах ≥ 1:640 у 4 из них (табл. 3). Специфические антинук-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Характеристика скелетно-мышечной патологии (n=16)
Table 2. Characteristics of musculoskeletal pathology (n=16)

Показатель	Значение
Время от начала гормонотерапии до дебюта скелетно-мышечных проявлений, нед, Ме [25-й; 75-й перцентили], min–max	10 [4; 58], 1–100
Выявленные ревматические заболевания, n (%)	
Артрит,	8 (50)
в том числе:	
недифференцированный артрит	6 (38)
ПсА*	1 (6)
РА**	1 (6)
Ревматическая полимиалгия***	1 (6)
Рецидивирующий синовит коленных суставов	3 (19)
Периартрит	4 (25)
Локализация поражения, n (%):	
плечевые суставы	12 (75)
локтевые суставы	2 (13)
лучезапястные суставы	7 (44)
мелкие суставы кистей	12 (75)
тазобедренные суставы	5 (31)
коленные суставы	12 (75)
голеностопные суставы	3 (19)
мелкие суставы стоп	2 (13)
Степень тяжести скелетно-мышечной патологии согласно СТСАЕ, n (%):	
1-я	1 (6)
2-я	13 (81)
3-я	2 (13)

Примечание. ПсА — псориазический артрит; * — согласно классификационным критериям CASPAR (ClaASification criteria for Psoriatic Arthritis) [23]; ** — согласно классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [24]; *** — согласно диагностическим критериям ревматической полимиалгии Н.А. Bird и соавт. [25].

Таблица 3. Данные лабораторного обследования (n=16)
Table 3. Laboratory data (n=16)

Показатель	Значение
РФ >15 МЕ/мл, n (%)	0
АЦЦП >5 Ед/мл, n (%)	0
АНФ (Her2) ≥1/160, n (%)	8 (53)*
1/160	1 (6)
1/320	3 (20)
1/640	2 (13)
≥1/1280	2 (13)
СОЭ ≥30 мм/ч, n (%)	6 (38)
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили], min–max	21 [13; 43], 5–107
СРБ >5 мг/л, n (%)	7 (44)
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили], min–max	2,2 [0,8; 19,7], 0,4–140
Мочевая кислота >360 ммоль/л, n (%)	1 (6)

*Протестировано 15 пациенток.

леарные антитела в диагностически значимых титрах были выявлены у 2 пациенток: у одной они были представлены антителами к Ro/SSA-антигену, у второй — к La/SSB-антигену.

Выявленная ревматическая патология. После проведенного обследования были диагностированы следующие заболевания: ревматическая полимиалгия (n=1), недиффе-

ренцированный артрит (n=6), ПсА (n=1), серонегативный РА (n=1), пролиферативный синовит коленных суставов (n=3) и воспалительное поражение периартикулярных тканей (n=4; см. табл. 1).

Недифференцированный артрит. В 2 случаях эта патология сопровождалась наличием иммунологических нарушений, специфичных для синдрома Шегрена. Однако признаки поражения желез нам удалось выявить наряду с диагностически значимым повышением титра АНФ (титр 1/2560) и содержания антител к Ro/SAA-антигену только у 1 пациентки с впервые установленной болезнью Шегрена. В то же время клинические признаки поражения суставов в этом случае не соответствовали данному заболеванию и были представлены пролиферативным синовитом (с УЗ-признаками усиления васкуляризации в синовию) лучезапястных и коленных суставов, сопровождавшимся повышением уровня СРБ до 140 мг/л и СОЭ до 70 мм/ч (при отсутствии альтернативной артриту причины). Для контроля ревматического заболевания оказалось достаточно назначения пероральных глюкокортикоидов — ГК (метилпреднизолон 8–3 мг/сут) и гидроксихлорохина до 400 мг/сут. На фоне стабильной терапии произошла нормализация воспалительных показателей и купировались проявления артрита. В течение полутора лет наблюдения за пациенткой артрит не обострялся.

У второй пациентки (с повышением титра АНФ до 1/1280 и уровня антител к La/SSB-антигену) поражения желез, специфичных для синдрома Шегрена, не выявлено. Клинические проявления скелетно-мышечной патологии в данном случае включали выраженный теносиновит и синовит (с УЗ-признаками усиления васкуляризации в синовию как суставов, так и сухожильных влагалищ) в области кистей, плечевых, коленных и тазобедренных суставов. Кроме того, при углубленном обследовании (ПЭТ/КТ, УЗИ аксиллярных, подключичных и надключичных лимфатических узлов, органов брюшной полости, патомор-

фологическое исследование аксиллярного лимфатического узла, иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи и др.), у этой больной выявлены неспецифическая лимфаденопатия, повышение уровня СРБ до 105 мг/л и СОЭ до 107 мм/ч. Скелетно-мышечные проявления носили упорный характер и для адекватного контроля требовали постоянной терапии пероральными ГК

(метилпреднизолон 16–7 мг/сут) и метотрексатом (МТ) по 30 мг/нед. Интересной особенностью явилось снижение иммунологической активности заболевания в динамике: через полтора года произошла сероконверсия по антителам к La/SSB-антигену, снизился титр АНФ.

У остальных пациенток с недифференцированным артритом наблюдалось поражение лучезапястных ($n=4$), коленных ($n=3$), плечевых ($n=2$), голеностопных ($n=1$), пястно-фаланговых ($n=2$) и плюснефаланговых ($n=1$) суставов. У всех этих больных были выявлены синовит (с УЗ-признаками усиления васкуляризации в синовии в 3 случаях) и выраженные рентгенологические признаки ОА. В то же время уровень СРБ был повышен только у 2 женщин. Терапия артрита включала назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), сульфасалазина, МТ и лефлуномида. Ни в одном из наблюдений признаков развития дифференцированного ревматического заболевания за период исследования не отмечено.

Рецидивирующий пролиферативный синовит коленных суставов. У 3 пациенток с предшествующим ОА коленных суставов (с минимальными клиническими проявлениями) при назначении эстроген-депривационной терапии было отмечено развитие пролиферативного синовита с выраженным экссудативным компонентом, который отличался упорным течением и не купировался НПВП и внутрисуставным введением бетаметазона. У 2 больных анализ синовиальной жидкости продемонстрировал ее невоспалительный характер. За время наблюдения (от 6 мес до 1,5 года) у этих пациенток отмечался неоднократный рецидив синовита. У 1 из них проявления синовита постепенно купировались к 3-му месяцу после окончания гормонотерапии.

Периартрит. У 4 обследованных, в том числе у пациентки, дополнительно получающей таргетную терапию трастузумабом, преимущественным проявлением скелетно-мышечной патологии явилось поражение периартикулярных тканей, включая множественные теносиновиты и стенозирующий лигаментит, без признаков повышения уровня воспалительных серологических маркеров. Для контроля симптомов было достаточно назначения пероральных НПВП, а также локального введения бетаметазона. Однако за период наблюдения (от 1 до 2,5 года) у большинства пациенток неоднократно возникали рецидивы и/или новые локализации периартрита при отсутствии данных в пользу развития системного ревматического заболевания.

Обсуждение. Мы проанализировали серию случаев дебюта скелетно-мышечной патологии у пациенток, получающих эстроген-депривационную терапию ингибиторами ароматазы. У всех обследованных имелись воспалительные скелетно-мышечные проявления, в том числе синовит и теносиновит.

Стоит отметить, что ревматологические аспекты артралгий, ассоциированных с гормонотерапией РМЖ, изучены недостаточно. Как мы уже указывали, изучению этого феномена посвящено небольшое число публикаций, которые не дают полного представления о проблеме, в том числе ответа на вопрос, насколько типичным для этих пациенток является развитие тех или иных ревматических заболеваний. Если ориентироваться на ретроспективные эпидемиологические исследования, то можно ожидать повышения частоты выявления РА в изучаемой популяции. В то же время в представленных в литературе сериях клинических случаев этот диагноз встречается редко.

Наши данные и имеющиеся в литературе сведения о развитии и обострении воспалительной патологии суставов у пациенток с РМЖ, получающих эстроген-депривационную терапию, теоретически могут быть обоснованы иммуноопосредованными механизмами. Так, действие ингибиторов ароматазы заключается в подавлении ферментзависимого синтеза эстрогена из андрогенов в периферических тканях, в результате чего отмечается критическое снижение уровня эстрогенов в сыворотке крови и в тканях [26].

Эстрогены (эстрадиол) способны к проявлению как про-, так и противовоспалительной активности в зависимости от типа клеток-мишеней, экспрессии ими различных типов эстрогеновых рецепторов [27, 28]. В частности, с дефицитом эстрогена связывают экспрессию провоспалительных цитокинов – интерлейкина 6 (ИЛ6) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) [29], а также появление скелетно-мышечной боли и увеличение риска развития или прогрессирования РА и ОА у женщин в период менопаузы [30].

В свою очередь, возникновение артралгий у пациенток, получающих ингибиторы ароматазы, ассоциировано с увеличением уровня сывороточных воспалительных маркеров, в том числе СРБ [31], что подтверждено исследованиями на биологических моделях. Так, ингибиторы ароматазы провоцируют активацию ядерного фактора κ B (NF- κ B) и развитие воспалительных изменений в суставах и периартикулярных тканях у мышей, что сопровождается повышением сывороточной концентрации таких цитокинов, как ИЛ2, ИЛ4, ИЛ6, и хемокинового (мотив C-X-C) лиганда 1 (CXCL1) [32]. Кроме того, введение анастрозола мышам с коллаген-индуцированным артритом также приводит к увеличению сывороточного уровня провоспалительных цитокинов, включая интерферон γ , и обострению артрита [33].

Еще одной любопытной особенностью является склонность к появлению черт В-клеточных аутоиммунных заболеваний, в том числе полигландулярного поражения, схожего с синдромом Шегрена, у мышей с выключенным геном ароматазы. В целом это находит подтверждение и у женщин с РМЖ, получающих ингибиторы ароматазы [34, 35]. Так, М. Laroche и соавт. [18, 35] выявили у этих пациенток случаи развития синдрома Шегрена, а также высокую частоту сывороточных аутоантител, в том числе антинуклеарных. Аналогичная ситуация наблюдалась в нашем исследовании: у четверти больных отмечалось повышение содержания АНФ в титре $\geq 1/640$. Кроме того, у 2 из них были обнаружены антитела, специфичные для болезни Шегрена. Стоит отметить, что суставные проявления в этих 2 случаях были нетипичными для этого заболевания, в частности артрит сопровождался выраженным повышением острофазовых показателей. непонятно, является ли это результатом развития самостоятельной патологии или же, в случае пациентки с верифицированной болезнью Шегрена, суставные проявления приобрели нехарактерные для этого заболевания черты. В связи с этим на настоящий момент мы классифицировали выявленную суставную патологию как недифференцированный артрит и продолжаем наблюдение за пациентками.

Первичные данные, полученные на небольших выборках, о возможном развитии аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний в изучаемой популяции нуждаются в более глубоком анализе и проведении когортных наблюдательных исследований, включающих иммунологическое обследование, в том числе до и после противоопухолевой те-

рапии. Кроме того, предстоит выяснить, насколько специфичны выявляемые воспалительные изменения в суставах, можно ли выделить их в отдельную группу или классифицировать. Дальнейшие исследования также позволят решить проблему дифференциации индуцированных терапией ревматических заболеваний от идиопатических форм и паранеопластических синдромов.

Заключение. Наше исследование имеет ряд ограничений, включая небольшие объем выборки, период наблюдения и невозможность экстраполяции данных на всю популяцию

пациенток, получающих гормонотерапию РМЖ. Тем не менее, опираясь на полученные данные, можно предположить, что артралгии, связанные с гормонотерапией РМЖ, могут быть проявлением воспалительных заболеваний скелетно-мышечной системы, которые, по-видимому, обусловлены иммуноопосредованными механизмами. Учитывая гетерогенность проявлений скелетно-мышечной патологии у таких пациенток, для установления диагноза и проведения адекватной терапии необходимо проведение полноценного ревматологического обследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4.
2. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Apr 28;106(5):dju055. doi: 10.1093/jnci/dju055.
3. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1634-57. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
4. Кононенко ИБ, Снеговой АВ, Гребенникова ОП, и др. Побочные эффекты адъювантной гормонотерапии. Медицинский совет, 2018;(10):64-9.
5. [Kononenko IB, Snegovoi AV, Grebennikova OP, et al. Side effects of adjuvant hormone therapy. *Meditsinskii sovet*, 2018;(10):64-9. (In Russ.)].
6. Beckwee D, Leysen L, Meuwis K, Adrienssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2017 May;25(5):1673-86. doi: 10.1007/s00520-017-3613-z. Epub 2017 Feb 15.
7. Owens C, Andelkovic V, Pathmanathan S, Sanmugarajah J. Early discontinuation rates of aromatase inhibitors due to musculoskeletal side effects. *Breast Cancer Management*. 2016; 5(1):13-20. doi:10.2217/bmt.15.29
8. Henry NL, Azzouz F, Desta Z, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):936-42. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0261. Epub 2012 Feb 13.
9. Wending D, Letho-Gyselinck H, Guillot X, et al. Arthralgia and aromatase inhibitors. *Joint Bone Spine*. 2014 Mar;81(2):187-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.06.011. Epub 2013 Aug 13.
10. Chim K, Xie SX, Stricker CT, et al. Joint pain severity predicts premature discontinuation of aromatase inhibitors in breast cancer survivors. *BMC Cancer*. 2013 Sep 3;13:401. doi: 10.1186/1471-2407-13-401.
11. Lintermans A, Laenen A, Van Calster B, et al. Prospective study to assess fluid accumulation and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-induced musculoskeletal syndrome: 2-year follow-up data. *Ann Oncol*. 2013 Feb;24(2):350-5. doi: 10.1093/annonc/mds290. Epub 2012 Oct 4.
12. Shin DJ, Nam KE, Song DH, et al. Carpal tunnel syndrome and tenosynovitis in women with breast cancer associated with hormone therapy: A multi-institutional analysis using a clinical data warehouse. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Feb 4;101(5):e28786. doi: 10.1097/MD.0000000000002876.
13. Morales L, Pans S, Paridaens R, et al. Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jul; 104(1):87-91. doi: 10.1007/s10549-006-9394-6. Epub 2006 Oct 24.
14. Shanmugam VK, McCloskey J, Elston B, et al. The CIRAS study: a case control study to define the clinical, immunologic, and radiographic features of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jan;131(2):699-708. doi: 10.1007/s10549-011-1849-8. Epub 2011 Nov 11.
15. Henry N, Giles J, Ang D, et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early-stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep;111(2):365-72. doi: 10.1007/s10549-007-9774-6. Epub 2007 Oct 6.
16. Caprioli M, Carrara G, Sakellariou G, et al. Influence of aromatase inhibitors therapy on the occurrence of rheumatoid arthritis in women with breast cancer: results from a large population-based study of the Italian Society for Rheumatology. *RMD Open*. 2017 Sep 28;3(2):e000523. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000523. eCollection 2017.
17. Chen JY, Ballou SP. The effect of anti-estrogen agents on risk of autoimmune disorders in patients with breast cancer. *J Rheumatol*. 2015 Jan;42(1):55-9. doi: 10.3899/jrheum.140367. Epub 2014 Oct 1.
18. Chien HC, Kao Yang YH, et al. Aromatase Inhibitors and Risk of Arthritis and Carpal Tunnel Syndrome among Taiwanese Women with Breast Cancer: A Nationwide Claims Data Analysis. *J Clin Med*. 2020 Feb 19;9(2):566. doi: 10.3390/jcm9020566.
19. Laroche M, Borg S, Lassoued S, et al. Joint pain with aromatase inhibitors: abnormal frequency of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2007 Nov;34(11):2259-63. Epub 2007 Oct 15.
20. Scarpa R, Atteno M, Peluso R, et al. Rheumatic complaints in women taking aromatase inhibitors for treatment of hormone-dependent breast cancer. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jun;17(4):169-72. doi: 10.1097/RHU.0b013e31821bfc48.
21. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154.
22. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017. <http://ctep.cancer.gov>
23. 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 Jun;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
24. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug; 54(8):2665-73. doi: 10.1002/art.21972.
25. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
26. Bird HA, Leeb BF, Montecucco CM, et al. European collaborating PMR group. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatic. *Ann Rheum Dis*. 2005 Apr;64(4):626-9. doi: 10.1136/ard.2004.025296.
27. Geisler J, Haynes B, Anker G, et al. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):751-7. doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.751.
28. Nalbandian G, Kovats S. Estrogen, im-

- munity & autoimmune disease. *Curr Med Chem – Immun, Endoc & Metab Agents*. 2005; (5):85–91.
28. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev*. 2007 Aug;28(5): 521–74. doi: 10.1210/er.2007-0001. Epub 2007 Jul 19.
29. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev*. 2002 Feb;23(1): 90–119. doi: 10.1210/edrv.23.1.0456.
30. Goemaere S, Ackerman C, Goethals K, et al. Onset of symptoms of rheumatoid arthritis in relation to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol*. 1990 Dec;17(12):1620–2.
31. Bauml J, Chen L, Chen J, et al. Arthralgia among women taking aromatase inhibitors: is there a shared inflammatory mechanism with co-morbid fatigue and insomnia? *Breast Cancer Res*. 2015 Jun 28;17(1):89. doi: 10.1186/s13058-015-0599-7.
32. Young NA, Thomas E, Snoad B, et al. A novel animal model of aromatase inhibitor induced arthralgia suggests that the pathological mechanism of inflammation is estrogen-independent. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):222. doi:10.1136/annrheumdis-2017-eular.5424
33. Wang J, Zhang Q, Jin S, et al. Immoderate inhibition of estrogen by anastrozole enhances the severity of experimental polyarthritis. *Exp Gerontol*. 2009 Jun-Jul;44(6-7):398–405. doi: 10.1016/j.exger.2009.03.003. Epub 2009 Mar 17.
34. Vadalacca M, Lo Vullo M, Margiotta D, et al. Musculoskeletal Syndromes Related to Aromatase Inhibitor Therapy: A Clinical and Laboratory Evaluation. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6):856. Doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6142
35. Laroche M, Seniow M, Roche H, Ruysen-Witrand A. Arthralgia Associated with Autoimmune Abnormalities under Aromatase Inhibitor Therapy: Outcome after Cessation of Treatment. *J Rheumatol*. 2016 Oct;43(10): 1945–6. doi: 10.3899/jrheum.160254.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
08.11.2022/05.01.2023/09.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Колтакова А.Д. <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Алексеева О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1852-1798>

Опросник Psoriatic Arthritis Quality of Life: результаты перевода на русский язык, культурной адаптации и валидации

Файрушина И.Ф.¹, Абдулганиева Д.И.¹, МакКенна С.П.^{2,3}, Кофей А.²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²Гален Ресерч Лтд, Манчестер, Великобритания; ³Школа медицинских наук, Манчестерский университет, Манчестер, Великобритания

¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²B1 Chorlton Mill, 3 Cambridge Street, Manchester M1 5BY, UK;

³Oxford Rd, Manchester M13 9PL, UK

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое прогрессирующее заболевание из группы спондилоартритов. В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости ПсА и числа случаев его тяжелого течения, что приводит к выраженному ухудшению качества жизни (КЖ) пациентов, потере трудоспособности и ранней инвалидизации. Psoriatic Arthritis Quality of Life Questionnaire (PsAQoL) — первый опросник для оценки КЖ, разработанный специально для ПсА, который ранее не был валидирован в России.

Цель исследования — перевод оригинального опросника PsAQoL на русский язык и оценка психометрических свойств русскоязычной версии.

Материал и методы. Оригинальный PsAQoL был переведен на русский язык с использованием двух панелей перевода. Всего на этапе перевода в исследование было включено 12 местных жителей. Оценивалась внешняя и логическая валидность опросника. Далее русскоязычные пациенты с установленным диагнозом ПсА ($n=10$) участвовали в тестировании опросника. Отдельная выборка пациентов с ПсА ($n=50$) была задействована в повторном почтовом исследовании, которое проводилось дважды с 2-недельным интервалом. Клинические данные и опросник SF-36 использовались для оценки конвергентной валидности.

Результаты и обсуждение. Русскоязычная версия PsAQoL оказалась актуальной, понятной и простой для заполнения, которое в среднем занимало 6,1 минуты. PsAQoL имел высокую внутреннюю согласованность (коэффициент α Кронбаха=0,87) и превосходную ретестовую валидность ($r>0,85$). Показатели PsAQoL наиболее сильно коррелировали со значениями шкалы общего состояния здоровья опросника SF-36 ($r=-0,68$, $p<0,01$). Счет по PsAQoL не зависел от пола и возраста ($p>0,05$). PsAQoL позволяет различать пациентов, которые по-разному оценивают тяжесть своего заболевания и общее состояние здоровья.

Заключение. Русскоязычная версия PsAQoL оказалась понятным и простым для заполнения, а также надежным и валидным инструментом для оценки КЖ пациентов с ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; качество жизни; Psoriatic Arthritis Quality of Life Questionnaire.

Контакты: Ирина Фанзиловна Файрушина; sirenif@mail.ru

Для ссылки: Файрушина ИФ, Абдулганиева ДИ, МакКенна СП, Кофей А. Опросник Psoriatic Arthritis Quality of Life: результаты перевода на русский язык, культурной адаптации и валидации. Современная ревматология. 2023;17(1):58–63. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-58-63

Psoriatic Arthritis Quality of Life Questionnaire: results of translation, cultural adaptation and validation in Russian language

Fairushina I.F.¹, Abdulganieva D.I.¹, McKenna S.P.^{2,3}, Coffey A.²

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²Galen Research Ltd, Manchester;

³School of Health Sciences, University of Manchester, Manchester

¹49, Butlerova street, Kazan 420012, Russia; ²B1 Chorlton Mill, 3 Cambridge Street, Manchester M1 5BY, UK;

³Oxford Rd, Manchester M13 9PL, UK

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic progressive disease from the spondyloarthritis group of diseases. In recent years, there has been a significant increase in the incidence of PsA and cases of its severe course, with significant influence on the quality of life (QoL) of patients and early disability. Psoriatic Arthritis Quality of Life Questionnaire (PsAQoL) is the first quality of life questionnaire designed specifically for PsA that has not been previously validated in Russia.

Objective: to translate the original PsAQoL questionnaire into Russian and evaluate the psychometric properties of the Russian version.

Material and methods. The original PsAQoL was translated into Russian using two translational panels. In all, 12 local residents were included in the translation stage of the study. The external and logical validity of the questionnaire was assessed. Further, Russian-speaking patients with an established diagnosis of PsA ($n=10$) tested the questionnaire. A separate cohort of patients with PsA ($n=50$) was enrolled in a postal test-

retest study on 2 occasions, 2 weeks apart. Clinical data and the Medical Outcomes Study-Short Form (SF-36) questionnaire were used to assess convergent validity.

Results and discussion. The Russian version of PsAQoL was relevant, clear, and easy to complete (6.1 minutes on average). PsAQoL had high internal consistency (Cronbach's $\alpha=0.87$) and excellent retest validity ($r>0.85$). PsAQoL scores correlated most strongly with the SF-36 General Health Scale ($r=-0.68$, $p<0.01$). PsAQoL score did not depend on sex and age ($p>0.05$). The PsAQoL could distinguish between groups of patients defined by self-reported general health status and self-reported severity of PsA.

Conclusion. The Russian version of PsAQoL proved to be understandable and easy to complete, as well as a reliable and valid tool for assessing the quality of life of patients with PsA.

Keywords: psoriatic arthritis; the quality of life; Psoriatic Arthritis Quality of Life Questionnaire.

Contact: Irina Fanzilovna Fairushina; sirenif@mail.ru

For reference: Fairushina IF, Abdulganieva DI, McKenna SP, Coffey A. Psoriatic Arthritis Quality of Life Questionnaire: results of translation, cultural adaptation and validation into Russian language. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):58–63.

DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-58-63

Псориатический артрит (ПсА) — хроническое системное воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся гетерогенностью клинических проявлений и сопровождающееся значимым снижением качества жизни (КЖ) пациентов [1, 2]. В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости ПсА, увеличивается число случаев его тяжелого течения, что приводит к выраженному ухудшению КЖ пациентов, потере трудоспособности и ранней инвалидизации [3, 4]. Распространенность ПсА среди больных псориазом колеблется в разных группах, в госпитальной когорте больных псориазом она составляет 39,4% [5].

Оценка КЖ, обусловленного состоянием здоровья, используется для определения влияния заболевания на физическое, психологическое и эмоциональное состояние человека. Она применяется дополнительно к традиционным методам обследования, позволяя оценить исходный уровень влияния заболевания на различные аспекты функционирования больного, а также эффективность терапии. Особенно важна такая оценка у пациентов с артритами, поскольку эти хронические изнурительные заболевания оказывают существенное влияние на КЖ. Так, при ПсА наблюдаются более низкие показатели КЖ, чем в здоровой популяции ($p<0,001$) [6].

В 2018 г. был опубликован список инструментов-кандидатов для оценки основных параметров течения ПсА, куда вошла и оценка КЖ, связанного со здоровьем [7]. Опросник SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form) был валидирован для ПсА [8] и часто используется для изучения КЖ в клинических исследованиях.

На сегодняшний день не так много болезней-специфических инструментов, разработанных специально для ПсА. Среди них — опросник PsAQoL (Psoriatic Arthritis Quality of Life Questionnaire), созданный S.P. McKenna и соавт. в 2004 г. [9]. Он был переведен на многие языки и валидирован во многих странах [10–13]. PsAQoL позволяет всесторонне оценить КЖ пациента с ПсА и не включает анализ симптомов и физического функционирования.

С помощью PsAQoL можно различать пациентов с разной активностью ПсА, при этом наблюдается корреляция с оценкой интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ; $r=0,54$, $p<0,05$), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; $r=0,62$, $p<0,05$) и DAS28 ($r=0,46$, $p<0,05$) [14].

Цель исследования — перевод оригинальной версии опросника PsAQoL и валидация русскоязычной версии.

Материал и методы. Адаптация русскоязычной версии PsAQoL проводилась в три этапа: 1) перевод исходного PsAQoL на русский язык; 2) тестирование переведенной версии PsAQoL и 3) определение ретестовой валидности методом почтового анкетирования.

1-й этап

Перевод. Был применен двухпанельный метод перевода [15]: двуязычный и простой. Первоначальный перевод PsAQoL выполнялся двуязычной группой профессионалов, которые являлись носителями русского языка и свободно владели английским языком. Их роль заключалась в создании концептуально эквивалентных переводов пунктов опросника, инструкций и вариантов ответов. Затем переведенная версия была представлена на рассмотрение непрофессиональной комиссии, в которую вошли русскоговорящие лица со средним и более низким уровнем образования. Им было предложено прокомментировать доступность перевода и выбрать окончательные формулировки вопросов, позволяющие облегчить их понимание. Пациенты с ПсА не участвовали в этом этапе, так как его цель заключалась в подготовке перевода опросника, а не в проверке его содержания.

Двуязычный перевод осуществлялся группой, состоящей из 3 мужчин и 4 женщин в возрасте 25–34 лет, простой перевод — группой из 4 женщин и 1 мужчины в возрасте 49–64 лет.

2-й этап

Оценка внешней и логической валидности. Цель интервьюирования с когнитивным разбором заключалась в проверке применимости, актуальности и полноты инструмента в группе пациентов с ПсА. В процессе интервью (которые были индивидуальными и частично структурированными) респонденты заполняли анкету в присутствии сотрудника, который отмечал любые трудности или сомнения по поводу отдельных вопросов и обсуждал их с респондентами непосредственно после получения ответов на вопросы. Респонденты также комментировали формулировку вопросов, инструкцию к ним и формат ответов. Кроме того, респондентов спрашивали об актуальности некоторых вопросов, их применимости и понятности, уточняли возможные неучтенные аспекты КЖ при ПсА.

Таблица 1. Характеристика больных, участвовавших в анкетировании (n=50)
Table 1. Characteristics of patients participating in the survey (n=50)

Показатель	Значение
Возраст, годы: M±σ min—max	44,4±10,8 23,1—66,5
Пол, n (%): мужчины женщины	26 (52) 24 (48)
Продолжительность заболевания, годы: M±σ min—max	8,3±7,6 0,2—36
Семейный статус, n (%): женат/замужем/гражданский брак разведен/разведена вдовец/вдова не женат/не замужем	39 (78) 2 (4) 2 (4) 7 (14)
Рабочий статус, n (%): полная занятость неполная занятость пенсионер домохозяйка безработный	22 (44) 8 (16) 6 (12) 6 (12) 8 (16)
Оценка степени тяжести заболевания пациентом, n (%): легкая умеренная тяжелая очень тяжелая	12 (24) 27 (54) 9 (18) 2 (4)
Оценка общего состояния здоровья пациентом, n (%): отличное хорошее удовлетворительное плохое	2 (4) 10 (20) 25 (50) 13 (26)
Оценка наличия обострения пациентом, n (%): да нет	27 (54) 23 (46)

Все этапы перевода опросника проводились компанией Galen Research.

3-й этап

Психометрическая оценка. Дизайн валидационного исследования был предоставлен компанией Galen Research, которой принадлежат авторские права на опросник. Для оценки психометрических свойств русскоязычной версии PsAQoL использовался метод почтового анкетирования, в котором участвовали 50 пациентов старше 18 лет, соответствовавших диагностическим критериям ПсА (Classification criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR, 2006), из базы поликлиники Республиканской клинической больницы Казани. Краткая характеристика больных приведена в табл. 1.

Опросник PsAQoL заполнялся участниками дважды с интервалом в 14 дней. Такой интервал был выбран, поскольку за это время обычно не происходит значительных изменений активности заболевания. PsAQoL состоит из 20 пунктов с дихотомическим (да/нет) форматом ответа. Общий счет PsAQoL представляет собой общее количество ответов «да» и может варьироваться от 0 до 20, при этом высокое значение указывает на низкое КЖ.

При первом заполнении опросника PsAQoL также заполнялся опросник SF-36. Опросник SF-36 является валидированным инструментом для оценки КЖ и состоит из 36 пунктов с 8 шкалами. Общий счет является суммой значений, полученных при оценке физического и психологического компонентов здоровья. SF-36 широко используется в клинических исследованиях по всему миру [16].

Все пациенты получили информационное письмо об исследовании вместе с формой информированного согласия. У пациентов, которые не подписали форму информированного согласия, уточняли по телефону, хотя ли они участвовать в исследовании. Пациентов исключали из исследования, если от них не было получено информированного согласия, они не могли читать по-русски или были недееспособны. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Статистический анализ. Статистический анализ включал методы описательной статистики, анализ зависимости значений PsAQoL от возраста (больных разделяли на группы, имеющие значения выше и ниже медианы — Me) и пола. Проводилась оценка внутренней согласованности, демонстрирующей взаимосвязь элементов шкалы, с применением коэффициента α Кронбаха. Значение $\alpha > 0,7$ указывало на достаточную связь элементов шкалы для

формирования инструмента [17].

Оценка ретестовой валидности заключалась в определении воспроизводимости данных с течением времени в тех же условиях с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Показатель $\geq 0,85$ означает, что инструмент имеет низкие уровни случайной ошибки измерения, а сила корреляционной связи $\geq 0,85$ — что инструмент имеет хорошую воспроизводимость [18].

Конвергентная валидность определялась путем оценки связи между PsAQoL и шкалами SF-36, измеряющими одни и те же или связанные конструкции с использованием коэффициентов ранговой корреляции Спирмена.

Известная групповая валидность определялась способностью PsAQoL различать группы пациентов в зависимости от их оценки общего состояния здоровья, тяжести заболевания и наличия обострения. Для оценки различий по счету PsAQoL в группах применялся U-критерий Манна—Уитни.

Статистический анализ проводился с использованием SPSS (версия 25.0).

Результаты

Перевод опросника PsAQoL. Группа, осуществлявшая двуязычный перевод, в целом сочла вопросы опросника и ин-

струкции простыми для понимания и перевода. В случаях, когда прямой перевод не передавал нужного смысла, предлагался эквивалентный русский термин.

Группа, выполнявшая простой перевод, согласилась с большинством корректировок, сделанных двуязычной группой. Незначительные изменения были внесены в пункты 2, 18 и 19 для большей ясности перевода.

Оценка внешней и логической валидности. Со слов респондентов, опросник был ясен и понятен. Отсутствовали некорректно сформулированные пункты или пункты, сложные для понимания. По мнению большинства участников, вопросы PsAQoL хорошо отражали их собственное состояние и адекватно выражали заложенный в них смысл. Большинство пациентов посчитали, что опросник содержит все важные аспекты, связанные с ПсА. Ни один из вопросов не был расценен как «несоответствующий» или «неприемлемый». После интервью с пациентами никаких изменений не вносилось. Заполнение опросника в среднем занимало $6,1 \pm 2,8$ мин. Время, необходимое для заполнения, варьировалось от 4 до 13 мин.

Психометрическая оценка. В табл. 2 представлена связь между счетом PsAQoL и шкалами SF-36 во время первого заполнения опросника. Значения PsAQoL наиболее сильно коррелировали с показателями шкалы общего состояния здоровья. Была обнаружена корреляция (от слабой до умеренной), указывающая на то, что эти инструменты оценивают разные аспекты КЖ.

Таблица 2. Связь шкал опросников SF-36 и PsAQoL

Table 2. Relationship between the scales of the Short Form Medical Outcomes Study (SF-36) and PsAQoL questionnaires

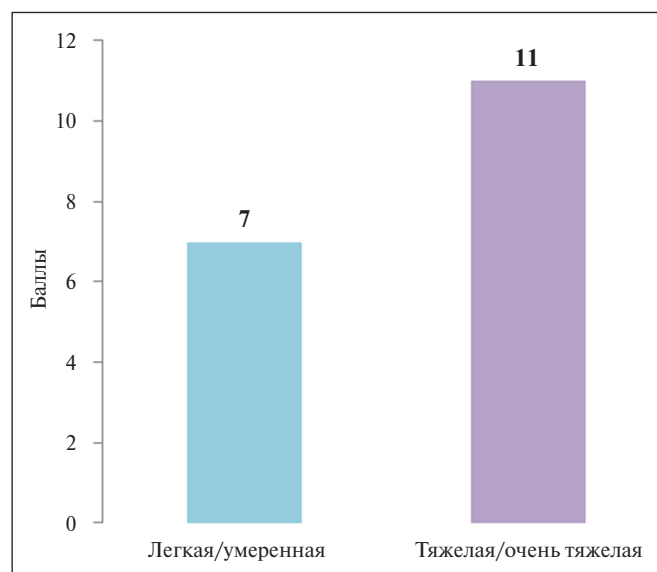
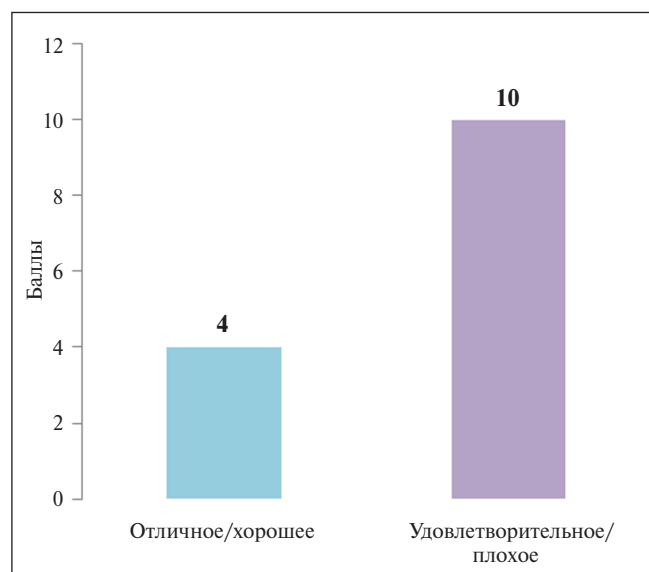
SF-36	PsAQoL
Физическое функционирование	-0,53
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	-0,42
Интенсивность боли	-0,47
Общее состояние здоровья	-0,68
Жизненная активность	-0,61
Социальное функционирование	-0,58
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	-0,42
Психическое здоровье	-0,56

* $p < 0,01$.Таблица 3. Значения PsAQoL в зависимости от пола и возраста, Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 3. PsAQoL values depending on gender and age, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Число пациентов, n	Счет PsAQoL
Пол:		
мужчины	26	8 [4,8; 11,5]
женщины	24	10 [5; 13,8] $p = 0,55$
Возраст:		
ниже Me	25	8 [4,5; 11,5]
выше Me	25	9 [5; 13,5] $p = 0,39$

Коэффициент α Кронбаха для PsAQoL составил 0,87 как при первом, так и при втором заполнении, что указывает на хорошую *внутреннюю согласованность*.

При оценке *ретестовой валидности* PsAQoL продемонстрировал отличную воспроизводимость ($r = 0,95$, $p < 0,01$).

Рис. 1. Средний балл PsAQoL в зависимости от оценки пациентом степени тяжести заболевания ($p < 0,05$)Fig. 1. Average PsAQoL score depending on the patient's disease severity assessment ($p < 0,05$)Рис. 2. Средний балл PsAQoL в зависимости от оценки пациентом общего состояния здоровья ($p < 0,01$)Fig. 2. Average PsAQoL score depending on the patient's general state of health assessment ($p < 0,01$)

Это означает, что опросник имеет низкие уровни случайной ошибки измерения.

Статистически значимых различий по счету PsAQoL между пожилыми и более молодыми пациентами, между мужчинами и женщинами не обнаружено ($p>0,05$; табл. 3).

Для анализа известной групповой валидности пациенты были сгруппированы в зависимости от оценки степени тяжести заболевания: 1-я группа — легкая/умеренная, 2-я группа — тяжелая/очень тяжелая, а также оценки общего состояния здоровья пациентом: 1-я группа — отличное/хорошее; 2-я группа — удовлетворительное/плохое. Такое деление на группы явилось следствием небольшого числа участников.

При оценке заболевания пациентом как тяжелого или очень тяжелого значения PsAQoL были выше, чем при оценке ПсА как легкого или умеренного (рис. 1). Как и ожидалось, пациенты, которые считали общее состояние своего здоровья удовлетворительным или плохим (рис. 2), имели значительно более высокие показатели PsAQoL, чем больные, оценивавшие его как хорошее или отличное. Эти данные демонстрируют способность русскоязычной версии PsAQoL обнаруживать значимые различия в зависимости от оценки пациентом тяжести своего заболевания и общего состояния здоровья.

Обсуждение. PsAQoL является широко используемым болезнью-специфическим инструментом оценки КЖ. Двухпанельный метод перевода позволил создать понятную русскоязычную версию опросника PsAQoL, которая отражает те же параметры, что и оригинальная версия. Новая языковая

версия продемонстрировала высокую внутреннюю согласованность и отличную ретестовую валидность. Она дает возможность обнаруживать значимые различия между пациентами с ПсА, которые по-разному оценивают тяжесть своего заболевания и общее состояние здоровья.

Счет PsAQoL зависел от пола, возраста и продолжительности ПсА, что согласуется с результатами валидации других языковых версий опросника [11–13], в том числе и оригинальной [9].

Русскоязычная версия PsAQoL не вызывает затруднений при заполнении и может быть использована в клинической практике. В нашем исследовании пациентам требовалось в среднем 6,1 мин для заполнения анкеты, что немного дольше, чем в голландском и португальском исследованиях (4 и 5,1 мин соответственно). Вероятно, это связано с более низкой грамотностью нашей выборки.

Основным ограничением настоящего исследования является относительно небольшой размер выборки. Для более детальной оценки новой языковой версии необходимы дальнейшие исследования.

Заключение. Версия PsAQoL на русском языке оказалась уместной, понятной, простой для заполнения, надежной и достоверной. Она является эффективным инструментом для оценки КЖ при ПсА.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Элис Хини за вклад в проведение исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84-8. [Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91(5):84-8. (In Russ.).]
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 87. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 87.]
3. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22-35. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22-35. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
4. Kristensen LE, Jorgensen TD, Christensen R, et al. Societal costs and patients' experience of health inequities before and after diagnosis of psoriatic arthritis: a Danish cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1495-501. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210579. Epub 2017 Jan 30.
5. Баткаева НВ. Распространенность псориатического артрита и коморбидных заболеваний у больных тяжелым псориазом: данные ретроспективного анализа госпитальной когорты. Современная ревматология. 2017;11(1):19-22. [Batkaeva NV. Prevalence of psoriatic arthritis and comorbidities in patients with severe psoriasis: Data of a retrospective analysis of a hospital cohort. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(1):19-22. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-19-22
6. Филимонова ОГ, Симонова ОВ. Качество жизни и психоэмоциональный статус больных псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2009; 47(3):25-8. [Filimonova OG, Simonova OV. Quality of life and psychoemotional status of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(3):25-8. (In Russ.).]
7. Leung YY, Ogdie A, Orbai AM, et al. Classification and Outcome Measures for Psoriatic Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Sep 6; 5:246. doi: 10.3389/fmed.2018.00246. eCollection 2018.
8. Leung YY, Ho KW, Zhu TY, et al. Testing scaling assumptions, reliability and validity of medical outcomes study short-form 36 health survey in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Aug;49(8):1495-501. doi: 10.1093/rheumatology/keq112. Epub 2010 Apr 25.
9. McKenna SP, Doward LC, Whalley D, et al. Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb;63(2):162-9. doi: 10.1136/ard.2003.006296.
10. Leung YY, Thumboo J, Rouse M, McKenna SP. Adaptation of Chinese and English versions of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) scale for use in Singapore. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Oct 18;17(1):432. doi: 10.1186/s12891-016-1292-4.
11. Wink F, Arends S, McKenna SP, et al. Validity and Reliability of the Dutch Adaptation of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) Questionnaire. *PLoS One*. 2013; 8(2):e55912. doi: 10.1371/journal.pone.0055912. Epub 2013 Feb 13.
12. Barcelos A, Ambryos C, Pereira da Silva JA, et al. Psoriatic Arthritis Quality of Life questionnaire: translation, cultural adaptation and validation into Portuguese language. *Rheumatol Int*. 2018 Feb;38(2):249-54. doi: 10.1007/s00296-017-3862-7. Epub 2017 Oct 30.
13. Billing E, McKenna S, Staun M, Lindqvist U. Adaptation of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) instrument for Sweden. *Scand J Rheumatol*. 2010 May;39(3):223-8. doi: 10.3109/03009740903347975.
14. Brodsky V, Pentek M, Balint PV, et al. Comparison of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) questionnaire, the functional status (HAQ) and utility (EQ-5D) measu-

res in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional survey. *Scand J Rheumatol*. 2010 Aug; 39(4):303-9. doi: 10.3109/03009740903468982.

15. Hunt SM, Alonso J, Bucquet D, et al. Cross-cultural adaptation of health measures. *Health Policy*. 1991 Sep;19(1):33-44.

doi: 10.1016/0168-8510(91)90072-6.

16. Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Dec 15;25(24):3130-9. doi: 10.1097/00007632-200012150-00008.

17. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, et al. Quality criteria were proposed for measure-

ment properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007 Jan;60(1):34-42. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.03.012.

Epub 2006 Aug 24.

18. Weiner E, Stewart B. Assessing individuals. Boston: Little Brown; 1984.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.07.2022/15.10.2022/20.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Файрушина И.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-5975-4822>

Абдулганиева Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

McKenna S.P. <https://orcid.org/0000-0003-4238-8333>

Coffey A. <https://orcid.org/0000-0002-8058-0337>

Хроническая боль и функциональные нарушения после артроскопических операций по поводу травмы коленного сустава

Хлабощина В.Н.¹, Каратеев А.Е.¹, Макаров М.А.¹, Филипский Н.С.¹,
Нарышкин Е.А.¹, Нестеренко В.А.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Артроскопические вмешательства широко используются для лечения последствий травм мениска и передней крестообразной связки (ПКС). Однако отдаленные последствия этих операций не всегда благоприятны и не во всех случаях позволяют избежать развития хронической боли и посттравматического остеоартрита.

Цель исследования — оценить частоту развития стойкой послеоперационной боли и сохранения функциональных нарушений у пациентов, перенесших артроскопические вмешательства на менисках и ПКС.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 147 пациентов (60 женщин и 87 мужчин, средний возраст — $38,8 \pm 12,5$ года), которым была проведена артроскопическая операция на коленном суставе (КС) в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2018–2021 гг. Состояние больных оценивалось путем телефонного опроса и/или онлайн-анкетирования. Учитывались степень боли и утомляемости по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ, 0–10), а также выраженность функциональных нарушений по шкале Лисхольма (ШЛ).

Результаты и обсуждение. Умеренная или интенсивная боль в КС и повышенная утомляемость (≥ 4 по ЧРШ) были отмечены у 11,3% и 14,7% респондентов соответственно. Состояние КС по ШЛ у 35,3% больных оценивалось как отличное (95–100 баллов), у 29,3% — как хорошее (84–94 балла), у 21,3% — как удовлетворительное (65–83 балла) и у 14,0% — как неудовлетворительное (≤ 64 балла).

Заключение. Более 10% пациентов после артроскопических операций на КС испытывают умеренную или выраженную боль и утомляемость, удовлетворительные и неудовлетворительные функциональные результаты отмечаются в 35,4% случаев.

Ключевые слова: артроскопия; резекция мениска; пластика передней крестообразной связки; отдаленный результат; боль; утомляемость; нарушение функции.

Контакты: Виктория Николаевна Хлабощина; coral2008@mail.ru

Для ссылки: Хлабощина ВН, Каратеев АЕ, Макаров МА, Филипский НС, Нарышкин ЕА, Нестеренко ВА, Ли́ла АМ. Хроническая боль и функциональные нарушения после артроскопических операций по поводу травмы коленного сустава. Современная ревматология. 2023;17(1):64–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-64-69

Chronic pain and functional impairment after arthroscopic surgery for a knee injury Khlaboshchina V.N.¹, Karateev A.E.¹, Makarov M.A.¹, Filipsky N.S.¹, Naryshkin E.A.¹, Nesterenko V.A.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Arthroscopic interventions are widely used to treat the consequences of the meniscus and anterior cruciate ligament (ACL) injuries. However, the long-term consequences of these surgeries are not always favorable and not in all cases allow to avoid the development of chronic pain and post-traumatic osteoarthritis.

Objective: to evaluate the incidence of persistent postoperative pain and the persistence of functional disorders in patients undergoing arthroscopic interventions on the menisci and ACL.

Material and methods. The study group consisted of 147 patients (60 women and 87 men, mean age 38.8 ± 12.5 years) who underwent arthroscopic surgery on the knee joint (KJ) in the traumatology and orthopedic department of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2018–2021. The condition of patients was assessed by telephone survey and/or online questionnaire. The pain and fatigue levels were assessed on numerical rating scale (NRS, 0–10), as well as the severity of functional disorders on the Lysholm scale (LS).

Results and discussion. Moderate or intense knee pain and increased fatigue (≥ 4 according to NRS) were noted in 11.3% and 14.7% of respondents, respectively. The state of the KJ according to LS in 35.3% of patients was assessed as excellent (95–100 points), in 29.3% — as good

(84–94 points), in 21.3% — as satisfactory (65–83 points) and 14.0% — as unsatisfactory (≤ 64 points).

Conclusion. More than 10% of patients after arthroscopic operations on the knee joint experience moderate or severe pain and fatigue, satisfactory and unsatisfactory functional results are observed in 35.4% of cases.

Keywords: arthroscopy; meniscus resection; anterior cruciate ligament reconstruction; long-term results; pain; fatigue; dysfunction.

Contact: Victoria Nikolaevna Khlamboschina; coral2008@mail.ru

For reference: Khlamboschina VN, Karateev AE, Makarov MA, Filipovskiy NS, Naryshkin EA, Nesterenko VA, Lila AM. Chronic pain and functional impairment after arthroscopic surgery for a knee injury. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1): 64–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-64-69

Артроскопические вмешательства — малоинвазивный метод хирургического лечения, который широко применяется при патологии скелетно-мышечной системы, в частности при травмах коленного сустава (КС), сопровождающихся повреждением мениска и передней крестообразной связки (ПКС) [1]. Целью хирургического лечения является уменьшение боли, функциональных нарушений и предупреждение развития посттравматического остеоартрита (ПТОА). Частота повреждения менисков КС составляет 0,6–0,7, ПКС — 0,7 на 1000 пациенто-лет и определяет высокую потребность в хирургическом лечении [2, 3]. Так, в США ежегодно проводится более 700 тыс. парциальных артроскопических менискэктомий и около 200 тыс. реконструкций ПКС [4, 5]. К сожалению, в доступной литературе не представлены статистические данные о ежегодном количестве таких операций в России.

Несмотря на широкое применение артроскопических вмешательств, преимущество этого метода в сравнении с консервативной терапией вызывает определенное сомнение. Так, M. Cuzzolin и соавт. [6], проведя метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с общим числом пациентов — 1004, не подтвердили преимуществ хирургического лечения в отношении профилактики развития ПТОА и функциональных нарушений, которые оценивались по шкале Лисхольма — ШЛ (Lysholm Knee Scoring Scale). В то же время больным, перенесшим хирургическую пластику ПКС, реже требовалось проведение менискэктомии в поздние сроки после травмы. Метаанализ 22 РКИ ($n=926$), выполненный L. Wang и соавт. [7], показал значимо более благоприятную динамику счета по ШЛ у пациентов, перенесших резекцию мениска, в сравнении с получившими консервативную терапию: различие составило в среднем 8,7 балла ($p<0,001$). Аналогично более значимый результат хирургического лечения в сочетании с реабилитацией, в отличие от только консервативной терапии при повреждении мениска, был отмечен H. Rap и соавт. [8] в метаанализе 6 РКИ ($n=900$).

Вместе с тем сопоставление эффекта резекции мениска и физиотерапии при травме КС по данным 5 РКИ показало минимальное преимущество хирургической тактики в отношении динамики боли: стандартизованное различие средних значений составило лишь 0,22 (95% доверительный интервал, ДИ 0,03–0,40) [9]. Весьма показательны данные R. Sihvonen и соавт. [10], которые сравнили эффект истинной и ложной (sham) резекции при дегенеративных изменениях мениска у 146 пациентов. Через 24 мес не было выявлено значимых различий между группами по динамике счета ШЛ (23,1 и 26,3 балла) и выраженности боли (3,5 и 3,9 см) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 10 см).

Серьезной проблемой хирургического лечения травм КС является развитие нестабильности КС, требующей по-

вторных вмешательств. Так, по данным L. Pang и соавт. [11], которые провели метаанализ 10 исследований ($n=638$), частота неудач при артроскопической пластике ПКС достигала 10,5%, при реконструкции ПКС аутооттрансплантатом — 6,7%.

Однако в качестве возможных осложнений артроскопических операций на КС следует учитывать также развитие послеоперационной боли (ПОБ) и нарушения функции сустава, тем более что персистирование и нарастание этих симптомов является предиктором развития ПТОА [1, 12, 13].

Принимая во внимание важность и актуальность данной темы, мы провели собственный анализ для изучения результатов артроскопических вмешательств на КС в реальной клинической практике.

Цель исследования — оценить частоту развития хронической ПОБ и функциональных нарушений после артроскопических операций, выполненных по поводу травмы мягких тканей КС.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 147 пациентов (60 женщин и 87 мужчин, средний возраст — $38,8 \pm 12,5$ года), перенесших травму КС, которым была проведена артроскопическая операция в травматолого-ортопедическом отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в период с 2018 по 2021 г. Больные дали согласие на собеседование по поводу своего состояния.

Всего проведено 150 хирургических операций, так как 3 пациентам было выполнено артроскопическое вмешательство на обоих КС. Основным показанием к хирургическому лечению стало повреждение ПКС и/или мениска, в связи с этим у пациентов развилась нестабильность КС и сохранялись интенсивные болевые ощущения при неэффективности консервативной терапии. В отдельных случаях показанием к операции были блокада сустава (ввиду наличия свободного костно-хрящевого фрагмента в его полости), дефект хряща медиального мыщелка бедренной кости, артрофиброз, повреждение медиального удерживателя надколенника с развитием нестабильности КС, стойкий посттравматический синовит (см. таблицу).

В исследование не включались пациенты, у которых артроскопическое вмешательство было проведено при установленном диагнозе остеоартрита (ОА) КС.

Состояние больных после операции оценивалось путем телефонного опроса и/или онлайн-анкетирования. Перечень вопросов в обоих случаях был идентичен. Фиксировались следующие параметры: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), вид операции, наличие ревматического заболевания, присутствие боли в области прооперированного КС, жалобы на боль в других суставах, утомляемость. Интенсивность боли и степень утомляемости определяли с помощью числовой

Характеристика исследуемой группы пациентов (n=147) Characteristics of the study group of patients (n=147)

Показатель	Значение
Женщины/мужчины, %	40,8/59,2
Возраст, годы, М±δ	38,8±12,5
ИМТ, кг/м ² , М±δ	26,1±4,9
Вид операции, %:	
пластика ПКС	27,3
шов мениска	24,0
резекция мениска	13,3
пластика ПКС + шов мениска	16,0
пластика ПКС + резекция мениска	3,3
другое	16,0
Ревматическое заболевание, %:	
РА	4,0
АС	3,3
подагра	1,3
Наличие боли в других суставах и в позвоночнике, %:	
второй КС	26,0
ТБС	8,7
плечевые суставы	7,3
локтевые суставы	4,0
голеностопные суставы	5,3
лучезапястные суставы	3,3
мелкие суставы кистей	3,3
мелкие суставы стоп	4,6
поясничный отдел позвоночника	41,3
шейный отдел позвоночника	18,7
грудной отдел позвоночника	12,0

Примечание. РА — ревматоидный артрит; АС — анкилозирующий спондилит; ТБС — тазобедренные суставы.

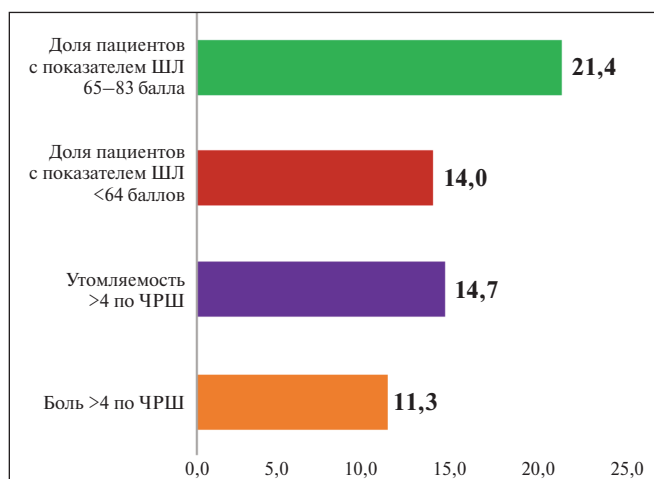


Рис. 1. Доля больных с наличием стойкой ПОБ, повышенной утомляемостью и неполным восстановлением функции КС, %. Под неполным восстановлением функции КС имеются в виду все пациенты, набравшие <84 баллов по ШЛ

Fig. 1. Proportion of patients with persistent POP, increased fatigue and incomplete recovery of KJ function, %. Incomplete restoration of KJ function refers to all patients who scored <84 points according to LS

рейтинговой шкалы (ЧРШ, 0–10, где 0 — отсутствие симптомов, 10 — их максимально возможная выраженность). Для характеристики функционального статуса использовали ШЛ [14, 15]. Эта шкала была разработана в 1982 г. на основе кли-

нических данных, полученных при обследовании пациентов с повреждением КС, и модифицирована в 1985 г. Она содержит 8 пунктов: наличие хромоты, использование дополнительных средств опоры, блокирование и нестабильность сустава, боль, припухлость, ходьба по лестнице и сидение на корточках. Каждый параметр оценивается индивидуально в баллах. Результаты суммируются в общий счет, значения которого интерпретируются следующим образом: <64 — неудовлетворительное состояние сустава, 65–83 — удовлетворительное состояние сустава, 84–94 — хорошее состояние сустава, 95–100 — отличное состояние сустава (нет проблем). Промонстрированы надлежащие надежность и валидность оценки по ШЛ у пациентов с повреждением ПКС и мениска [14, 15]. По данным О. Kose и соавт. [16], использование ШЛ в качестве инструмента для определения состояния пациента после артропластики ПКС при опросе как непосредственно в кабинете врача, так и по телефону показало эквивалентные результаты.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №17 от 30.09.2021).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). В случае нормального распределения признака количественные параметры указывались как среднее значение и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$), в случае несоответствия выборки нормальному закону распределения — как медиана и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для качественных признаков определялась частота в процентах. Сравнение групп по количественным характеристикам проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Для оценки достоверности распределения ранговых переменных применялся метод χ^2 Пирсона с указанием отношения шансов (ОШ) для изучаемых параметров. Различия в частоте признаков считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Период от проведения артроскопической операции до момента опроса/анкетирования варьировался от 12 до 36 мес (Me 18,2 [10,5; 30,2] мес).

Жалобы на умеренную или выраженную боль в КС и повышенную утомляемость (≥ 4 по ЧРШ) предъявляли 11,3% и 14,7% респондентов соответственно, а количество пациентов с неполным восстановлением функции сустава по ШЛ составило 35,4% (рис. 1). Больные с отличным (35,3%) и хорошим (29,3%) состоянием функции по ШЛ были довольны своим самочувствием и сообщили, что у них отсутствуют или практически отсутствуют проблемы с прооперированным КС в повседневной жизни. Эффективность хирургического лечения они считали высокой. Все пациенты, набравшие по ШЛ <84 баллов (группы с удовлетворительным и неудовлетворительным результатом), предъявляли те или иные жалобы на состояние КС. Они отмечали, что прооперированный КС доставляет им «неудобства» в повседневной жизни различной степени выраженности, хотя в ближайший период после операции у большинства из них наступило улучшение.

Наличие ПОБ оказалось значимо связанным с жалобами на утомляемость (ОШ 3,89; 95% ДИ 1,26–11,96; $p=0,02$) и неполным восстановлением функции оперированного КС — ШЛ <84 баллов (ОШ 20,54; 95% ДИ 4,50–93,75; $p<0,0001$). Мы не выявили значимых различий в частоте развития

умеренной или выраженной ПОБ и утомляемости в зависимости от возраста, ИМТ и наличия сопутствующего ревматического заболевания ($p > 0,05$). В то же время мы отметили различную частоту неудовлетворительных результатов лечения в зависимости от пола. Так, ПОБ ≥ 4 по ЧРШ зарегистрирована у 20% женщин и 6,7% мужчин (ОШ 3,5; 95% ДИ 1,23–9,93; $p = 0,01$). При анализе показателей ШЛ у женщин частота неполного восстановления функции (ШЛ < 84) достигала 45%, у мужчин – 30% (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,02–3,40; $p = 0,04$).

Оценка зависимости наличия ПОБ от характера операции (пластика ПКС, наложение шва мениска, резекция мениска) показала, что умеренная/выраженная ПОБ чаще отмечалась при резекции мениска, неполное восстановление (ШЛ < 84) – после пластики ПКС (рис. 2). Однако различия в частоте ПОБ и функциональных нарушений при проведении артроскопических вмешательств были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Обсуждение. Согласно полученным данным, у 11,3% и 14,7% пациентов, перенесших артроскопические операции на КС, наблюдались умеренная/выраженная боль и утомляемость, у 14% – неудовлетворительное состояние КС по ШЛ. Эти результаты сопоставимы с данными других авторов. Так, в 2021 г. было опубликовано исследование В.В. Заяца и соавт. [17], в котором оценивались итоги артроскопической реконструкции ПКС у 706 пациентов за период с 2010 по 2018 г. По шкале IKDC (International Knee Documentation Committee) результат операций был признан неудовлетворительным (градации C и D) у 8,4% пациентов. К сожалению, в данной публикации не рассматривалась выраженность ПОБ и не представлена длительность наблюдения после выполненной операции.

По данным С. Schweizer и соавт. [18], которые провели метаанализ 12 исследований ($n = 846$) эффективности операций на мениске, при длительном наблюдении в 19% случаев требовалась повторная ревизионная операция. При этом максимум неудач приходился на 2-й год после первого хирургического вмешательства. Аналогичные данные приводят Z. Ow и соавт. [19], которые представили метаанализ 35 РКИ (8737 пациентов после операции на мениске, в 2280 случаях она сочеталась с пластикой ПКС): общее число неудач составило 12% в течение первого года, 15% – через 2–3 года и 19% – через 4–6 лет.

Сохранение боли после резекции мениска было показано в упомянутом выше РКИ FIDELITY, проведенном R. Sihvonen и соавт. [10]. Хотя в целом интенсивность боли в сравнении с исходным уровнем значительно уменьшилась, через 24 мес в группах пациентов, перенесших истинную и ложную операцию, выраженность ПОБ составляла в среднем 2,3 (95% ДИ 1,7–2,9) см по ВАШ.

В системе PubMed нам не удалось найти четких данных о наличии утомляемости у пациентов, перенесших артроскопические операции на КС, в то время как этот симптом играет очень важную роль при оценке скелетно-мышечной боли.

Сохранение ПОБ и нарушения функции после операции – серьезные симптомы, указывающие на возможность развития хронической ПОБ (существенно влияющей на качество жизни) и прогрессирование структурных изменений как начальной стадии формирования ПТОА. Так, согласно данным К.Е. Webster и Т.Е. Hewett [20], которые провели

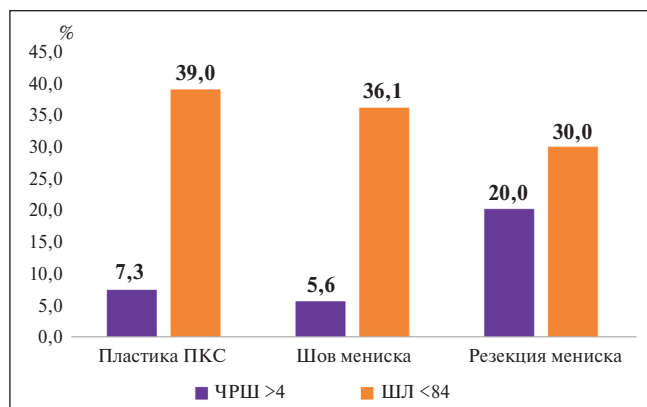


Рис. 2. Частота боли и нарушения функции при разных видах операций. Несмотря на более высокую частоту сохранения ПОБ после резекции мениска по сравнению с другими видами вмешательств, при статистическом анализе данное различие оказалось незначимым ($p > 0,05$)

Fig. 2. The frequency of pain and dysfunction in different types of operations. Despite the higher frequency of POP persistence after meniscus resection compared with other types of interventions, this difference turned out to be insignificant in statistical analysis ($p > 0,05$)

метаанализ 13 методических обзоров, риск возникновения ОА после травмы ПКС и артроскопической пластики ПКС существенно возрастает: ОШ 6,81 (95% ДИ 5,70–8,13) и 7,7 (95% ДИ 6,05–9,79) соответственно. Частота ОА у пациентов, перенесших травму ПКС, через 10 лет составляла 36% (19,7–53,0%).

Мы установили, что у женщин чаще, чем у мужчин, наблюдались выраженная боль, утомляемость и неполное восстановление функции сустава по ШЛ. Это подтверждает методический обзор 153 исследований, проведенных S.H. Tap и соавт. [21]: после пластики ПКС у женщин чаще возникала нестабильность КС, требовались ревизионные операции на КС, был более низкий счет по ШЛ.

Неоднозначные результаты активной хирургической тактики при поражении внутрисуставных структур КС определяют повышение интереса практикующих хирургов-ортопедов к терапевтическим методам лечения и реабилитации. Так, опрос 461 члена Европейского общества спортивной травматологии, хирургии коленного сустава и артроскопии (European Society for Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy, ESSKA), проведенный в ходе вебинара в 2021 г., как и данные статистики из Бельгии, Франции, Германии и Японии, свидетельствуют о снижении частоты резекций мениска и нарастающем внимании хирургов-ортопедов к консервативной тактике ведения таких пациентов [22].

Заключение. ПОБ и нарушение функции – нередкое осложнение после артроскопических вмешательств на КС. Это определяет необходимость более тщательного изучения данной проблемы, выявления факторов риска послеоперационных осложнений и ранних предикторов развития ПТОА, формулирования более четких показаний для хирургического лечения повреждений мениска и ПКС. При данной патологии необходим комплексный подход, включающий не только операцию, но и консервативную терапию в сочетании с методами медицинской реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сапрыкин АС, Гвоздев МА, Рябинин МВ, Корнилов НН. Причины ревизионных вмешательств после пластики передней крестообразной связки: систематический обзор. Сибирский научный медицинский журнал. 2021;41(3):4-11. [Saprykin AS, Gvozdev MA, Ryabinin MV, Kornilov NN. The reasons for revision surgery after reconstruction of the anterior cruciate ligament: a systematic review. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2021;41(3):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.18699/SSMJ20210301.
2. Gee SM, Tennent DJ, Cameron KL, Posner MA. The Burden of Meniscus Injury in Young and Physically Active Populations. *Clin Sports Med*. 2020 Jan;39(1):13-27. doi: 10.1016/j.csm.2019.08.008.
3. Sanders TL, Maradit Kremers H, Bryan AJ, et al. Incidence of Anterior Cruciate Ligament Tears and Reconstruction: A 21-Year Population-Based Study. *Am J Sports Med*. 2016 Jun;44(6):1502-7. doi: 10.1177/0363546516629944. Epub 2016 Feb 26.
4. Chirichella PS, Jow S, Iacono S, et al. Treatment of Knee Meniscus Pathology: Rehabilitation, Surgery, and Orthobiologics. *PM R*. 2019 Mar;11(3):292-308. doi: 10.1016/j.pmrj.2018.08.384. Epub 2019 Feb 27.
5. Matar HE, Platt SR, Bloch BV, et al. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Standard Techniques Are Comparable (299 Trials With 25,816 Patients). *Arthrosc Sports Med Rehabil*. 2021 May 14;3(4):e1211-e1226. doi: 10.1016/j.asmr.2021.03.017. eCollection 2021 Aug.
6. Cuzzolin M, Previtali D, Zaffagnini S, et al. Anterior Cruciate Ligament Reconstruction versus Nonoperative Treatment: Better Function and Less Secondary Meniscectomies But No Difference in Knee Osteoarthritis—A Meta-Analysis. *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):1658S-1670S. doi: 10.1177/19476035211046041.
7. Wang L, Zhang K, Liu X, et al. The efficacy of meniscus posterior root tears repair: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2021 Jan-Apr;29(1):23094990211003350. doi: 10.1177/23094990211003350.
8. Pan H, Zhang P, Zhang Z, Yang Q. Arthroscopic partial meniscectomy combined with medical exercise therapy versus isolated medical exercise therapy for degenerative meniscal tear: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2020 Jul;79:222-32. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.05.035. Epub 2020 Jun 6.
9. Abram SGF, Hopewell S, Monk AP, et al. Arthroscopic partial meniscectomy for meniscal tears of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2020 Jun;54(11):652-63. doi: 10.1136/bjsports-2018-100223. Epub 2019 Feb 22.
10. Sihvonen R, Paavola M, Malmivaara A, et al. Arthroscopic partial meniscectomy versus placebo surgery for a degenerative meniscus tear: a 2-year follow-up of the randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):188-195. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211172. Epub 2017 May 18.
11. Pang L, Li P, Li T, et al. Arthroscopic Anterior Cruciate Ligament Repair Versus Autograft Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Front Surg*. 2022 Apr 20;9:887522. doi: 10.3389/fsurg.2022.887522. eCollection 2022.
12. Paul RW, Szukics PF, Brutico J, et al. Postoperative Multimodal Pain Management and Opioid Consumption in Arthroscopy Clinical Trials: A Systematic Review. *Arthrosc Sports Med Rehabil*. 2021 Dec 17;4(2):e721-e746. doi: 10.1016/j.asmr.2021.09.011. eCollection 2022 Apr.
13. Filbay SR, Skou ST, Bullock GS, et al. Long-term quality of life, work limitation, physical activity, economic cost and disease burden following ACL and meniscal injury: a systematic review and meta-analysis for the OPTIKNEE consensus. *Br J Sports Med*. 2022 Dec;56(24):1465-74. doi: 10.1136/bjsports-2022-105626. Epub 2022 Sep 28.
14. Oak SR, Spindler KP. Measuring Outcomes in Knee Articular Cartilage Pathology. *J Knee Surg*. 2021 Jan;34(1):11-9. doi: 10.1055/s-0040-1716362. Epub 2020 Sep 9.
15. Kocher MS, Steadman JR, Briggs KK, et al. Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee scale for various chondral disorders of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Jun;86(6):1139-45. doi: 10.2106/00004623-200406000-00004.
16. Kose O, Deniz G, Ozcan H, Guler F. A comparison of telephone interview versus on-site completion of Lysholm knee score in patients who underwent arthroscopic ACL reconstruction: are the results equivalent? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2015 Aug;25(6):1069-72. doi: 10.1007/s00590-015-1605-6. Epub 2015 Jan 31.
17. Заяц ВВ, Дулаев АК, Дыдыкин АВ, Ульянов ИИ. Клиническая эффективность анатомической пластики передней крестообразной связки коленного сустава. Гений ортопедии. 2021;27(1):48-54. [Zayats VV, Dulaev AK, Dydykin AV, Ulyanchenko IN. Clinical evaluation of anatomical reconstruction of the anterior cruciate ligament. *Genii Ortopedii*. 2021;27(1):48-54. (In Russ.)]. doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-1-48-54.
18. Schweizer C, Hanreich C, Tscholl PM, et al. Nineteen percent of meniscus repairs are being revised and failures frequently occur after the second postoperative year: a systematic review and meta-analysis with a minimum follow-up of 5 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2022 Jul;30(7):2267-76. doi: 10.1007/s00167-021-06770-x. Epub 2021 Oct 20.
19. Ow ZGW, Law MSN, Ng CH, et al. All-Cause Failure Rates Increase With Time Following Meniscal Repair Despite Favorable Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2021 Dec;37(12):3518-28. doi: 10.1016/j.arthro.2021.05.033. Epub 2021 May 29.
20. Webster KE, Hewett TE. Anterior Cruciate Ligament Injury and Knee Osteoarthritis: An Umbrella Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Sport Med*. 2022 Mar 1;32(2):145-52. doi: 10.1097/JSM.0000000000000894.
21. Tan SH, Lau BP, Khin LW, Lingaraj K. The Importance of Patient Sex in the Outcomes of Anterior Cruciate Ligament Reconstructions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2016 Jan;44(1):242-54. doi: 10.1177/0363546515573008. Epub 2015 Mar 23.
22. Jaquet C, Mouton C, Becker R, et al. Does practice of meniscus surgery change over time? A report of the 2021 'THE MENISCUS' Webinar. *J Exp Orthop*. 2021 Jun 26;8(1):46. doi: 10.1186/s40634-021-00365-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.11.2022/13.01.2023/16.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Создание прогностической модели хронической боли путем выявления генетических, биохимических и биофизических предикторов нарушения естественных репаративных процессов, развития воспаления и ноцицептивного ответа, разработка методологии ее предупреждения на основе персонифицированной фармакотерапии и применения клеточных терапевтических технологий. Персонифицированный подход к психофармакотерапии и психотерапии психических расстройств у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями» (№ FURS-2020-0009).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific “Creation of a predictive model of chronic pain by identifying genetic, biochemical and biophysical predictors of disruption of natural reparative processes, development of inflammation and nociceptive response, development of a methodology for its prevention based on personalized pharmacotherapy and the use of cellular therapeutic technologies. Personalized approach to psychopharmacotherapy and psychotherapy of mental disorders in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases” (№ FURS-2020-0009).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Хлабощина В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-6334-2903>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Филипский Н.С. <https://orcid.org/0000-0003-0891-6120>

Нарышкин Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-7622-9678>

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Сравнительная оценка эффективности и безопасности внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты и глюкокортикоидов в комплексной терапии остеоартрита

Пешехонова Л.К.^{1,2}, Котельникова Т.Е.^{1,2}, Пешехонов Д.В.², Калашник Г.А.²

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Минздрава России, Воронеж; ²ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД – Медицина» города Воронеж», Воронеж

¹Россия, 394036, Воронеж, Студенческая ул., 10; ²Россия, 394024, Воронеж, переулок Здоровья, 2

Совершенствование терапии остеоартрита (ОА) коленных суставов (КС) остается актуальной проблемой.

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и переносимости внутрисуставного (в/с) введения глюкокортикоидов (ГК) пролонгированного действия и гиалуронатов Армавискона®Форте и Армавискона®Platinum у пациентов с ОА КС.

Материал и методы. С ноября 2019 г. по апрель 2022 г. проведено обследование и лечение 60 пациентов (26 мужчин и 34 женщин, средний возраст — 41,32±3,71 года), страдающих первичным ОА КС. Участники исследования были случайным образом разделены на три группы по 20 больных. В 1-й группе в КС однократно вводился ГК пролонгированного действия в сочетании с местным анестетиком, во 2-й — Армавискон®Форте 2,3%, а в 3-й — Армавискон®Platinum 3%.

Пациентов обследовали исходно, на 14-й и 60-й дни после однократного введения препарата. Оценивалась интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, использовался индекс Лекена, опросники KOOS, WOMAC и EQ-5D. При изучении переносимости учитывали число неблагоприятных реакций (НР).

Результаты и обсуждение. К моменту завершения наблюдения в исследуемых группах отмечались уменьшение выраженности боли и расширение функциональных возможностей с положительной динамикой индексов Лекена и WOMAC. Оба препарата гиалуроновой кислоты оказывали положительное влияние на функциональное состояние суставов по KOOS, улучшали качество жизни по EQ-5D. Потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах у пациентов 2-й и 3-й групп уменьшалась вплоть до полной их отмены. НР, требующие прекращения терапии, не зарегистрированы. Показано преимущество в/с введения гиалуронатов по сравнению с ГК пролонгированного действия.

Заключение. В реальной клинической практике у пациентов с симптоматическим ОА в/с введение гиалуронатов позволяет получать более благоприятные результаты, чем использование ГК пролонгированного действия.

Ключевые слова: остеоартрит; коленный сустав; гиалуроновая кислота; Армавискон; глюкокортикоиды; нестероидные противовоспалительные препараты; эффективность; переносимость.

Контакты: Людмила Константиновна Пешехонова; dmmd@yandex.ru

Для ссылки: Пешехонова ЛК, Котельникова ТЕ, Пешехонов ДВ, Калашник ГА. Сравнительная оценка эффективности и безопасности внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты и глюкокортикоидов в комплексной терапии остеоартрита. Современная ревматология. 2023;17(1):70–77. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-70-77

Comparative evaluation of the efficacy and safety of intra-articular administration of hyaluronic acid and glucocorticoids in the complex therapy of osteoarthritis

Peshekhonova L.K.^{1,2}, Kotelnikova T.E.^{1,2}, Peshekhonov D.V.², Kalashnik G.A.²

¹Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Health of Russia, Voronezh;

²Clinical Hospital "Russian Railways — Medicine" of the city of Voronezh", Voronezh

¹10, Studencheskaya Street, Voronezh 394036, Russia; ²2, Zdorovya Lane, Voronezh 394024, Russia

Improving the treatment of knee (KN) osteoarthritis (OA) remains an urgent problem.

Objective: to compare the efficacy and tolerability of intra-articular (i/a) administration of long-acting glucocorticoids (GCs) and ArmaViscon®Forte and ArmaViscon®Platinum hyaluronates in patients with knee OA.

Material and methods. From November 2019 to April 2022, we examined and treated 60 patients (26 men and 34 women, mean age 41.32±3.71 years) suffering from primary KN OA. Study participants were randomly divided into three groups of 20 patients each. In the 1st group, a long-acting GCs in combination with a local anesthetic was administered once i/a into the KN, in the 2nd — ArmaViscon®Forte 2.3%, and in the 3rd — ArmaViscon®Platinum 3%.

Patients were examined at baseline, on the 14th and 60th day after a single injection of the drug. The intensity of pain was assessed on a visual analog scale (VAS), the Lequesne index, the KOOS, WOMAC, and EQ-5D questionnaires were used. When studying tolerability, the number of adverse reactions (ARs) was taken into account.

Results. By the end of the observation period in the study groups, there was a decrease in the severity of pain and an increase in functionality with positive dynamics of the Lequesne and WOMAC indices. Both hyaluronic acid drugs had a positive effect on the functional state of the joints according to KOOS, improved the quality of life according to EQ-5D. The need for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients of the 2nd and 3rd groups decreased down to their complete cancellation. No adverse events requiring discontinuation of therapy have been reported. The advantage of i/a administration of hyaluronates in comparison with long-acting GCs was shown.

Conclusion. In real clinical practice, in patients with symptomatic OA, i/a administration of hyaluronates allows obtaining more favorable results than the use of long-acting HA.

Keywords: osteoarthritis; knee; hyaluronic acid; ArmaViscon; glucocorticoids; non-steroidal anti-inflammatory drugs; efficiency; tolerability.

Contact: Lyudmila Konstantinovna Peshekhonova; dmmad@yandex.ru

For reference: Peshekhonova LK, Kotelnikova TE, Peshekhonov DV, Kalashnik GA. Comparative evaluation of the efficacy and safety of intra-articular administration of hyaluronic acid and glucocorticoids in the complex therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):70–77. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-70-77

Остеоартрит (ОА) занимает одно из ведущих мест по распространенности среди хронических заболеваний суставов, его прогрессирование приводит к инвалидизации пациентов. Только за 2011 г. в России ОА был диагностирован у 3 млн 700 тыс. человек. Однако, как показывают данные эпидемиологических исследований, число больных ОА в нашей стране более чем в 4 раза превышает официальные показатели и может составлять около 15 млн человек [1, 2].

Для комплексной медикаментозной терапии ОА рекомендуются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые имеют ряд противопоказаний со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы. При данном заболевании широко используются также симптоматические средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), к которым относятся хондроитин, глюкозамин, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои [1, 3]. Особое место в лечении ОА занимают препараты для внутрисуставного (в/с) введения. С этой целью нередко применяются глюкокортикоиды (ГК), которые обладают значительным противовоспалительным эффектом, однако могут негативно влиять на структуру суставного хряща [4, 5].

Благоприятный эффект может быть получен при в/с введении гиалуронатов — солей гиалуроновой кислоты (ГлК), которые уменьшают симптомы ОА и могут обеспечивать продолжительное улучшение [6, 7]. В настоящее время имеется большой спектр препаратов ГлК, различающихся по концентрации, молекулярной массе и технологии производства [2]. Обоснованием для применения в/с инъекций ГлК в клинической практике послужили данные о снижении концентрации и средней молекулярной массы ГлК в синовиальной жидкости при ОА [8–11]. Введение препаратов ГлК в полость сустава приводит к уменьшению интенсивности боли, способствует сохранению подвижности суставов и повышению синтеза эндогенной ГлК [12, 13]. Хотя в/с введение ГлК не позволяет полностью восстановить свойства синовиальной жидкости, этот метод рассматривается ведущими экспертами ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) как перспективный способ лечения и рекомендуется в качестве второго этапа терапии [14].

Цель исследования — сравнительная оценка влияния локальной в/с терапии ГК и препаратами ГлК Армавискон®Форте и Армавискон®Platinum на боль, функциональный статус и качество жизни больных ОА коленных суставов (КС).

Материалы и методы. С ноября 2019 г. по апрель 2022 г. нами проведено обследование и лечение 60 пациентов (26 мужчин и 34 женщин, средний возраст — $41,32 \pm 3,71$ года), страдающих первичным ОА КС.

Диагноз ОА КС устанавливали на основании классификационных критериев R. Altman и соавт. [15].

Критерии включения в исследование: возраст от 28 до 65 лет; II рентгенологическая стадия ОА по классификации Kellgren—Lawrence; наличие одностороннего или двустороннего поражения КС (при двустороннем поражении определялся целевой сустав с максимальной выраженностью симптомов ОА); боль при движении или в покое ≥ 50 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); индекс Лекена ≥ 5 баллов; отсутствие противопоказаний для введения ГлК, в том числе Армавискона®, а также отсутствие в анамнезе указаний на непереносимость ГлК, в том числе Армавискона®.

Критерии исключения: применение SYSADOA в течение последних 3 мес; в/с введение ГК и ГлК за 1 мес до исследования; в/с введение обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP-терапия) в течение предшествующего исследованию месяца; наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации, органических заболеваний нервной системы, психических заболеваний, травм головного мозга и позвоночника в анамнезе, склонность к кровоточивости, тромбофлебит в анамнезе; применение антикоагулянтов прямого и непрямого действия; беременность и лактация; I, III или IV рентгенологические стадии ОА по классификации Kellgren—Lawrence.

Коморбидные заболевания выявлены у 49 больных (в среднем 2,5 нозологических единицы на каждого пациента; табл. 1).

Все пациенты полностью соответствовали критериям включения-исключения и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД — Медицина» города Воронеж».

Участники исследования были случайным образом разделены на три группы по 20 человек, сопоставимые по основному и коморбидным заболеваниям, а также демографическим параметрам. В 1-й группе в КС однократно вводился ГК пролонгированного действия в сочетании с местным анестетиком, во 2-й — Армавискон®Форте 2,3%, а в 3-й — Армавискон®Platinum 3%.

Техника в/с введения. Инъекции проводили по классической схеме в положении пациента сидя с ногой, согнутой в КС под углом 90°, свободно свисающей и не касающейся

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Коморбидные заболевания у пациентов (n=49)
Table 1. Comorbid diseases in patients (n=49)

Показатель	n	%
Сердечно-сосудистые заболевания:		
гипертоническая болезнь 2–3-й степени	23	46,9
хроническая ИБС	14	28,5
Желудочно-кишечные заболевания:		
хронический гастрит, дуоденит	13	26,5
хронический панкреатит	1	2,04
стеатогепатит	1	2,04
Костно-мышечные заболевания:		
спондилоартроз	23	46,9
остеопороз с переломами	10	20,4
остеопороз без переломов	5	10,2
Прочие:		
метаболический синдром	22	44,9
сахарный диабет 2-го типа	14	28,6
мочекаменная болезнь	4	8,1
гиперурикемия	5	10,2
ХОБЛ	2	4,08
ДЭ 2-й степени	2	4,08

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия.

Таблица 2. Сравнительная оценка параметров суставного синдрома у пациентов трех групп, М±SD
Table 2. Comparative assessment of articular syndrome parameters in patients of three groups, M±SD

Показатель	1-я группа			2-я группа визит			3-я группа		
	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й
Боль по ВАШ, мм	64,02±7,01	41,5±6,53*	35,3±5,74	67,7±8,73	40,5±6,51*	18,5±4,31*.*	70,8±9,36	39,6±7,44*	12,4±3,11*.*
Окружность сустава, мм	41,5±3,82	39,9±3,64*	37,8±2,87	42,1±3,96	39,1±2,91*	36,8±2,53*.*	42,3±3,72	39,3±2,94*	35,71±2,47*.*
ЧБС	1,88±0,91	1,48±0,67*	1,6±0,53	1,96±0,89	1,2±0,65*	0,53±0,61*.*	1,92±0,95	1,0±0,61*	0,44±0,52*.*
ЧПС	1,41±0,89	0,39±0,58*	0,1±0,1*	1,43±0,94	0,37±0,54*	0,1±0,1*	1,43±0,96	0,36±0,53*	0,1±0,1*

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов. Здесь и в табл. 3–6: * — $p < 0,05$ (различия по сравнению с предыдущим визитом); *.* — $p < 0,05$ (различия по сравнению с 1-й группой).

пола. С латеральной и медиальной сторон сустава нащупывали и отмечали точками суставную щель. Между этими точками проводили воображаемую линию. Вторая линия проходила

на 1 см латеральнее сухожилия четырехглавой мышцы бедра. Пункцию выполняли на пересечении вышеуказанных линий, иглу вводили перпендикулярно коже и продвигали вперед примерно на 3 см [16].

Больных обследовали исходно, через 14 и 60 дней после введения препарата. В ходе каждого визита оценивались неблагоприятные реакции (НР), мониторировалась потребность в НПВП.

Участники исследования принимали НПВП в индивидуально подобранных дозах с учетом коморбидной патологии. При отсутствии патологии ЖКТ и язвенного анамнеза назначался кеторолак по 30 мг/сут, при наличии заболеваний ЖКТ — мелоксикам по 15 мг/сут.

Выраженность боли определяли по ВАШ. Кроме того, использовались индекс Лекена, опросники WOMAC, EQ-5D и KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score). По KOOS оценивали значения субшкал: «Боль» (P1–P9), «Симптомы» (S1–S7), «Сложность выполнения повседневных бытовых движений» (A1–A17), «Спорт, активность на отдыхе» (SP1–SP5), «Качество жизни» (Q1–Q4).

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакетов Statistica 12 и Excel 2016. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. Проверку нормальности распределения данных проводили с использова-

нием критерия Шапиро–Уилка. Для оценки однородности дисперсий применяли критерий Фишера и тест Левена. Данные представлены в формате М±SD, где М — среднее, SD — стандартное отклонение. Межгрупповое сравнение мер центральных тенденций выполняли методом дисперсионного анализа с использованием апостериорных критериев Тьюки и Даннета, ранговых меток Вилкоксона, критерия Краскела–Уоллиса.

Результаты. В/с введение ГК, Армавискона®Форте и Армавискона®Platinum значительно снижало интенсивность боли по ВАШ (табл. 2, рис. 1). При этом в 1-й группе ко 2-му визиту (через 14 дней) отмечалось статистически значимое уменьшение боли на 35,2%, но между 2-м и 3-м визитом (через 60 дней) существенной динамики данного показателя не наблюдалось, уменьшение боли за этот период составило 15,2%.

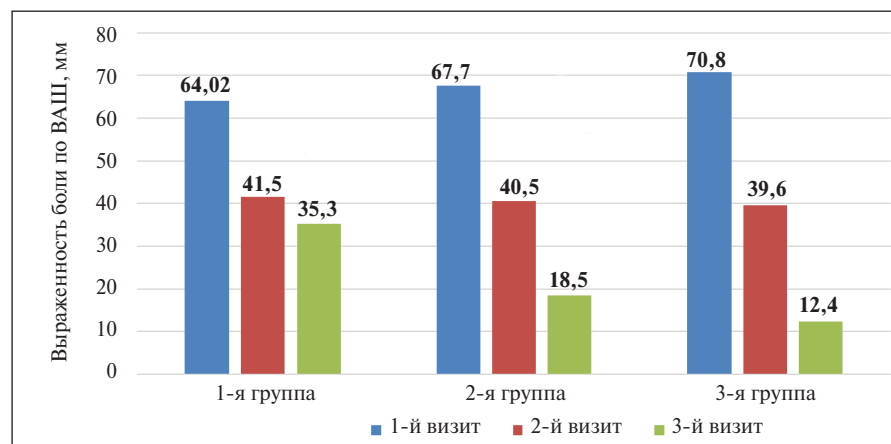


Рис. 1. Динамика боли по ВАШ
Fig. 1. Dynamics of pain according to VAS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Оценка уровня боли, дискомфорта, дистанции ходьбы и повседневной активности по индексу Лекена, баллы (M±SD)
 Table 3. Assessment of the level of pain, discomfort, walking distance and daily activity according to the Lequesne index, points (M±SD)

Показатель	1-я группа			2-я группа визит			3-я группа		
	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й
Боль или дискомфорт	4,8±1,23	3,3±0,89*	2,54±0,86	4,6±1,33	2,9±0,97*	1,46±0,8*.*	4,7±1,48	2,8±0,93*	1,32±0,71*.*
Ограничение дистанции ходьбы	3,48±0,74	2,84±0,69*	2,09±0,36	3,64±0,83	2,78±0,6*	1,61±0,4*.*	3,54±0,66	2,6±0,59*	1,18±0,3*
Повседневная активность	3,86±0,76	2,69±0,65*	2,54±0,56	3,95±0,69	2,58±0,64*	1,43±0,53*.*	4,02±0,78	2,5±0,74*	1,34±0,51*.*

При использовании ГЛК были отмечены значимое увеличение подвижности суставов, уменьшение скованности и боли. Во 2-й и 3-й группах ко 2-му визиту выраженность боли уменьшилась на 40,2% и 44,1% соответственно. К 3-му визиту наблюдалось ее дальнейшее статистически значимое уменьшение на 54,3% и 68,7% соответственно.

Наиболее выраженное улучшение по сравнению с ГК выявлено при введении Армавискона®Platinum (см. табл. 2). Таким образом, ГК обеспечивали менее выраженное улучшение, чем Армавискон®Platinum.

На фоне локальной терапии значимо повысилась повседневная активность пациентов по индексу Лекена (табл. 3, рис. 2, 3), уменьшились боль, явления дискомфорта и возросла дистанция ходьбы. Ко 2-му визиту боль в 1-й группе уменьшилась на 31,3%, во 2-й — на 37% и в 3-й — на 40,4%. Также статистически значимо увеличилась дистанция ходьбы у пациентов 1-й группы на 18,4%, а 3-й — на 26,6%. Повседневная активность значимо повысилась во всех трех группах: на 30,3; 34,7 и 37,8% соответственно.

Ко 2-му визиту значимых межгрупповых различий не достигнуто, но между 2-м и 3-м визитом параметры индекса Лекена во 2-й и 3-й группах значимо оптимизировались, тогда как в 1-й группе их положительная динамика за этот период не достигала статистической значимости (см. табл. 3).

Во всех группах ко 2-му визиту было зафиксировано статистически значимое уменьшение выраженности боли по WOMAC (табл. 4, рис. 4). Помимо этого, значимо уменьшились скованность и затруднения при выполнении повседневных действий. Ко 2-му визиту в 1-й группе отмечалось уменьшение боли на 55,7%, во 2-й — на 47,57% и в 3-й — на 44%. Значимое уменьшение боли по WOMAC между 2-м и 3-м визитом выявлено лишь во 2-й и 3-й группах на 36,9% и 64% соответственно.

У пациентов 1-й группы между 2-м и 3-м визитом сохранялось достигнутое улучшение, но дальнейшее уменьшение боли в суставах не было статистически значимым, и в 6 (30%) случаях потребовалось возобновление приема НПВП. У пациентов 2-й и 3-й групп

боль была слабо выраженной, и они смогли полностью отменить НПВП. При в/с введении Армавискона®Platinum был достигнут максимальный анальгетический эффект (см. табл. 4).

Ко 2-му визиту скованность в 1-й, 2-й и 3-й группах значимо уменьшалась: на 49; 17,6 и 25,3% соответственно (рис. 5), а повседневная активность значимо увеличивалась: на 35,4; 44,1 и 39,4% соответственно. Между 2-м и 3-м визитом повседневная активность значимо повысилась в группах, получавших ГЛК: при назначении Армавискона®Форте — на 49,3%, при использовании Армавискона®Platinum — на 55%.

Сравнение динамики функциональных возможностей и качества жизни по опроснику EQ-5D продемонстрировало высокую эффективность терапии во всех группах по шкалам «Подвижность», «Уход за собой», «Повседневная деятель-

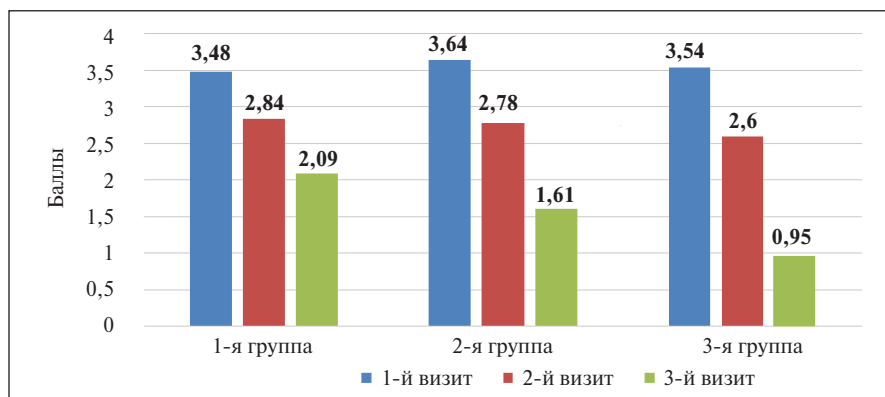


Рис. 2. Динамика ограничения дистанции ходьбы по индексу Лекена
 Fig. 2. Dynamics of walking distance limitation according to the Lequesne index

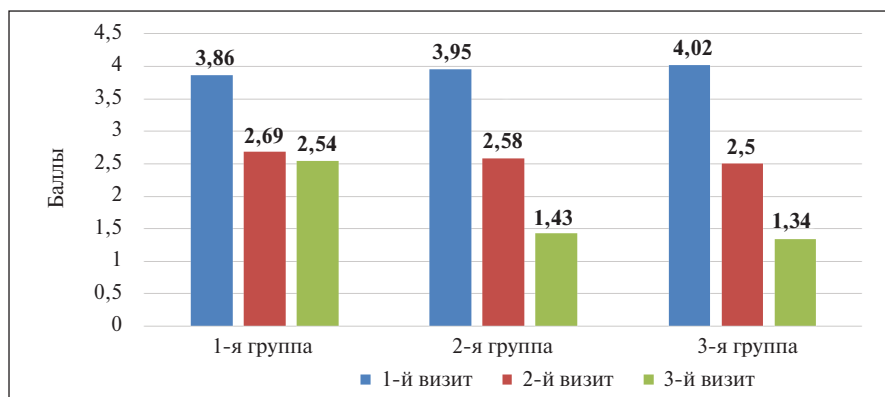


Рис. 3. Динамика ограничения повседневной активности по индексу Лекена
 Fig. 3. Dynamics of daily activity limitation of according to the Lequesne index

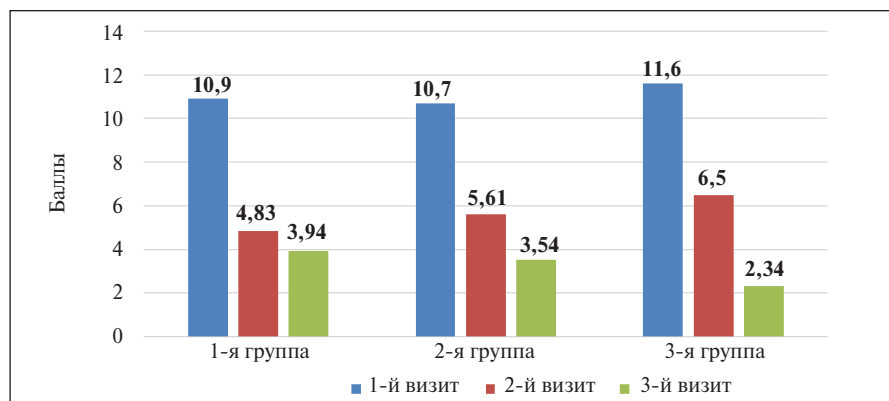


Рис. 4. Динамика боли по индексу WOMAC
Fig. 4. Dynamics of pain according to the WOMAC index

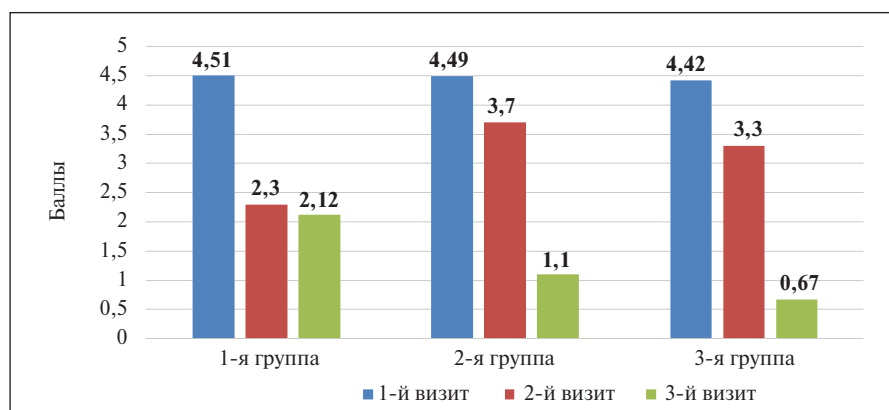


Рис. 5. Динамика скованности по индексу WOMAC
Fig. 5. Dynamics of stiffness according to the WOMAC index

ность», «Боль/дискомфорт» и «Тревога/депрессия» (табл. 5). Ко 2-му визиту было достигнуто статистически значимое улучшение по всем перечисленным параметрам EQ-5D во всех трех группах. Между 2-м и 3-м визитом динамика этих показателей в 1-й группе была несущественной, тогда как во 2-й группе отмечалось значимое улучшение по двум, а в 3-й группе — по четырем шкалам.

По опроснику KOOS ко 2-му визиту наблюдалась статистически значимая положительная динамика выраженности боли, клинической симптоматики и качества жизни. Значимых различий по этим параметрам между группами ко 2-му визиту не установлено, но к 3-му визиту во 2-й и 3-й группах отмечалось более значимое улучшение показателей по сравнению с 1-й группой, особенно по оптимизации выполняемых бытовых повседневных движений и спортивной активности на

отдыхе (табл. 6, рис. 6, 7). При сравнительной оценке результатов во 2-й и 3-й группах различия по выраженности боли (P1–P9) составили 3%, клинической симптоматике (S1–S7) — 2,7%, сложности выполнения повседневных бытовых движений (A1–A17) — 15,1%, спортивной активности на отдыхе (SP1–SP5) — 2,4% и качеству жизни (Q1–Q4) — 10%.

Обсуждение. Оценка результатов в/с введения ГК пролонгированного действия и препаратов ГлК Армавискон®Форте и Армавискон®Platinum показала, что в целом все они характеризовались высокой эффективностью. Во всех трех группах через 14 дней по сравнению с исходными данными значимо уменьшились артралгии, улучшились функциональные возможности (по индексу Лекена, опросникам WOMAC и KOOS). Значимо повысилось качество жизни по EQ-5D. К 60-му дню наблюдения Армавискон®Форте и Армавискон®Platinum превосходили по эффективности ГК, при использовании которых в ряде случаев требовалось назначение НПВП. В 1-й группе у 3 больных отмечались НР в виде повышения артериального давления (АД) до 160/90 мм рт. ст., которое купировалось дополнительным назначением гипотензивной терапии (бета-блокаторы или антагонисты кальция в терапевтических

дозах). В группах ГлК не зарегистрировано НР.

Согласно данным литературы [4, 5], локальная инъекционная терапия широко используется в артрологической практике с целью купирования боли, воспаления и нормализации внутрисуставной среды. В/с введение лекарственных средств рассматривается как один из основных методов лечения заболеваний суставов, а выбор препарата, его дозы, кратности введения осуществляется с учетом показаний, противопоказаний и локализации поражения. Поскольку за последние 30 лет арсенал новых препаратов и схем их введения существенно расширился, появилась насущная потребность в изучении инновационных направлений терапии [2, 4, 17, 18].

В клинической практике по-прежнему широко используются ГК пролонгированного действия (метилпреднизолон,

Таблица 4. Оценка боли, скованности и функции суставов по индексу WOMAC, баллы (M±SD)
Table 4. Assessment of pain, stiffness and function of the joints according to the WOMAC index, points (M±SD)

Показатель	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й
Боль	10,9±1,41	4,83±1,0*	3,94±0,94	10,7±1,38	5,61±0,93*	3,54±0,8*	11,6±1,93	6,5±0,95*	2,34±0,71*.*
Скованность	4,51±1,03	2,3±0,92*	2,12±0,84	4,49±1,1	3,7±0,85*	1,1±0,59*.*	4,42±0,96	3,3±0,78*	0,67±0,44*.*
Затруднения при повседневной активности (функция сустава)	32,5±5,91	21,0±4,52*	10,9±3,8	35,6±6,83	19,9±5,93*	10,1±4,1*	34,5±6,41	20,9±6,05*	9,4±3,06*.*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 5. Динамика функциональных возможностей и качества жизни по опроснику EQ-5D, M±SD
Table 5. Dynamics of functionality and quality of life according to the EQ-5D questionnaire, M±SD

Показатель	1-я группа			2-я группа визит			3-я группа		
	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й
Подвижность	2,8±0,63	2,0±0,41*	1,79±0,33	2,8±0,59	2,0±0,39*	1,31±0,31*.*	2,7±0,51	2,0±0,51*	1,24±0,28*.*
Уход за собой	2,71±0,46	2,14±0,37*	2,01±0,39	2,53±0,5	1,81±0,30*	1,23±0,29*	2,36±0,49	1,65±0,43*	1,08±0,25*.*
Повседневная деятельность	2,31±0,49	1,69±0,42*	1,52±0,36	2,41±0,5	1,6±0,42*	1,32±0,32*	2,45±0,52	1,51±0,4*	1,02±0,21*.*
Боль/дискомфорт	3,1±0,12	2,2±0,12*	1,88±0,11	3,1±0,15	1,9±0,13*	1,54±0,11*	3,2±0,14	1,8±0,12*	1,41±0,12*.*
Тревога/депрессия	1,38±0,46	1,26±0,31*	1,18±0,21	1,36±0,39	1,1±0,28*	1,0±0,12	1,1±0,51	1,2±0,32*	1,0±0,1*

Таблица 6. Динамика показателей опросника KOOS, баллы (M±SD)
Table 6. Dynamics of indicators of the KOOS questionnaire, points (M±SD)

Показатель	1-я группа			2-я группа визит			3-я группа		
	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й
Боль (P1–P9)	28,4±3,05	20,86±2,84*	18,54±2,63	28,1±3,26	21,02±2,63*	14,89±1,21*	29,6±3,18	21,31±2,23*	14,45±1,19*
Симптомы (S1–S7)	22,5±4,54	16,93±3,81*	13,5±2,35	22,3±4,34	15,1±3,31*	11,1±2,6*.*	21,8±3,95	14,35±2,25*	10,8±2,1*.*
Сложность выполнения повседневных бытовых движений (A1–A17)	51,08±7,35	39,1±6,14*	34,5±3,74*	53,5±8,23	35,4±5,12*	25,3±3,47*	49,53±8,11	32,3±4,98*	21,5±3,21*.*
Спорт, активность на отдыхе (SP1–SP5)	18,91±2,45	13,5±1,84*	11,6±1,42	17,84±2,35	12,53±1,76*	8,6±1,69*.*	17,53±2,69*	11,28±1,15	8,4±1,14*.*
Качество жизни (Q1–Q4)	15,74±2,13	11,31±1,68*	9,5±1,09	15,96±2,15	11,01±1,96*	8,0±1,64*.*	14,98±2,07	10,2±1,65*	7,2±1,1*.*

триамцинолон, бетаметазон), противовоспалительный и анальгетический эффект которых доказан на очень большом материале [4]. Особый интерес может представлять в/с введение ГЛК, которое позволяет снизить интенсивность боли и уменьшить функциональную недостаточность. Хотя эти препараты не способны полностью восстановить свойства синовиальной жидкости, данный метод рассматривается экспертами ESCO как перспективный способ лечения ОА [14].

В настоящем исследовании при сравнительной оценке различных препаратов для локальной инъекционной терапии ОА подтверждена эффективность и безопасность в/с введения ГЛК, которое обеспечивало существенное уменьшение боли и расширение функциональных возможностей суставов.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали эффективность терапии ОА КС (в том числе у пациентов с коморбидными заболеваниями) с использованием ГК пролонгированного действия, а также препаратов ГЛК Армавискон®Форте и Армавискон®Platinum.

При назначении Армавискона®Форте и Армавискона®Platinum отмечалось значимое клиническое улучшение, сопровождавшееся положительной динамикой индексов Лекена и WOMAC. Обе формы ГЛК оказывали положительное влияние на функциональное состояние суставов по данным опросника KOOS и улучшали качество жизни пациентов, которое оценивалось по EQ-5D. Введение препаратов ГЛК в

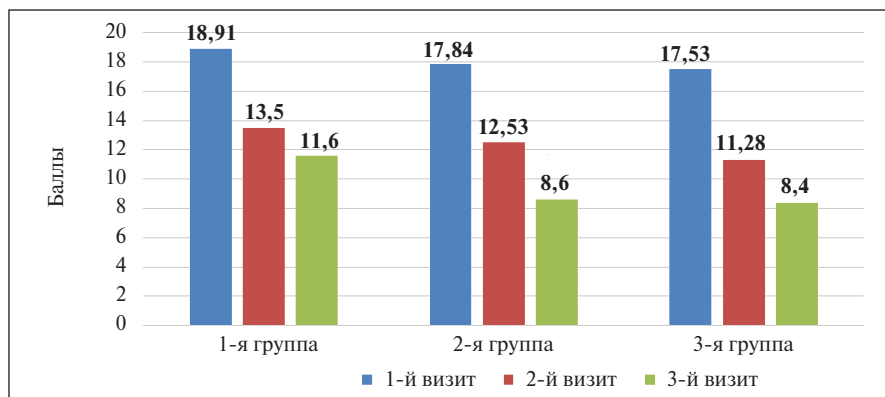


Рис. 6. Динамика спортивной активности и активности на отдыхе по опроснику KOOS

Fig. 6. Dynamics of sports and leisure activities according to the KOOS questionnaire

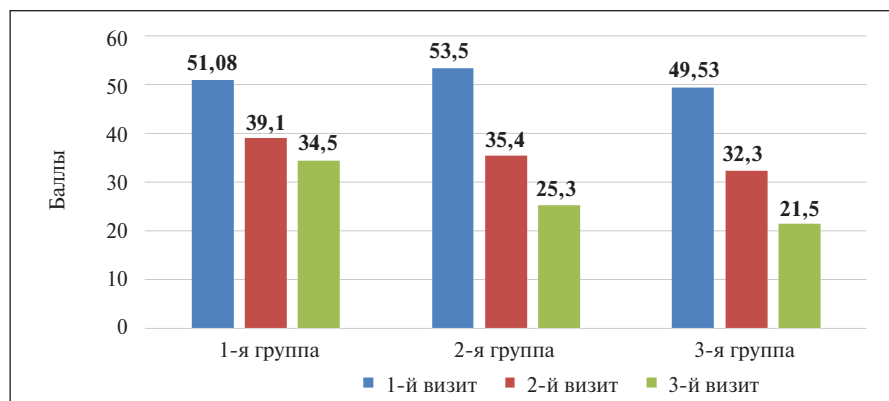


Рис. 7. Динамика выполнения повседневных бытовых движений по опроснику KOOS
Fig. 7. Dynamics of the performance of daily living activities according to the KOOS questionnaire

КС больных ОА существенно снижало потребность в НПВП и позволяло полностью их отменить в части случаев. При использовании в/с инъекций ГлК не зарегистрировано НР, требующих отказа от терапии.

Отмечена большая эффективность в/с введения Армавискона®Platinum по сравнению с Армависконом®Форте и

результаты, чем использование ГлК пролонгированного действия.

Целесообразно продолжить изучение безопасности сравниваемых препаратов, а также связи концентрации и молекулярной массы препаратов ГлК с выраженностью и длительностью клинического эффекта.

ГК, в том числе и по выраженности анальгетического эффекта. В/с введение ГК пролонгированного действия обеспечивало уменьшение боли к 14-му дню терапии. Однако к 60-му дню этот эффект был не столь значимым, как при использовании препаратов ГлК, у нескольких больных (30%) возникала потребность в назначении НПВП. Также у некоторых больных отмечалось повышение АД, которое купировалось с помощью дополнительного назначения гипотензивной терапии.

Таким образом, у больных с симптоматическим ОА в реальной клинической практике в/с введение ГлК позволяет получать более благоприятные

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева ЛИ. Остеоартроз. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР Медиа; 2020. 448 с. [Alekseeva LI. Osteoarthritis. In: Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR Media; 2020. 448 p.].
2. Найманн АИ. Современные тенденции в лечении остеоартрита. Внутрисуставное применение производных гиалуроновой кислоты. Лечащий врач. 2018;(7):42-5. [Naimann AI. Current trends in the treatment of osteoarthritis. Intra-articular use of hyaluronic acid derivatives. *Lechaschii vrach*. 2018;(7):42-5. (In Russ.)].
3. Пешехонова ЛК, Пешехонов ДВ. Основные тенденции патогенетической терапии остеоартроза. Русский медицинский журнал. 2012;(30):1500-4. [Peshekhonova LK, Peshekhonov DV. The main trends in pathogenetic therapy of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;(30):1500-4. (In Russ.)].
4. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Ковалев ВЮ. Локальная терапия глюкокортикоидами. Русский медицинский журнал. 1999;(8):7-10. [Nasonov EL, Chichasova NV, Kovalev VYu. Local therapy with glucocorticoids. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 1999;(8):7-10. (In Russ.)].
5. Насонов ЕЛ. Общая характеристика и механизмы действия ГК. Русский медицинский журнал. 1999;(8):4-7. [Nasonov EL. General characteristics and mechanisms of action of the GC. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 1999;(8):4-7. (In Russ.)].
6. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)*. 2018 Jun 25; 10(7):701. doi: 10.3390/polym10070701.
7. Удовика МН, Жилиев ЕВ, Аношенкова ОН. Эффективность локальных инъекций гиалуроната натрия в терапии заболеваний мягких околосуставных тканей. Поликлиника. 2017;(2):98-104. [Udovika MN, Zhilyaev EV, Anoshenkova ON. The effectiveness of local injections of sodium hyaluronate in the treatment of diseases of soft periarticular tissues. *Poliklinika*. 2017;(2):98-104. (In Russ.)].
8. Пешехонова ЛК, Пешехонов ДВ, Красюков ПА. Актуальные вопросы терапии остеоартроза в реальной клинической практике. Медицинский совет. 2017;(15):97-102. [Peshekhonova LK, Peshekhonov DV, Krasukov PA. Topical issues of osteoarthritis therapy in real clinical practice. *Meditsinskii sovet*. 2017;(15):97-102. (In Russ.)].
9. Altman R, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Oct 26;16:321. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z.
10. George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998 Nov;57(11):637-40. doi: 10.1136/ard.57.11.637.
11. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, et al. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med*. 2018 Feb 16;7(1):6. doi: 10.1186/s40169-017-0180-3.
12. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1957-62. doi: 10.1136/ard.2011.152017. Epub 2011 Aug 17.
13. Hermans J, Bierma-Zeinstra SMA, Bos PK, et al. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 May 7;20(1):196. doi: 10.1186/s12891-019-2546-8.
14. 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 Dec;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
15. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991 May;34(5):505-14. doi: 10.1002/art.1780340502.
16. Фишер Ю. Локальное лечение боли. Москва: МЕДпресс-информ; 2019. С. 176. [Fisher Yu. *Lokal'noe lechenie boli* [Local pain treatment]. Moscow: MEDpress-inform; 2019. P. 176].
17. Ахмеров РР, редактор. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting ТМ. Москва: Литтерра; 2014. 150 с.

[Akhmerov RR, editor. *Regenerativnaya meditsina na osnove autologichnoi plazmy. Tekhnologiya Plasmolifting TM* [Regenerative medicine based on autologous plasma. Plasmolifting TM technology]. Moscow: Litterra; 2014. 150 p.].

18. Маланин ДА, Демкин СА, Демешченко МВ, Байдова КВ. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава II стадии. *Гений ортопедии*. 2017; 23(1):44-51.

[Malanin DA, Demkin SA, Demeshchenko MV, Baidova KV. Platelet-rich autologous plasma in the treatment of patients with stage II osteoarthritis of the knee joint. *Genii ortopedii*. 2017;23(1):44-51. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
04.12.2022/31.01.2023/3.02.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Гротекс». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Grotexmed. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Сочетание спорадического миозита с включениями и болезни Шегрена: обзор литературы и описание случая

Хван Ю.И., Хелковская-Сергеева А.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В статье приведены обзор литературы и клиническое наблюдение пациентки с длительно текущей болезнью Шегрена (БШ) в сочетании со спорадическим миозитом с включениями (СМВ). Диагноз БШ утвержден в соответствии с российскими критериями БШ 2001 г., а также международными критериями ACR 2012 г. и ACR/EULAR 2016 г. Диагноз СМВ был установлен на основании характерной клинической картины: развитие заболевания у женщины после 50 лет с медленно прогрессирующей асимметричной мышечной слабостью и типичным распределением, умеренное повышение уровня креатинфосфокиназы (<10 норм за весь период наблюдения), наличие генерализованного первично-мышечного процесса по данным игольчатой электромиографии, типичной картины поражения мышц по данным магнитно-резонансной томографии и неэффективности высоких доз глюкокортикоидов. Отсутствие гистологического подтверждения не противоречит диагнозу, так как при морфологическом исследовании мышц у больных с типичным течением заболевания в 20% случаев не удается обнаружить характерные признаки СМВ. В настоящее время эффективная патогенетическая терапия СМВ отсутствует. Понимание механизмов развития СМВ позволит разработать действенные методы его лечения.

Ключевые слова: болезнь Шегрена; синдром Шегрена; спорадический миозит с включениями; клинический случай.

Контакты: Юлия Иннокентьевна Хван; julija.hwan@gmail.com

Для ссылки: Хван ЮИ, Хелковская-Сергеева АН. Сочетание спорадического миозита с включениями и болезни Шегрена: обзор литературы и описание случая. Современная ревматология. 2023;17(1):78–82. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-78-82

Combination of sporadic inclusion body myositis and primary Sjögren's syndrome: clinical case and review of literature

Khvan Yu.I., Khelkovskaya-Sergeeva A.N.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The article presents a review of the literature and a clinical observation of a patient with long-term anamnesis of primary Sjögren's syndrome (SS) in combination with sporadic inclusion body myositis (sIBM). The diagnosis of SS was confirmed in accordance with the Russian diagnostic criteria for SS 2001, as well as with the ACR 2012 and ACR/EULAR 2016 criteria. The diagnosis of sIBM was established on the basis of a characteristic clinical picture: the development of the disease in a woman after 50 years of age with slowly progressive asymmetric muscle weakness and a typical distribution, a moderate increase in the level of creatine phosphokinase (<10 norms for the entire observation period), the presence of a generalized primary muscle process according to needle electromyography, a typical picture of muscle involvement according to magnetic resonance imaging, and the ineffectiveness of high doses of glucocorticoids. The absence of histological confirmation does not contradict the diagnosis, since morphological examination of muscles in patients with a typical course of the disease fails to detect characteristic signs of sIBM in 20% of cases.

Currently, there is no effective pathogenetic therapy for sIBM. Understanding the mechanisms of sIBM development will allow to develop effective methods of its treatment.

Keywords: primary Sjögren's syndrome; Sjögren's syndrome; sporadic inclusion body myositis; clinical case.

Contact: Yulia Innokentievna Khvan; julija.hwan@gmail.com

For reference: Khvan YuI, Khelkovskaya-Sergeeva AN. Combination of sporadic inclusion body myositis and primary Sjögren's syndrome: clinical case and review of literature. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(1):78–82. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-78-82

Спорадический миозит с включениями (СМВ) — заболевание из группы идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ). СМВ занимает особое место среди других форм ИВМ, отличаясь как патогенезом, так и клинической картиной. Заболевание развивается у людей старше 50 лет, про-

является медленно прогрессирующей слабостью с вовлечением и проксимальных, и дистальных отделов конечностей, что приводит к постепенной атрофии определенных групп мышц [1, 2]. Особенностью СМВ является избирательность и асимметричность мышечного поражения. Слабость больше вы-

ражена на недоминирующей стороне. Преимущественно страдают четырехглавые мышцы бедер и глубокие сгибатели пальцев рук [1, 2]. Патогенез СМВ представляет собой сочетание аутоиммунного воспаления и необратимой мышечной дегенерации [3]. В мышечном биоптате выявляются мононуклеарные CD8-цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги, внедряющиеся в некротизированные мышечные волокна. В отличие от других форм ИВМ, при СМВ миоциты имеют признаки дегенерации в виде появления вакуолей и внутриклеточных отложений депозитов амилоида. При электронной микроскопии определяются тубулофиламенты (13–18 нм) и патология митохондрий [1, 2].

В 13–24% случаев СМВ сочетается с аутоиммунными заболеваниями, наиболее часто (в 10–12% случаев) – с синдромом/болезнью Шегрена (БШ) [4].

Сочетание синдрома Шегрена и гистологически подтвержденного СМВ впервые было описано в 1982 г. D. Chad и соавт. [5].

Частота различных форм миозита при БШ варьируется, по разным данным, от 0,85 до 14% [6–8]. В метаанализе А. Меуер и соавт. [9] показано, что распространенность СМВ при БШ в 500 раз выше, чем в общей популяции: 2,01 на 100 тыс. пациенто-лет (95% доверительный интервал 1,51–2,69). В 2002 г. P. Kanelloropoulos и соавт. [8] ретроспективно оценили когорту из 518 пациентов с БШ (набранных в период с 1985 по 2002 г.), 6 из них соответствовали диагнозу СМВ, который подтверждался наличием медленно прогрессирующей мышечной слабости и характерных гистологических изменений.

По сообщениям норвежских исследователей G.C. Dobloug и соавт. [10], среди пациентов с СМВ синдром Шегрена выявляется в 10% случаев, антитела к Ro/SSA (анти-Ro/SSA) – в 23%. Была идентифицирована общая генетическая ассоциация этих заболеваний с гаплотипом HLA-DR3 и генотипом DQB 10201 [11, 12], которая часто встречается у норвежцев.

В настоящее время отсутствуют эффективные методы лечения СМВ. Иммуносупрессивная терапия сопутствующей аутоиммунной патологии не приводит к замедлению развития заболевания и нарастанию мышечной силы, а применение высоких доз глюкокортикоидов (ГК) может ускорить прогрессирование болезни, вероятно, из-за раннего возникновения стероидной миопатии [13].

Клиническое наблюдение

Пациентка Р., 63 лет, с молодого возраста отмечает пришеечный кариес. В 49 лет (2006–2007 гг.) перенесла двусторонний паротит. В течение 10 лет у нее развивалась медленно прогрессирующая мышечная слабость в бедрах, больше выраженная в левой нижней конечности (пациентка правша); появились спонтанные падения. Параллельно нарастала сухость во рту и глазах. Через 5 лет присоединились симптомы орофарингеальной дисфагии (пациентка стала испытывать затруднения при проглатывании пищи, отмечала редкие поперхивания жидкостью). Наблюдалась у неврологов, однако заболевание не было диагностировано. Клинические симптомы медленно, но неуклонно прогрессировали. В 2011 г. по направлению ревматолога была проведена биопсия дельтовидной мышцы. Выявленные лимфоидные инфильтраты в толще поперечнополосатой мускулатуры с формированием очагов миозита были интерпретированы как морфологическая картина полимиозита (ПМ). Пациентка госпитализирована с диагнозом ПМ, при обследовании общих анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ) были в пределах

нормы, в биохимическом анализе крови (БАК) – повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) до 400 ед/л (норма 20–170 ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 46 ед/л (норма 0–40 ед/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 58 ед/л (норма 0–38 ед/л), лактатдегидрогеназы до 460 ед/л (норма 130–220 ед/л), ревматоидного фактора (РФ) до 411 МЕд/мл (норма 0–20 МЕд/мл), в иммуноблоте антинуклеарных антител выявлены анти-Ro/SSA, антитела к La/SSB (анти-La/SSB). Был назначен перорально метилпреднизолон (МП) в дозе 40 мг/сут, который пациентка принимала 4 мес без явного клинического эффекта, но с быстрой нормализацией уровня КФК. Использование высоких доз ГК привело к развитию медикаментозного синдрома Иценко–Кушинга, тяжелого остеопороза с компрессионными переломами тел позвонков, асептического некроза головок бедренных костей и инфекционных осложнений (флегмона мягких тканей). Из-за стероидной миопатии пациентка не могла вставать с постели и самостоятельно передвигаться без посторонней помощи. В течение последующих 6 мес доза МП была снижена с 40 до 4 мг, и мышечная сила несколько увеличилась. Сохранялось умеренное повышение уровня маркеров мышечного повреждения. Применение метотрексата подкожно по 15 мг/нед в течение 2 лет не дало результата. В последующие годы миопатия неуклонно прогрессировала. С 2017 г. появилась слабость в мышцах предплечий (в сгибателях запястий и пальцев), больше выраженная в левой руке. Стало трудно удерживать предметы и собирать пальцы в кулак. Прогрессировала дисфагия.

Впервые госпитализирована в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2018 г. При осмотре: кожные покровы чистые, физиологической окраски, окологубные и поднижнечелюстные слюнные железы не увеличены, конъюнктивы не гиперемированы, региональные лимфатические узлы не пальпируются, слизистая оболочка полости рта сухая, красная, чистая, пришеечный кариес, хейлит, свободная слюна не определяется. Походка миопатическая, при ходьбе наблюдается переразгибание в коленных суставах. Не может самостоятельно сесть/встать с корточек, встает со стула при помощи рук, при хождении по неровной поверхности падает. Выраженная гипотрофия четырехглавых мышц бедер и глубоких сгибателей пальцев кистей, больше выраженная слева (пациентка правша, рис. 1, а–в). Мышечная сила снижена в трехглавых мышцах плеч до 5 баллов, в двухглавых – до 7, в сгибателях шеи – до 7, в разгибателях пальцев – до 8, в сгибателях пальцев – до 4 слева и до 5 справа, в подвздошно-поясничных мышцах – до 7, в четырехглавых мышцах бедра – до 1 справа и слева, в бицепсе бедра – до 7. Пальцы в кулак не собирает из-за мышечной слабости. По остальным органам и системам без особенностей.

При обследовании ОАК, ОАМ в норме, в БАК обращает на себя внимание повышение уровней АЛТ до 59,7 ед/л (норма 0–41 ед/л), АСТ до 46,8 ед/л (норма 0–38 ед/л), КФК до 566 ед/л (норма 24–170 ед/л). В иммунологическом анализе крови СРБ – 1,8 мг/л (норма 0–5 мг/л), РФ IgM <9,5 МЕ/мл (норма 0–15 МЕ/мл), анти-Ro/SSA >200 ед/мл (норма 0–25 ед/мл), анти-La/SSB >200 ед/мл (норма 0–25 ед/мл), антинуклеарный фактор Нер2 – 1/640, свечение гомогенное + крапчатое (норма <1/160), С3 – 1,06 г/л (норма 0,9–1,8 г/л), С4 – 0,18 г/л (норма 0,1–0,4 г/л), IgA – 1,9 г/л (норма 0,7–4,0 г/л), IgG – 9,5 г/л (норма 7–16 г/л), IgM – 0,6 г/л (норма 0,4–2,3 г/л), антитела к Jo1 – 1,7 ед/мл (норма 0–25 ед/мл), CD19+ В-лимфоциты – 3,6%.

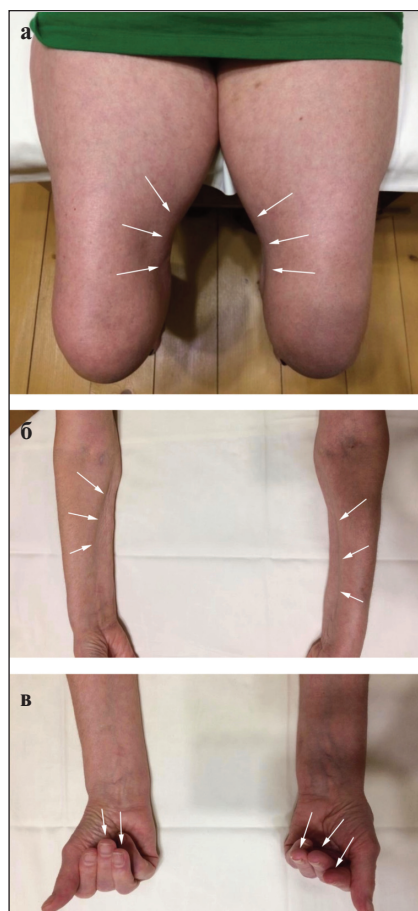


Рис. 1. Атрофия мышц передней поверхности бедра (стрелки, а), внутренней поверхности предплечья (стрелки, б) и слабость сгибателей пальцев (стрелки, в)

Fig. 1. Atrophy of the muscles of the anterior surface of the thigh (arrows, а), inner surface of the forearm (arrows, б) and weakness of the finger flexors (arrows, в)

После стимулированной сиалометрии получено 0,8 мл слюны, при сиалографии в паренхиме железы определяется паренхиматозный паротит в виде больших и нескольких мелких полостей с уровнем жидкости. При осмотре окулистом и проведении проб дано заключение: сухой кератоконъюнктивит (эпителиальная дистрофия роговицы 1-й степени, гипоакризия 3-й степени). При игольчатой электромиографии (иЭМГ) выявлен генерализованный первично-мышечный процесс умеренной активности. При УЗИ мышц сгибателей кисти с двух сторон — симметричная атрофия. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) проксимальных мышц бедер и голеней (рис. 2, 3) в мышцах голени МР-сигнал на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) изменен от *m. soleus* справа, аналогично в режиме STIR; в мышцах бедра МР-сигнал на T1-ВИ изменен от *m. vastus lateralis*, *m. vastus medialis* и *m. vastus intermedius*, подобные же изменения в режиме STIR, данная МР-картина может соответствовать миозиту с включениями.

Установлен диагноз БШ, диагноз ПМ был пересмотрен на СМВ. В течение нескольких последних лет проводилось

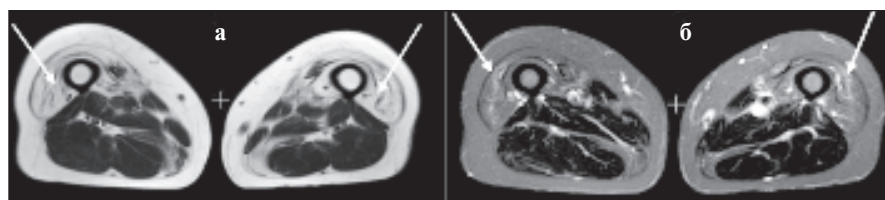


Рис. 2. МРТ мышц бедра: а — на T1-ВИ определяются жировая инфильтрация и гипотрофия мышц, максимально четырехглавой мышцы (*m. vastus medialis*, *intermedius*, *lateralis*; стрелки); б — в режиме STIR отмечается усиление МР-сигнала — отек четырехглавой мышцы бедра (стрелки)

Fig. 2. MRI of the thigh muscles: а — T1-WI shows fatty infiltration and hypotrophy of the muscles, maximally the quadriceps muscle (*m. vastus medialis*, *intermedius*, *lateralis*; arrows); б — in the STIR mode, an increase in the MR signal is noted — swelling of the quadriceps femoris muscle (arrows)

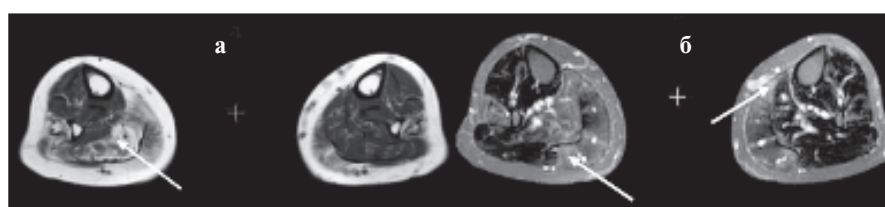


Рис. 3. МРТ мышц голени: а — на T1-ВИ видны жировая инфильтрация и гипотрофия мышц голени, в большей степени правой камбаловидной мышцы (*m. soleus*; стрелки); б — в режиме STIR наблюдается усиление МР-сигнала — отек мышц (стрелки)

Fig. 3. MRI of the calf muscles: а — T1-WI shows fatty infiltration and hypotrophy of the calf muscles, mostly of the right soleus muscle (*m. soleus*; arrows); б — in the STIR mode, an increase in the MR signal is observed — swelling of the muscles (arrows)

лечение ритуксимабом. Был получен клинико-иммунологический ответ с деплецией CD19+ В-лимфоцитов, положительной динамикой функциональных проб слюнных и слезных желез. Однако, несмотря на это улучшение, СМВ неуклонно прогрессировал — появилась слабость аксиальной мускулатуры (рис. 4).

Обсуждение. В нашем клиническом случае диагноз БШ утвержден в соответствии с Российскими критериями БШ НИИР им. В.А. Насоновой 2001 г. [14], а также критериями ACR (American College of Rheumatology) 2012 г. [15] и ACR/EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. [16].

Диагноз СМВ был установлен на основании характерной клинической картины (развитие заболевания у женщины после 50 лет с медленно прогрессирующей асимметричной мышечной слабостью и типичным распределением), умеренного повышения уровня КФК (<10 норм за весь период наблюдения), наличия генерализованного первично-мышечного процесса по данным иЭМГ, типичной картины поражения мышц по данным МРТ и неэффективности высоких доз ГК [17]. Он соответствовал классификационным критериям IBM EULAR/ACR 2017 г. [18].

Отсутствие гистологического подтверждения не противоречит диагнозу, так как при морфологическом исследовании мышц у больных с типичным течением заболевания в 20% случаев не удается обнаружить характерные признаки СМВ, что может быть связано как с неправильно выбранным местом проведения биопсии, так и с длительностью болезни [4]. При ранней стадии болезни морфолог может не обнару-



Рис. 4. Слабость мышц спины
Fig. 4. Weakness of the back muscles

жить включения, преобладают воспалительные изменения мышечного биоптата. В поздней стадии в значительно поврежденной мышце патогномичные признаки СМВ уже отсутствуют, поскольку происходит жировое замещение.

МРТ мышц бедер и голени имеет большое значение в диагностике СМВ. G. Tascia и соавт. [19] оценили МРТ мышц у 17 пациентов с достоверным СМВ, у 2 с вероятным СМВ и у 118 с другими миопатиями. Были выявлены особенности поражения мышц при СМВ, свидетельствующие о высокой

информативности МРТ при этом заболевании. Характерный паттерн поражения — сочетание воспалительных изменений (которые выявляются в режиме STIR) и мышечной дегенерации с замещением мышечной ткани жировой. СМВ отличается избирательностью и асимметричностью поражения — на доминирующей стороне мышцы более сохранены. Наиболее измененными мышцами при СМВ являются четырехглавая мышца (за исключением относительно сохраненной прямой мышцы) бедра и медиальная головка икроножной мышцы [19, 20].

При проведении биопсии важно, чтобы мышца имела признаки активного воспаления (усиление сигнала в режиме STIR и одновременно сохраненную структуру в T1-ВИ), так как при выраженном замещении мышцы жиром биопсия неинформативна [20].

Одним из вспомогательных методов диагностики СМВ является определение антител к цитозольной 5'-нуклеотидазе 1A (сN1A). Они высокоспецифичны (98%) для СМВ и выявляются у 90–95% пациентов. При других формах ИВМ (ПМ, дерматомиозите) и нервно-мышечных заболеваниях антитела к сN1A определяются в 5–10% случаев. Однако была обнаружена их значительная распространенность при системной красной волчанке (0–20%) и синдроме Шегрена (0–36%) [1]. Проведение данного анализа недоступно в Российской Федерации.

Вероятно, СМВ и БШ могут иметь общие патогенетические механизмы. В пользу данного предположения свидетельствуют наличие антител к сN1A и единая генетическая предрасположенность (наличие HLA-DR3) [21, 22]. В описанном случае БШ развилась у пациентки в детском возрасте, а через несколько десятилетий после начала болезни присоединилась неуклонно прогрессирующая мышечная слабость. Ранее считалось, что СМВ может быть поздним осложнением БШ [5].

Закключение. В настоящее время отсутствует эффективная патогенетическая терапия СМВ [1, 23]. ГК, иммуносупрессанты и генно-инженерные биологические препараты не замедляют прогрессирования болезни. Многочисленные клинические испытания не увенчались успехом. В последнее десятилетие достигнут прогресс в изучении механизмов развития СМВ. Понимание патогенеза заболевания позволит разработать эффективные методы его лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Greenberg SA. Inclusion body myositis: clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 May;15(5):257–72. doi: 10.1038/s41584-019-0186-x.
- Антелав ОА, Раденска-Лоповок СГ, Насонов ЕЛ. Диагностические критерии идиопатических воспалительных миопатий. Проблемы их оптимизации. Современная ревматология. 2014;(3):56–65. [Antelava OA, Radenska-Lopovok SG, Nasonov EL. Diagnostic criteria for idiopathic inflammatory myopathies. Problems of their optimization. *Modern Rheumatology Journal*. 2014;(3):56–65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-56-65.
- Антелав ОА. Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(2):191–8. [Antelava OA. Polymyositis/dermatomyositis: differential diagnosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(2):191–8. (In Russ.)].
- Greenberg SA. Pathogenesis of inclusion body myositis. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Nov;32(6):542–7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000752.
- Chad D, Good P, Adelman L, et al. Inclusion Body Myositis Associated With Sjogren's Syndrome. *Arch Neurol*. 1982 Mar;39(3):186–8. doi: 10.1001/archneur.1982.00510150056014.
- Felten R, Giannini M, Nespola B, et al. Refining myositis associated with primary Sjogren's syndrome: data from the prospective cohort ASSESS. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 1;60(2):675–81. doi: 10.1093/rheumatology/keaa257.
- Colafrancesco S, Priori R, Gattamelata A, et al. Myositis in primary Sjogren's syndrome: data from a multicentre cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jul-Aug;33(4):457–64. Epub 2015 Jun 19.
- Kanellopoulos P, Baltoyiannis C, Tzioufas AG. Primary Sjogren's syndrome associated with inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Apr;41(4):440–4. doi: 10.1093/rheumatology/41.4.440.
- Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology*

- (Oxford). 2015 Jan;54(1):50-63. doi: 10.1093/rheumatology/keu289.
10. Dobloug GC, Antal EA, Sveberg L, et al. High prevalence of inclusion body myositis in Norway; a population-based clinical epidemiology study. *Eur J Neurol*. 2015 Apr;22(4):672-e41. doi: 10.1111/ene.12627. Epub 2014 Dec 21.
11. Roitberg-Tambur A, Friedmann A, Safirman C, et al. Molecular analysis of HLA class II genes in primary Sjögren's syndrome. A study of Israeli Jewish and Greek non-Jewish patients. *Hum Immunol*. 1993 Apr;36(4):235-42. doi: 10.1016/0198-8859(93)90130-s.
12. Garlepp MJ, Laing B, Zilko PJ, et al. HLA associations with inclusion body myositis. *Clin Exp Immunol*. 1994 Oct;98(1):40-5. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06604.x.
13. Benveniste O, Guiguet M, Freebody J, et al. Long-term observational study of sporadic inclusion body myositis. *Brain*. 2011 Nov;134(Pt 11):3176-84. doi: 10.1093/brain/awr213. Epub 2011 Oct 12.
14. Васильев ВИ. Синдром Шегрена. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 714 с.
- [Vasil'ev VI. Sjögren's syndrome. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 714 p.]
15. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):475-87. doi: 10.1002/acr.21591.
16. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571. Epub 2016 Oct 26.
17. Leclair V, Lundberg IE. New Myositis Classification Criteria-What We Have Learned Since Bohan and Peter. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Mar 17;20(4):18. doi: 10.1007/s11926-018-0726-4.
18. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Dec;69(12):2271-82. doi: 10.1002/art.40320. Epub 2017 Oct 27.
19. Tasca G, Monforte M, De Fino C, et al. Magnetic resonance imaging pattern recognition in sporadic inclusion-body myositis. *Muscle Nerve*. 2015 Dec;52(6):956-62. doi: 10.1002/mus.24661. Epub 2015 Aug 31.
20. Хелковская-Сергеева АН, Ананьева ЛП, Казаков ДО, Насонов ЕЛ. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике идиопатических воспалительных миопатий. Современная ревматология. 2019;13(1):95-100.
- [Khelkovskaya-Sergeeva AN, Ananyeva LP, Kazakov DO, Nasonov EL. Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of idiopathic inflammatory myopathies. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):95-100. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-95-100.
21. Benveniste O, Stenzel W, Hilton-Jones D, et al. Amyloid deposits and inflammatory infiltrates in sporadic inclusion body myositis: the inflammatory egg comes before the degenerative chicken. *Acta Neuropathol*. 2015 May;129(5):611-24. doi: 10.1007/s00401-015-1384-5. Epub 2015 Jan 13.
22. Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, et al. Cytosolic 5'-nucleotidase 1A autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol*. 2013 Mar;73(3):408-18. doi: 10.1002/ana.23840.
23. Chung SH, Bent EI, Weiss MD, Gardner GC. Sporadic inclusion body myositis and primary Sjögren's syndrome: an overlooked diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2021 Oct;40(10):4089-94. doi: 10.1007/s10067-021-05740-5. Epub 2021 Apr 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.09.2022/03.12.2022/07.12.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы №1021051402790-6.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №1021051402790-6.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Хван Ю.И. <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>

Хелковская-Сергеева А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4804-3689>

Рецидивирующий полихондрит: обзор литературы и описание клинического случая

Денисов Л.Н.¹, Виноградова И.Б.², Бахтина Л.А.²

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

²ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 432017, Ульяновск, ул. III Интернационала, 7

Рецидивирующий полихондрит (РПХ) — редкое заболевание, диагностика которого представляет определенные трудности. Это связано с отсутствием на начальных этапах болезни характерных клинических проявлений, поздним установлением диагноза и трудностями подбора адекватной терапии.

В статье представлены обзор литературы, посвященный диагностике и лечению РПХ, а также клинический случай, особенностью которого является поражение трахеобронхиального дерева и других систем органов при отсутствии классического вовлечения в процесс ушных раковин.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит; диагностика; поражение органов дыхания; клинический случай.

Контакты: Лев Николаевич Денисов; lev-denisov1941@mail.ru

Для ссылки: Денисов ЛН, Виноградова ИБ, Бахтина ЛА. Рецидивирующий полихондрит: обзор литературы и описание клинического случая. Современная ревматология. 2023;17(1):83–88. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-83-88

Recurrent polychondritis: a review of the literature and a clinical case description

Denisov L.N.¹, Vinogradova I.B.², Bakhtina L.A.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²7, III International Street, Ulyanovsk 432017, Russia

Relapsing polychondritis (RPC) is a rare disease, its diagnosis presents certain difficulties. This is due to the absence of characteristic clinical manifestations at the initial stages of the disease, late diagnosis and difficulties in selecting adequate therapy.

The article presents a review of the literature on the diagnosis and treatment of RPC, as well as a clinical case with tracheobronchial tree and other organ systems involvement in the absence of classical auricular involvement.

Keywords: relapsing polychondritis; diagnostics; respiratory system involvement; clinical case.

Contact: Lev Nikolaevich Denisov; lev-denisov1941@mail.ru

For reference: Denisov LN, Vinogradova IB, Bakhtina LA. Recurrent polychondritis: a review of the literature and a clinical case description. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(1):83–88. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-83-88

Рецидивирующий полихондрит (РПХ) — редкое системное прогрессирующее заболевание, характеризующееся повторными рецидивами воспалительного процесса с последующей дегенерацией и деформацией хрящевой ткани ушей, носа, гортани и трахеобронхиального дерева [1–3]. Другие структуры, содержащие протеогликаны, такие как глаза, сердце и внутреннее ухо, также могут вовлекаться. Эти нарушения связаны с развитием системного васкулита, и в соответствии с современными представлениями РПХ относится к группе иммуновоспалительных болезней. С помощью проведенного в 2016 г. кластерного анализа были идентифицированы три формы болезни: благоприятная с хорошим прогнозом (65% случаев), респираторная (25%) и гематологическая (10%) [4].

Поражение трахеобронхиального дерева — один из признаков респираторной формы РПХ, который ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Такие пациенты требуют более интенсивного лечения и в большей степени подвержены развитию инфекции. РПХ с вовлечением трахеобронхиального

дерева отличается от других форм болезни клиническими проявлениями, терапевтическими подходами и эволюцией заболевания [4].

Эпидемиология

РПХ наблюдается в основном у взрослых пациентов среднего возраста с незначительной семейной предрасположенностью, но встречается случаи болезни у очень юных и пожилых людей [5]. Поражаются все этнические группы. В США частота РПХ составляет 1 случай на 3,5 млн жителей, а среди служащих Министерства обороны — 1 случай на 4,5 млн человек [6, 7]. По данным популяционного когортного исследования, распространенность РПХ достигала 0,71 случая на 1 млн населения в течение года [8]. При РПХ вовлечение респираторного тракта отмечается у 20–50% больных [1, 4, 9–11]. Респираторные симптомы в 50% наблюдений помогают установить правильный диагноз. I. Dion и соавт. [4], которые проанализировали данные 142 пациентов с РПХ, обнаружили его трахеобронхиальный вариант в чет-

верти случаев, преимущественно у больных молодого возраста [4]. У пациентов с этим вариантом реже встречалось поражение ушных раковин [11, 12].

Клинические проявления при вовлечении трахеобронхиального тракта

Поражение органов дыхания является первым признаком болезни в 10% случаев [13, 14]. Вовлечение дыхательных путей отмечается на раннем этапе РПХ, в среднем через 2,5 года после установления диагноза [4]. Поражение гортани проявляется болью и воспалением на уровне выше щитовидной железы, сопровождается дисфонией, афонией и охриплостью голоса и приводит к ларингомаляции или стенозу, которые обуславливают появление одышки при вдохе [13, 15].

Развиваются воспаление и деструкция хряща, что приводит к трахео- и бронхомаляции. Костостернальный хондрит встречается у 35% пациентов с РПХ. Его наличие также вызывает нарушение дыхания в результате полной хрящевой деструкции. [13]. РПХ может привести к внезапной смерти вследствие спазма гортани или трахеи или острого отека при выраженном воспалительном процессе. Прогноз ухудшает повышенная частота инфекций нижних дыхательных путей, которые нередко сочетаются с наличием бронхоэктазов. В 22–30% случаев РПХ ассоциируется с аутоиммунными болезнями, которые также могут иметь собственный респираторный компонент [2–4].

Диагностика и классификационные критерии

До сих пор нет валидированной классификации и диагностических критериев РПХ. Диагностика базируется на клинических доказательствах и опыте врача [1, 13, 16]. Наиболее часто используются классификационные критерии C.J. Michet и соавт. [2]. Для подтверждения диагноза РПХ больной должен иметь 2 больших или 1 большой и 2 малых критерия. Ларинготрахеальный критерий относится к числу больших. Необходимо проводить дифференциальную диагностику, особенно с гранулематозом с полиангиитом, который может имитировать РПХ. Наличие позитивных антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), в частности к пероксидазе 3, вовлечение легочной паренхимы, поражение задней нехрящевой трахеальной стенки, почек или деструктивные изменения уха, носа и горла классифицируются как гранулематоз с полиангиитом, а не РПХ. Диагностика РПХ запаздывает — от появления его первых симптомов до верификации заболевания проходит от 1,9 до 3,2 года [1, 7, 8].

Ниже представлены **классификационные критерии РПХ C.J. Michet** [2].

Большие критерии:

- поражение ушной раковины;
- назальный хондрит;
- ларинготрахеальный хондрит.

Малые критерии:

- поражение глаз (конъюнктивит, кератит, эписклерит, увеит);
- потеря слуха, вестибулярная дисфункция;
- серонегативный артрит.

Для подтверждения диагноза достаточно 1 большого и 2 малых критериев. В настоящее время продолжается разработка классификации и диагностических критериев РПХ [17, 18].

Компьютерная томография (КТ) является основным методом исследования при РПХ. Она позволяет подтвердить диагноз и проследить эволюцию болезни. К наиболее частым изменениям при КТ относятся: 1) утолщение трахеальной и бронхотрахеальной стенки >2 мм с кальцификацией или без нее, встречающееся в 40% случаев. Сохранение задней мембранозной части, которая не содержит хряща, является высокочувствительным признаком [19]; 2) уменьшение фиксированного просвета или трахеобронхиальная обструкция, включая подскладочный стеноз гортани. Выявляется при уменьшении диаметра просвета на 25%; 3) трахеобронхомаляция, характеризующаяся выраженным коллапсом трахеального или бронхиального просветов во время выдоха. Такой интенсивный коллапс может поражать трахею, главный бронх или обе эти структуры; 4) мозаичная перфузия, заключающаяся в неоднородности легочной паренхимы с прозрачными очагами сосудистого разрежения (патология) и сверхплотными участками легочной ткани (норма), на которых визуализируется больше сосудов [19].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) считается более чувствительным, чем КТ, методом для выявления различий между фиброзом и воспалением. Однако МРТ имеет ограничения при оценке поражения дыхательных путей из-за слабого пространственного разрешения по сравнению с КТ [20].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) может выявить активные изменения хряща на любой стадии болезни с очень малым пространственным разрешением. ПЭТ также позволяет обнаружить различия между острыми и фиброзными изменениями, особенно у пациентов с изолированным трахеобронхиальным поражением [21–23].

Функциональные легочные тесты должны проводиться для уточнения диагноза и повторяться ежегодно для оценки поражения дыхательных путей и прогрессирования болезни. Их не следует выполнять при наличии инфекции. Спирометрия, кривые объемного расхода и измерение резистентности верхних дыхательных путей помогают выявить их поражение у асимптомных пациентов [23].

Бронхоскопия проводится у пациентов с респираторными симптомами при наличии срочных показаний. Однако ее выполнение требует осторожности и большого опыта, так как возможно развитие серьезных осложнений вплоть до смертельного исхода. Отмечается корреляция данных бронхоскопии с результатами КТ при диагностике стеноза и трахеобронхомаляции [10].

Морфологическое исследование биоптатов переднего трахеального хряща, полученных при бронхоскопии, позволяет определить неспецифические изменения: инфильтрацию хряща перихондральными лимфоплазматическими клетками с малым содержанием базофилов в сочетании с потерей протеогликанов. Хрящ постепенно замещается фиброзной тканью.

Лечение легочной патологии при РПХ

Терапевтические подходы базируются большей частью на опыте врача, описаниях случаев в медицинской литературе и сотрудничестве между пульмонологами, ревматологами и интернистами. Основная цель лечения — контроль симптомов и стабилизация нарушений со стороны дыхательных путей [9].

Медикаментозная терапия включает глюкокортикоиды (ГК) — самый важный компонент лечения, демонстрирующий

хороший эффект. Обычно ГК назначают в дозе 1 мг/кг массы тела в пересчете на преднизолон, но доза может варьироваться в зависимости от тяжести болезни. Иногда прибегают к внутривенному введению высоких доз метилпреднизолона, если пероральный прием недостаточно эффективен или имеется острый респираторный дистресс-синдром. ГК используются для подавления воспалительной активности при продолжительном обострении процесса. При наличии инфекции ГК применяют в комбинации с антибиотиками [24]. Большинству пациентов требуется длительное лечение ГК, в течение нескольких месяцев или даже лет [1, 9]. При недостаточной эффективности ГК их комбинируют с иммуносупрессивными препаратами: метотрексатом (МТ), циклофосфамидом, азатиоприном (АЗА) или микофенолата мофетилем. Использование иммуносупрессоров позволяет также снизить дозу ГК. Выбор агентов эмпирический, но МТ применяется более широко и оказывается более эффективным [1]. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) также назначают при РПХ [25–27]. В отдельных клинических наблюдениях показана эффективность инфликсимаба (ИНФ) на ранней стадии болезни [27]. Однако применение этих ГИБП не основывается на каких-либо клинических исследованиях, поэтому эффективность различных их групп трудно сопоставить. Адалimumаб (АДА) и ИНФ используются наиболее часто. В первые 6 мес полный и частичный ответ на лечение отмечается менее чем у 2/3 больных. Хотя АДА показал наиболее благоприятные результаты, почти все пациенты отменили его из-за потери эффективности или из-за неблагоприятных реакций, главным образом инфекционных осложнений [26].

Локальная терапия может проводиться только в специализированных центрах, имеющих отделения торакальной хирургии. Она заключается в интервенционном эндоскопическом лечении с использованием главным образом ригидной бронхоскопии и включает термокоагуляцию, лазеротерапию, баллонную дилатацию или применение бронхоскопов увеличенного размера и трахеобронхиальных протезов. Интервенционная эндоскопия сопровождается риском возможного обострения, перфорации и миграции протеза, бронхоспазма, усиления кашля и увеличения секреции мокроты с обструкцией протеза [28]. Решение о локальной или общей терапии или их комбинации должно приниматься в каждом случае мультидисциплинарной бригадой специалистов с участием пульмонолога, ревматолога, рентгенолога и терапевта [4]. Респираторная физиотерапия играет важную роль в бронхиальном дренаже, который улучшает вентиляцию и предотвращает развитие вторичной инфекции. При наличии умеренного или выраженного трахеобронхиального поражения следует проводить скрининг на обструктивное апное во сне или на гиперкапнию, что может повысить эффективность неинвазивной вентиляции и явиться в некоторых случаях альтернативой интервенционной эндоскопии [28, 29].

Пациентов с инфекционными осложнениями, особенно при наличии бронхоэктазов, необходимо вакцинировать против пневмококка и гриппа. Для профилактики развития инфекции назначают малые дозы азитромицина.

Общая выживаемость при РПХ значительно улучшилась: так, в 1986 г. десятилетняя выживаемость составляла 55% [2], а в последние годы — уже 83% [4]. Оптимизация прогноза болезни частично связана с применением интервенционной терапии, однако заболеваемость и смертность остаются высокими, особенно при вовлечении в процесс трахеобронхи-

ального дерева [4]. Для оценки активности РПХ предложен индекс активности (Relapsing Polychondritis Disease Activity Index, RPDAI), разработанный на основе клинических и биологических данных [30]. Он состоит из 27 пунктов, включая респираторный хондрит с легочной недостаточностью или без нее. Разработан индекс степени поражения при РПХ (Relapsing Polychondritis Damage Index, RPDAM). Он содержит 3 дополнительных респираторных пункта: постоянные деформации грудной клетки, дисфония и обструктивный синдром (гортани, трахеи и бронхов) [31, 32].

Приводим описание больной РПХ с преимущественным поражением органов дыхания.

Клиническое наблюдение

Пациентка 3., 59 лет, предъявляла жалобы на кашель, преимущественно сухой, периодически стридорозное дыхание, одышку при незначительной физической нагрузке, боль в тазобедренных и левом коленном суставах, деформацию носа.

Анамнез заболевания: больна с июня 2017 г., когда появились стойкая припухлость в левом коленном суставе, отек левой нижней конечности, дактилит пальцев стоп. Позже присоединились артрит и тугоподвижность суставов кистей. По месту жительства выявлены повышенные уровни СРБ и СОЭ. Ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду и антитела к ДНК не обнаружены. Установлен диагноз воспалительной артропатии. Начата терапия МТ, выполнено внутрисуставное введение дипроспана без достаточного эффекта. Пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница». После обследования назначен сульфасалазин в дозе 2 г/сут. Выписана с рекомендацией регулярного наблюдения у ревматолога.

В сентябре 2017 г. в связи со снижением остроты зрения осмотрена офтальмологом, диагностированы эписклерит, увеит, витреит. В октябре 2018 г. возникла седловидная деформация носа, постепенно стала ощущать затруднение дыхания, появился кашель. Повторно обратилась к ревматологу в декабре 2017 г., проведено обследование на антинуклеарные антитела, АНЦА. На основании полученных данных были исключены системные заболевания соединительной ткани и гранулематоз с полиангиитом. В связи с прогрессированием поражения легких была госпитализирована в пульмонологическое отделение и выписана с диагнозом неконтролируемой бронхиальной астмы, назначен преднизолон в дозе 10 мг/сут.

В декабре 2017 г. при КТ органов грудной клетки выявлены утолщение стенок бронхов, плевродиафрагмальные спайки, изменения хрящевой части ребер, интерпретированные как консолидированные переломы. 24.01.2018 в связи с резистентным течением поражения легких проведена бронхоскопия. Диагностированы диффузный бронхит, резкое сужение бронхов за счет отека. На основании наличия признаков поражения хрящевой ткани (артрит, седловидная деформация носа, эписклерит, увеит, витреит, вовлечение в процесс бронхиального дерева) установлен диагноз РПХ (рис. 1). Начата терапия ГК 0,75 мг/кг в пересчете на преднизолон в сочетании с МТ в дозе 20 мг/нед. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика в виде регресса артрита, улучшения состояния бронхов, нормализации лабораторных показателей.

В августе 2018 г. пациентка перенесла опоясывающий герпес, осложненный герпетическим кератитом. Терапия МТ была временно прервана и возобновлена через 1 мес. Выраженное



Рис. 1. Назальный хондрит. Седловидная деформация носа
Fig. 1. Nasal chondritis. Saddle nose deformity

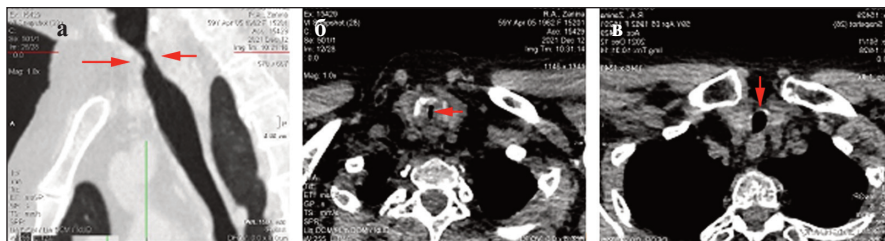


Рис. 2. КТ трахеи в сагиттальной (а) и коронарной (б, в) проекциях: а — локальное сужение просвета трахеи до 8 мм по типу песочных часов на уровне Т1–II (стрелки); б — стеноз трахеи (стрелка); в — просвет трахеи ниже уровня стеноза (стрелка)
Fig. 2. CT scan of the trachea in the sagittal (a) and coronal (b, c) projections: а — local sand-glass type narrowing of the tracheal lumen up to 8 mm at the level of T1–II (arrows); б — stenosis of the trachea (arrow); c — lumen of the trachea below the level of stenosis (arrow)

ухудшение самочувствия отметила с марта 2019 г., когда стала нарастать одышка, усилился кашель. Доза ГК была увеличена до 30 мг/сут. При бронхоскопии обнаружен выраженный отек слизистой оболочки бронхов с яркой гиперемией. Осмотрена пульмонологом, проведен курс антибактериальной терапии, увеличена доза ингаляционных ГК, наблюдался положительный эффект бронхоскопической санации.

В октябре 2020 г. резко усилилась одышка, больная была госпитализирована в пульмонологическое отделение. Увеличена доза преднизолона до 35 мг/сут, назначен АЗА по 50 мг 2 раза в день. С 2020 г. регулярно использует концентратор кислорода, доза преднизолона снижена до 10 мг/сут. В августе 2021 г. доза АЗА увеличена до 150 мг/сут с поддерживающей дозой преднизолона 10 мг/сут.

После физической нагрузки и переохлаждения в декабре 2021 г. самочувствие ухудшилось: резко усилилась одышка, появился кашель с болью в грудной клетке. В связи с тяжестью состояния госпитализирована в ревматологическое отделение ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» с последующим переводом в реанимационное отделение. Находилась на лечении с 30.12.2021 по 12.01.2022. Общее состояние средней тяжести, в сознании. Отмечается одутловатость лица, на коже предплечий и тыле кистей — множественные элементы, расцененные как последствия длительного приема ГК, экхимозы в местах инъекций. При аускультации — везикулярное дыхание, выслушиваются свистящие хрипы, больше в правых отделах легких. Границы сердца расширены. Тоны ритмичные, ясные. Артериальное давление — 150/100 мм рт. ст., число сердечных сокращений — 101 в минуту. Костно-суставная система: деформация коленных суставов, больше слева, пастозность стоп и области голеностопных суставов. Со стороны других органов — возрастные изменения. Общий анализ крови от 31.12.2021: Нб — 138,0 г/л; эр. — $4,8 \cdot 10^{12}/л$; л. — $11,3 \cdot 10^9/л$; СОЭ — 38,0 мм/ч, СРБ — 19,45 мг/л. Биохимические показатели и данные коагулограммы в пределах нормы.

Рентгенография органов грудной клетки от 30.12.2021: легочный рисунок усилен, деформирован с участками пневмофиброза, пневмосклероза. Купола диафрагмы четкие, синусы свободные. Сердце несколько расширено влево.

Консультация отоларинголога: подскладочный стеноз гортани I–II степени. Деформация наружного носа по типу седловидного. Субатрофический ринит.

КТ органов грудной клетки от 04.01.2022: легочный сосудистый рисунок усилен, сгущен и деформирован, плеврокостальные, плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон, линейные тяжи пневмофиброза. Отмечается локальное сужение просвета трахеи до 8 мм на протяжении 9 мм на уровне тела Т1–II (рис. 2, а–в). Корни легких структурны. Лимфатические узлы не увеличены. Локальное циркулярное сужение просвета гортани на уровне C5–VI на протяжении 12,5 мм. Перелом бокового отрезка IX ребра справа, консолидированные переломы V и VI ребер справа, III и IV ребер слева.

Проведена консультация торакального хирурга, установлен диагноз: системный полихондрит с поражением хрящей бронхального дерева, суставов, глаз, хрящей наружного носа. Субтотальный стеноз трахеи. Дыхательная недостаточность III степени.

Рекомендована консультация в федеральном центре хирургии для решения вопроса о возможности оперативной коррекции субтотального стеноза трахеи. С 13.01 по 31.01.2022 пациентка находилась в хирургическом отделении Клиники факультетской хирургии ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Выписана с диагнозом: рубцовый стеноз подскладочного отдела гортани. Стенозы бронхов обоих легких, ассоциированные с РПХ.

Рекомендована консультация в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». 02.02.2022 на основании жалоб пациентки, анамнеза болезни, клинической симптоматики, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования и объективного осмотра ревматологом установлен диагноз: РПХ с поражением трахеобронхального дерева (субтотальный стеноз трахеи, стеноз бронхов обоих легких). Подскладочный стеноз гортани, серонегативный артрит, деформация наружного носа по типу седловидного, поражение глаз (эписклерит, увеит, витреит). Осложнения: бронхообструктивный синдром. Пневмофиброз. Дыхательная недостаточность III степени. Остеопороз смешанного генеза (постменопаузальный и глюкокортикоидный). Сросшийся

перелом V–VI ребер справа, III–IV ребер слева. Гипертоническая болезнь 2-й степени.

Обсуждение. Особенностью данного случая является поздняя диагностика редко встречающегося заболевания, основным клиническим проявлением которого явилось поражение трахеобронхиального дерева при отсутствии на начальных этапах наиболее часто диагностируемого поражения ушных раковин. Согласно данным литературы, отмечена отрицательная корреляция между трахеобронхиальными нарушениями и вовлечением ушной раковины [11, 12]. Первыми клиническими проявлениями заболевания являлись признаки поражения суставов — артрит, тугоподвижность суставов кистей и дактилит пальцев стоп. Был установлен диагноз воспалительной артропатии с последующим назначением МТ и сульфасалазина. В 2017–2018 гг. диагностированы эписклерит, увеит, витреит, и появились седловидная деформация носа, затрудненное дыхание и кашель. На основании клинических симптомов, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования был исключен гранулематоз с полиангиитом. При бронхоскопии выявлены диффузный бронхит, резкое сужение бронхов. С учетом на-

личия признаков поражения хрящевой ткани: артрит, седловидная деформация носа, эписклерит, увеит, витреит, а также поражения трахеобронхиального дерева диагностирован РПХ. В последующем развились локальное циркуляторное сужение просвета гортани на уровне C_{v-vi} на протяжении 12,5 мм, локальное сужение просвета трахеи до 8 мм на протяжении 9 мм на уровне тела T₁₋₁₁ и подскладочный стеноз гортани. Согласно классификационным критериям С.Ж. Michet и соавт. [2], диагноз РПХ не вызывает сомнения: имеются 2 больших (назальный хондрит, ларинготрахеальный хондрит) и 2 малых (поражение глаз, серонегативный артрит) критерия, хотя для установления диагноза достаточно 1 большого и 2 малых критериев. Лечение преднизолоном в дозе 0,75 мг/кг, МТ и АЗА, а также курсы антибактериальной терапии и бронхоскопической санации привели к регрессии артрита, улучшению состояния бронхов и нормализации лабораторных показателей.

Заключение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует важность ранней диагностики болезни и своевременного назначения адекватного лечения с учетом особенностей клинических проявлений, данных лабораторных и инструментальных методов обследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Trenthaut DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med.* 1998 Jul 15; 129(2):114–22. doi: 10.7326/0003-4819-129-2-199807150-00011.
2. Michet CJ, McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis: Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med.* 1986 Jan; 104(1): 74–8. doi: 10.7326/0003-4819-104-1-74.
3. McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis, prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1976 May; 55(3):193–215.
4. Dion I, Costedoat-Chalumeau N, Sene D, et al. Relapsing polychondritis can be characterized by three different clinical phenotypes: Analysis of recent series of 142 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Dec; 68(12): 2992–3001. doi: 10.1002/art.39790.
5. Belot A, Duquesne A, Job-Deslandre, et al. Pediatric-onset relapsing polychondritis: case series and systematic review. *J Pediatr.* 2010 Mar; 156(3):484–9. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.045. Epub 2009 Nov 1.
6. Lutha HS. Relapsing polychondritis. In: Klippel IH, Diepe PA, editors. *Rheumatology*. Vol 27. St. Louis: Mosby; 1998. P. 1–4.
7. Mathew SD Battafarano DF, Morris MI. Relapsing polychondritis in Department of Defense population and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Aug; 42(1): 70–83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.12.007. Epub 2012 Mar 13.
8. Hazra SD, Drogan A, Charlton I, et al. Incidence and mortality of relapsing chondritis in the UK: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Dec; 54(12):2181–7. doi: 10.1093/rheumatology/kev240. Epub 2015 Jul 17.
9. Rafeq S, Trenthaut D, Ernst A. Pulmonary manifestations of relapsing polychondritis. *Clin Chest Med.* 2010 Sep; 31(3):513–8. doi: 10.1016/j.ccm.2010.04.004. Epub 2010 Jun 20.
10. Ernst A, Rafeq S, Boisselle P, et al. Relapsing chondritis and airway involvement. *Chest.* 2009 Apr; 135(4):1024–30. doi: 10.1378/chest.08-1180. Epub 2008 Nov 18.
11. Shimizu J, Yamano V, Yudoh K, Suzuki N. Organ involvement pattern suggests subgroups within relapsing polychondritis: comment on the article by Dion et al. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jan; 70(1):148–9. doi: 10.1002/art.40330. Epub 2017 Nov 28.
12. Dion I, Costedoat-Chalumeau N, Piette IG. Reply. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jan; 70(1):149. doi: 10.1002/art.40329. Epub 2017 Nov 28.
13. Puechal X, Terrier B, Mouthon L, et al. Relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine.* 2014 Mar; 81(2):118–24. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.01.001. Epub 2014 Feb 18.
14. Tillie-Leblond I, Wallaert B, Leblond D, et al. Respiratory involvement in relapsing polychondritis. Clinical, functional, endoscopic and radiographic evaluations. *Medicine (Baltimore).* 1998 May; 77(3):168–76. doi: 10.1097/00005792-199805000-00002.
15. Suyama Y, Ishimoto SI, Hagiwara K. Clinical images: arytenoid chondritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jun; 69(6):1193. doi: 10.1002/art.40088. Epub 2017 Apr 28.
16. Sharma A, Gnanapandithan K, Sharma K, Sharma S. Relapsing polychondritis: a Review. *Clin Rheumatol.* 2013 Nov; 32(11):1575–83. doi: 10.1007/s10067-013-2328-x. Epub 2013 Jul 26.
17. Piette IC, Dion I, Costedoat-Chalumeau N. News of relapsing polychondritis: the patient experience. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Aug; 70(8):1121–3. doi: 10.1002/acr.23490.
18. Ferrada MA, Merkel PA, Sikora KA, et al. International consensus exercise to develop candidate items for classification criteria in relapsing polychondritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69:2100.
19. Brillet PY, Marna N, Nunes H, et al. CT imaging features of pulmonary involvement in connective tissue disorders. *J Radiol.* 2009 Nov; 90(11 Pt 2):1854–68. doi: 10.1016/s0221-0363(09)73288-3.
20. Fhais WM, Nikolaou K, Sprengler W, et al. Imaging diagnosis of relapsing polychondritis and correlation with clinical and serological data. *Skeletal Radiol.* 2016 Mar; 45(3):339–46. doi: 10.1007/s00256-015-2270-x.
21. Yamashita H, Takahashi H, Kubota K, et al. Utility of fluorodeoxy glucose positron emission tomography/computed tomography for early diagnosis and evaluation of disease activity of relapsing polychondritis: a case series and literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Aug; 53(8):1482–90. doi: 10.1093/rheumatology/keu147. Epub 2014 Mar 27.
22. Wang I, Lin X, Pu C, Chen V. 18F-FDG PET/CT is an ideal imaging for the early diagnosis of relapsing polychondritis: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jul; 96(30):e7503. doi: 10.1097/MD.00000000000007503.
23. Gibson GI, Davis P. Respiratory complication of relapsing polychondritis. *Am Rev*

- Respir Dis.* 1986 Jun;133(6):1120-3. doi: 10.1164/arrd.1986.133.6.1120.
24. Lahmer T, Treiber M, von Werder L, et al. Relapsing chondritis: an autoimmune disease with many faces. *Autoimmun Rev.* 2010 Jun; 9(8):540-6. doi: 10.1016/j.autrev.2010.02.016. Epub 2010 Mar 6.
25. Kemta Lekpa E, Kraus VB, Chevalier X. Biologics in relapsing polychondritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Apr; 41(5):712-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.08.006. Epub 2011 Nov 8.
26. Moulis G, Pugnet G, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Aug; 77(8):1172-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212705. Epub 2018 Mar 13.
27. Kingdon I, Roscamp I, Sangle S, D'Cruz D. Relapsing polychondritis: a clinical review for rheumatologists. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Sep 1;57(9):1525-32. doi: 10.1093/rheumatology/kex406.
28. Yamaguchi H, Komase V, Ono A, et al. Successful treatment with non-invasive positive-pressure ventilation based on prediction of disease onset using CT and respiratory function tests in an elderly patient with relapsing polychondritis. *Intern Med.* 2013;52(10):1085-9. doi: 10.2169/internalmedicine.52.9035. Epub 2013 May 15.
29. Riha RL, Douglas NS. Obstructive sleep/apnoea/hypapnoea as initial presentation of relapsing polychondritis. *Int J Clin Pract.* 2004 Jan;58(1):97-9. doi: 10.1111/j.1368-5031.2004.0065.x.
30. Arnaud L, Devilliers H, Peng SL, et al. The relapsing polychondritis disease activity index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec;12(2):204-9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.005. Epub 2012 Jul 5.
31. Mertz P, Belot A, Cervera R, et al. The relapsing polychondritis damage index (RPDAM): Development of a disease-specific damage score for relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine.* 2019 May;86(3):363-368. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.11.001. Epub 2018 Nov 15.
32. de Montmollin N, Dusser D, Lorut C, et al. *Autoimmun Rev.* 2019 Sep;18(9):102353. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102353. Epub 2019 Jul 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.09.2022/15.11.2022/20.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Денисов Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6064-7880>

Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>

Бахтина Л.А. <https://orcid.org/0000-0003-0625-061X>

Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2 пациентки с ревматоидным артритом и вторичным АА-амилоидозом легких

Воробьева О.В., Романова Л.П.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары
Россия, 428015, Чебоксары, Московский проспект, 15

При ревматических заболеваниях риск развития инфекций выше, чем в общей популяции. В статье описан случай инфицирования SARS-CoV-2 пациентки с ревматоидным артритом (РА) и вторичным АА-амилоидозом легких с летальным исходом. В условиях пандемии COVID-19 больные РА с вторичным АА-амилоидозом и фиброзом легких, вероятно, представляют особую группу риска развития тяжелого течения данной инфекции с летальным исходом.

Ключевые слова: COVID-19; ревматоидный артрит; амилоидоз; легкие.

Контакты: Ольга Васильевна Воробьева; olavorobeva@mail.ru

Для ссылки: Воробьева ОВ, Романова ЛП. Клинический случай инфицирования SARS-CoV-2 пациентки с ревматоидным артритом и вторичным АА-амилоидозом легких. Современная ревматология. 2023;17(1):89–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-89-92

Clinical case of SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis and secondary AA-amyloidosis of the lungs

Vorobeva O.V., Romanova L.P.

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary
15, Moskovsky Prospect, Cheboksary 428015, Russia

In rheumatic diseases, the risk of infections development is higher than in the general population. The article describes a case of SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis (RA) and secondary AA-amyloidosis of the lungs, which led to a fatal outcome. In the context of the COVID-19 pandemic, RA patients with secondary AA-amyloidosis and pulmonary fibrosis are likely to represent a special risk group for developing a severe course of this infection with a fatal outcome.

Keywords: COVID-19; rheumatoid arthritis; amyloidosis; lungs.

Contact: Olga Vasilievna Vorobeva; olavorobeva@mail.ru

For reference: Vorobeva OV, Romanova LP. Clinical case of SARS-CoV-2 infection in a patient with rheumatoid arthritis and secondary AA-amyloidosis of the lungs. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(1):89–92. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-89-92

Согласно официальной статистике, в 2019 г. зарегистрировано 319 730 больных (274,3 на 100 тыс.) ревматоидным артритом (РА), что на 3% больше, чем в 2018 г. В генезе тканевых повреждений при РА важная роль принадлежит высокомолекулярным иммунным комплексам, которые циркулируют в крови и осаждаются на базальной мембране сосудов, в клетках и тканях, вызывая воспаление. Клетки синовиальной оболочки продуцируют ряд веществ, включая коллагеназу и стромелизин, интерлейкин (ИЛ) 1, фактор некроза опухоли α (ФНО α), которые стимулируют деструкцию хряща и резорбцию кости. Гиперплазированная синовиальная ткань (паннус) приводит к разрушению хряща, субхондральной костной ткани, капсулы суставов и связки [1]. При РА, кроме поражения суставов, отмечаются висцеральные проявления в виде изменений соединительной ткани и сосудов микроциркуляторного русла серозных оболочек, сердца, легких и других органов. Нередко вовлекаются почки с развитием гломерулонефрита, пиелонефрита, амилоидоза. По статистическим данным, в Европе АА-амилоидоз

развивается в среднем у 6% больных РА, в США – у 1% [2]. В России в ранних исследованиях по прижизненной диагностике АА-амилоидоза у пациентов с РА установлена относительно невысокая его распространенность, которая составила около 4,3% [3]. Воспалительные цитокины (ИЛ1, ФНО α , ИЛ6), вырабатываемые при РА, способствуют накоплению аномальных белков, служащих аутоантигенами и вызывающих образование аутоантител. В результате взаимодействия антигена с антителом происходит осаждение грубодисперсных белков, участвующих в образовании амилоида. Откладываясь в тканях, амилоидные массы вытесняют функционально специализированные элементы органа, что ведет к их повреждению [4, 5]. При вторичном АА-амилоидозе поражаются в основном почки, селезенка, печень, надпочечники, легкие.

Несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению количества новых случаев заражения COVID-19 во многих странах, говорить об окончании пандемии еще рано. Актуальность данной проблемы сохраняется из-за риска вспышек

болезни, появления новых штаммов вируса. Это особенно важно для пациентов с РА, поскольку у них риск развития инфекций выше, чем в общей популяции [6].

Представляем случай инфицирования SARS-CoV-2 пациентки с РА и вторичным АА-амилоидозом легких.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ф., 1952 г. рождения, 29.07 по 31.07.2022 находилась на стационарном лечении в нейрохирургическом отделении БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии. Поступила в сопровождении бригады скорой медицинской помощи в тяжелом состоянии. Жалоб не предъявляла из-за когнитивных нарушений.

Дебют РА в 1992 г. после перенесенной ангины с боли и припухания лучезапястных и межфаланговых суставов кистей, боли в плечевых, голеностопных суставах, утренней скованности до 30 мин. На разгибательной поверхности предплечья определялись ревматоидные узелки. Был установлен диагноз РА. Получала преднизолон, нестероидные противовоспалительные препараты. Антитела к циклическому цитрулированному пептиду — 46 Ед/мл. В 2004 г. на рентгенограмме кистей определялись эрозии, вывихи и подвывихи пястно-фаланговых суставов. Базисные противовоспалительные препараты не принимала. В 2010 г. после переохлаждения появились кашель, миалгии, одышка, подъем температуры до 38,2 °C. На рентгенограмме легких признаков пневмонии не выявлено, но обнаружены участки ячеистого фиброза в нижних отделах. Была госпитализирована для лечения.

По данным обследования: СОЭ — 45 мм/ч., уровень креатинина — 138 мкмоль/л, СРБ — 28 мг/л, ревматоидный фактор — 0. В общем анализе мочи белок — 0,5 г/л. На фоне терапии наблюдалась положительная динамика со стороны легких, СОЭ уменьшилась до 27 мм/ч.

В 2019 г. после падения диагностирован закрытый перелом шейки левой бедренной кости со смещением отломков. 30.09.2019 было проведено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава. В ноябре 2020 г. диагностирован закрытый перелом правой ключицы со смещением.

За неделю до госпитализации в нейрохирургическое отделение усилились кашель и одышка на фоне высокой температуры тела (38,3 °C); из-за сильной боли в позвоночнике, появившейся после падения с высоты собственного роста, была обездвижена.

При поступлении, по данным объективного осмотра, телосложение гиперстеническое, рост — 158 см, масса тела — 72 кг. В легких ослабленное дыхание в дорсальных отделах, влажные мелкопузырчатые хрипы, укорочение перкуторного звука. Частота дыхательных движений — 32 в минуту. Со стороны сердечно-сосудистой системы: ритм правильный с частотой сердечных сокращений 136 в минуту. Артериальное давление — 125/80 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень на уровне края реберной дуги, безболезненная. Мочепуспускание свободное, безболезненное. Отеки голеней и стоп.

По результатам лабораторно-инструментального обследования: мазок на коронавирусную инфекцию положительный. При компьютерной томографии легких от 29.07.2022 выявлены COVID-ассоциированная пневмония с поражением до 80% легких, двусторонний гидроторакс, медиастинальная лимфаденопатия. Патологические компрессионные переломы T_{VI}-х, T_{XII}, L_I на фоне выраженного остеопороза.

В общем анализе крови отмечались клинически значимые отклонения: повышение уровня лейкоцитов до 26,70 (3,39–8,86) · 10⁹/л, нейтрофилов — до 8,95 (1,50–5,00) · 10⁹/л, лимфоцитов — до 5,2 (1,05–2,87) · 10⁹/л. В биохимическом анализе крови: мочевины — 14,4 (2,8–8,3) ммоль/л, общий белок — 55,0 (65,0–85,0) г/л, альбумин — 27,1 (35,0–52,0) г/л, остальные показатели в пределах референсных значений. СРБ — 215 (0–6) мг/л, ферритин — 638,5 (20,0–200,0) нг/мл. Коагулограмма: протромбиновый индекс — 127,0 (80,0–125,0) %, тромбиновое время — 29,0 (15,8–24,9) с, фибриноген — 8,0 (2,4–5,0) г/л, международное нормализованное отношение — 5,00 (0,85–1,50), активированное частичное тромбопластиновое время — 39 (25,1–36,5) с, протромбиновое время — 20,0 (9,4–14,0) с, тропониновый тест отрицательный. Выявлены уменьшение индекса РаО₂/FiO₂ в сочетании с низким РаСО₂ и развитие респираторного алкалоза.

Электрокардиография (ЭКГ) от 29.07.2022: ритм синусовый с частотой 150 в минуту. Интервал QT в пределах нормы. Реполяризация без особенностей. ЭКГ от 30 и 31.07.2022 без существенной отрицательной динамики.

Проводимое лечение (антибактериальные, гормональные препараты, профилактика тромбоэмболии легочной артерии, искусственная вентиляция легких, инвазивная вентиляция легких) без эффекта. Нарастали явления легочной недостаточности. 31.07.2022 констатируется биологическая смерть. Установлен клинический диагноз: основное заболевание — коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Осложнения основного заболевания: двусторонний COVID-ассоциированный пневмонит, альвеолит, тяжелое течение; двусторонний гидроторакс; острая дыхательная недостаточность. Сопутствующее заболевание: ревматоидный полиартрит, серопозитивный, эрозивный, рентгенологическая стадия III, активность 2-й степени, состояние после тотального эндопротезирования левого тазобедренного сустава от 30.09.2019.

При секционном исследовании в головном мозге при микроскопическом анализе выявлены периваскулярный и перицеллюлярный отек. В плевральных полостях с двух сторон определялось по 250,0 мл прозрачной бесцветной жидкости. Передние края легких не прикрывали средостение. Легкие синюшно-розоватого цвета, с участками неравномерных уплотнений, тяжелые, с безвоздушными областями, преимущественно в задних отделах. Бронхи проходимы, в их просвете — прозрачная пенная жидкость, слизистая оболочка серого цвета. При микроскопическом исследовании отмечались полнокровие, эритроциты, сладж; распространенные дистелектазы/ателектазы. В стенках альвеол — участки некрозов и десквамация альвеолярного эпителия в виде разрозненных клеток или пластов, участки кровоизлияний и гемосидерофагии (рис. 1, а, б). Сосуды полнокровные, окруженные периваскулярными инфильтратами. К стенкам отдельных альвеол прилежали фрагментированные гиалиновые мембраны. В просвете групп альвеол выявлялся фибринозный экссудат, на отдельных участках — с примесью бактериальной флоры; неравномерно выраженный интеральвеолярный отек; в части альвеол — фибрин с организацией. Встречались эмфизематозно расширенные альвеолы, интерстициальный пневмофиброз (рис. 1, в), нейтрофильная инфильтрация (рис. 1, г), отложение амилоида в межальвеолярных перегородках (рис. 1, д, е), внутриальвеолярно, вокруг капилляров, ветвей легочной артерии и вены.

С целью верификации белка-предшественника амилоидного поражения использовался иммуногистохимический метод с ан-

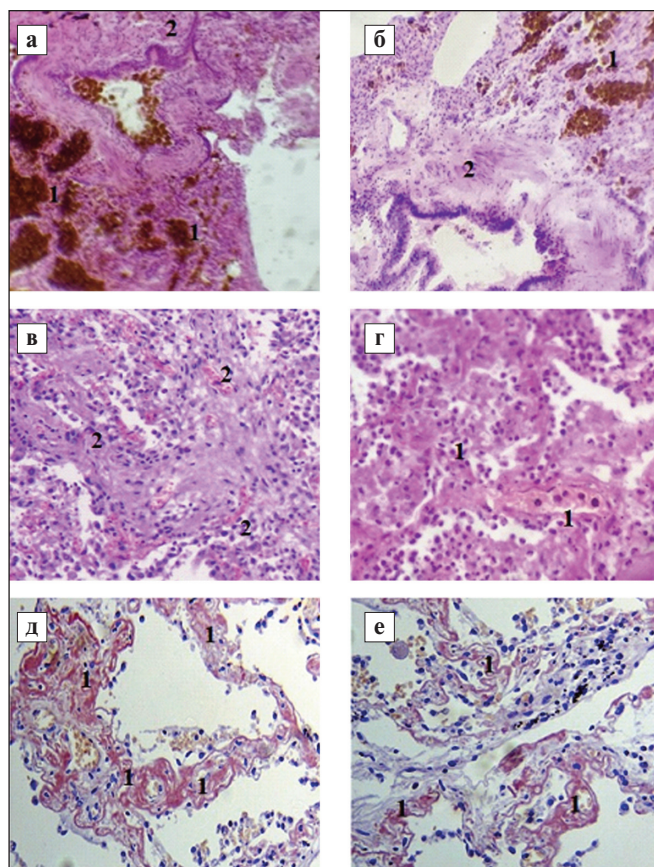


Рис. 1. Микроскопическая картина изменений в легких: а–в — наличие гемосидерина (1), участков фиброза и полнокровия сосудов (2); г — участки нейтрофильной инфильтрации с эритроцитарными сгустками (1). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; д, е — отложения эозинофильных амилоидных масс в утолщенных межальвеолярных перегородках (1). Окраска Конго красным, $\times 400$

Fig. 1. Microscopic picture of the lungs: а–в — the presence of hemosiderin (1), areas of fibrosis and vascular plethora (2); г — areas of neutrophilic infiltration with erythrocyte sludge (1). Staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 400$; д, е — deposits of eosinophilic amyloid masses in thickened interalveolar septa (1). Congo red staining, magnification $\times 400$

тителами к κ - и λ -амилоидным массам, преамилоиду, преальбумину, Р-компоненту. Выявленная экспрессия Р-компонента и дисбаланс между κ и λ (1:9) подтвердили плазмноклеточную дискразию. Отсутствие симптомов миеломного поражения, заболевания Вальденстрема и других В-клеточных неоплазм позволило диагностировать АА-амилоидоз легких.

Паренхима почек тусклая, анатомический рисунок не различим, с многочисленными очень плотными участками белесовато-серого цвета. Чашечки и лоханки значительно расширены, слизистая оболочка серого цвета, тусклая, неравномерно утолщена, уплотнена. При микроскопическом исследовании отмечалось неравномерное кровенаполнение с очагами венознокapиллярного полнокровия в мозговом слое. Стенки артерий и артериол неравномерно утолщены за счет склероза и гиалиноза с неравномерно суженными просветами. Клубочки полнокровные, просветы капсул преимущественно свободные; в отдельных капсулах видны рыхлые зернистые бледно-розовые массы. Часть клубочков склерозирована. Определялись разрастание межу-

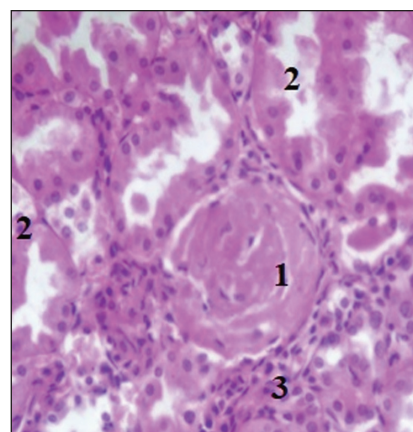


Рис. 2. Микроскопическая картина склерозированного клубочка (1), с очагами некронефроза (2) и инфильтрации (3). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$

Fig. 2. Microscopic picture of a sclerosed glomerulus (1), with foci of necronephrosis (2) and infiltration (3). Staining with hematoxylin and eosin, magnification $\times 900$

точной ткани, мелкоочаговая рыхлая лимфоидная инфильтрация, преимущественно в субкапсулярной зоне, вокруг склерозированных клубочков (рис. 2). Обращало на себя внимание отсутствие амилоидных масс в почках при наличии их в легких.

Костно-мышечная система: лучезапястный и локтевые, тазобедренные, коленные суставы увеличены, деформированы, движения в них ограничены. Разрыхленность тел позвонков Т_{VII-X}, Т_{XII}, L_I, спинной мозг без видимых локальных изменений. Правая ключица с участком утолщения до 2 $\times$ 2 см. Левый тазобедренный сустав протезирован.

Результат вирусологического исследования секционного материала (лаборатория вирусологических исследований и диагностики особо опасных инфекций ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Чувашской Республике – Чувашии»): РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в легком и почках.

На основании данных патоморфологического и вирусологического исследования установлен окончательный патологоанатомический диагноз. **Основные заболевания (сочетанные):** 1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 — РНК коронавируса SARS-CoV-2 обнаружена в легком и почках. 2. Ревматоидный полиартрит. Системный остеопороз, фиброзно-костный анкилоз лучезапястных суставов, диффузный сетчатый пневмосклероз, АА-амилоидоз легких, склерозирующий гломерулонефрит. **Осложнения основного заболевания:** двусторонний COVID-ассоциированный пневмонит, альвеолит, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), отек головного мозга, отек и дистелектаз легких, двусторонний гидроторакс, двусторонний очаговый некронефроз. **Сопутствующие заболевания:** атеросклероз артерий сердца II–III стадии, гипертрофия миокарда правого желудочка (1,7 см).

Обсуждение. Сочетание воспаления, вызванного вирусом SARS-CoV-2, снижения легочных объемов и диффузии на фоне патологии легких в виде амилоидоза и фиброза, повышение гидростатического давления в сосудах микроциркуляторного русла привели к развитию тяжелой дыхательной

недостаточности с формированием ОРДС и отека легких. В основе ОРДС лежит диффузное воспаление легких, повреждение эндотелия микроциркуляторного русла легких и альвеолярного эпителия их базальных мембран (включая аэрогематический барьер) [7, 8]. Это вызывает нарушение микроциркуляции в легких, повышение проницаемости их капилляров, развитие некардиогенного отека легких. В последующем формируется клеточная реакция: кумуляция в легких нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, интерстициальный и альвеолярный отек, ателектазы и дистелектазы, расстройство гемо- и лимфомикроциркуляции, нарушается проходимость бронхиол. Указанные изменения являются причиной ухудшения вентиляционно-перфузионных отношений, газообмена в легких, нарастания гипоксемии, которая и так наблюдалась у пациентки в связи с сопутствующей патологией, респираторной гипоксией, ухудшением биомеханики легких, что привело к острой дыхательной недостаточности. Кроме того, при ОРДС нарушается осмоти-

ческий градиент и снижается клиренс альвеолярной жидкости, что еще больше затрудняет удаление отечной жидкости из дистальных отделов легких.

Возникла полиорганная недостаточность, представляющая собой тяжелую неспецифическую стресс-реакцию организма, совокупность недостаточности нескольких функциональных систем, развивающихся как терминальная стадия заболевания. Главной особенностью полиорганной недостаточности является неумеренность развития повреждения органа до такой степени, что он не способен поддерживать жизнеобеспечение организма. В представленном случае полиорганная недостаточность сопровождалась периваскулярным и перичеллюлярным отеком головного мозга, легких, некрозом почечных канальцев.

Заключение. Таким образом, сочетание вирусной инфекции и сопутствующей патологии легких при РА способствовало раннему возникновению ОРДС, отеку легких и полиорганной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):123-32.
2. Саркисова ИА, Рамеев ВВ, Варшавский ВА. Особенности АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2006;(5):32-5.
3. Муравьев ЮВ, Алексеева АВ. Частота АА-амилоидоза при ревматических заболеваниях (по данным ГУ Института ревматологии РАМН). Научно-практическая ревматология. 2004;42(3):20-2.
4. Гомзикова ЕА, Самсонова МВ, Черняев АЛ, Курков АВ. Амилоидоз легких: основы диагностики. Практическая пульмонология. 2017;(3):90-7.
5. Третьяков АЮ, Захарченко СП, Третьякова ВА. Легочный амилоидоз. Пульмонология. 2018;28(1):75-83.
6. Воробьева ОВ, Ласточкин АВ, Гималдинова НЕ. Клинико-морфологическая характеристика случая системного АА-амилоидоза. Современные проблемы науки и образования. 2020;(3):151.
7. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11.
8. Воробьева ОВ, Ласточкин АВ. Изменения в головном мозге, легких и сердце при COVID-19 на фоне цереброваскулярной патологии. Профилактическая медицина. 2020;23(7):43-6.
9. [Vorob'eva OV, Lastochkin AV. Changes in the brain, lungs and heart with COVID-19 against the background of cerebrovascular pathology. *Profilakticheskaya meditsina*. 2020;23(7):43-6. (In Russ.)].
10. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections from a rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):123-32. (In Russ.)].
11. [Sarkisova IA, Rameev VV, Varshavskii VA. Features of AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;(5):32-5. (In Russ.)].
12. [Murav'ev YuV, Alekseeva AV. The frequency of AA-amyloidosis in rheumatic diseases (according to the data of the Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(3):20-2. (In Russ.)].
13. [Gomzikova EA, Samsonova MV, Chernyaev AL, Kurkov AV. Amyloidosis of the lungs: the basis of diagnosis. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017;(3):90-7. (In Russ.)].
14. [Tret'yakov AYU, Zakharchenko SP, Tret'yakova VA. Pulmonary amyloidosis. *Pul'monologiya*. 2018;28(1):75-83. (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-75-83.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.08.2022/27.11.2022/30.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Воробьева О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3259-3691>

Романова Л.П. <https://orcid.org/0000-0003-0556-8490>

Низкомолекулярные гиалуронаты: биологическое действие, эффективность, безопасность и клинический опыт лечения болевых синдромов опорно-двигательного аппарата (обзор литературы и клинические наблюдения)

Страхов М.А.^{1,2}, Алексеева Л.И.^{3,4}, Маремкулов К.К.⁵

¹Кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²кафедра травматологии и ортопедии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ⁴кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

⁵Клиника спортивной медицины «Ортека»

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ⁴Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁵Россия, 105120, Москва, ул. Земляной Вал, 53, стр. 8

Препараты гиалуроновой кислоты (ГлК) прочно вошли в комплексное лечение остеоартрита (ОА). Они обладают не только любрикантными, но и противовоспалительными свойствами, способностью замедлять прогрессирование ОА. В статье обобщены современные данные об эффективности и безопасности низкомолекулярной ГлК. Рассмотрены возможности применения ее как внутрисуставно (в/с), так и для лечения тендинопатий. Представлен собственный клинический опыт лечения пациентов с болевыми синдромами опорно-двигательного аппарата (ОДА).

Показано, что при в/с введении ГлК способна эффективно снижать интенсивность боли и улучшать функцию суставов, а при введении в синовиальные влагалища сухожилий также купировать болевой синдром внесуставной локализации. Описаны особенности хирургической техники, подготовки к манипуляции и ведения постинъекционного периода.

Существующая доказательная база свидетельствует о целесообразности активного применения препаратов ГлК для лечения не только ОА, но и различных внесуставных болевых синдромов ОДА.

Ключевые слова: остеоартрит; препараты гиалуроновой кислоты; низкомолекулярные гиалуронаты; внесуставное введение гиалуронатов.

Контакты: Максим Алексеевич Страхов; kt8@inbox.ru

Для ссылки: Страхов МА, Алексеева ЛИ, Маремкулов КК. Низкомолекулярные гиалуронаты: биологическое действие, эффективность, безопасность и клинический опыт лечения болевых синдромов опорно-двигательного аппарата (обзор литературы и клинические наблюдения). Современная ревматология. 2023;17(1):93–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-93-100

Low molecular weight hyaluronates: biological action, efficacy, safety and clinical experience in the treatment of musculoskeletal pain syndromes (literature review and clinical observations)

Strakhov M.A.^{1,2}, Alekseeva L.I.^{3,4}, Maremkulov K.K.⁵

¹Department of Traumatology, Orthopedics and Battlefield Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²Department of Traumatology and Orthopedics of the Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical and Biological Agency, Moscow; ³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

⁴Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow;

⁵Clinic of sports medicine "Orteka"

¹1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia; ²91, Volokolamskoye Shosse, Moscow 125371, Russia;

³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ⁴2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

⁵53, Zemlyanoy Val Street, Build. 8, Moscow 105120, Russia

Hyaluronic acid (HA) drugs are ingrained in complex treatment of osteoarthritis (OA). They have not only lubricant, but also anti-inflammatory properties, and ability to slow down the progression of OA. The article summarizes current data on the efficacy and safety of low molecular weight HA. The possibilities of using it both intra-articularly (i/a) and for the treatment of tendinopathies are considered. The authors present their own clinical experience in the treatment of patients with musculoskeletal (MS) pain syndromes.

It has been shown that i/a administration of HA can effectively reduce the intensity of pain and improve joint function, and when injected into the synovial sheaths of tendons, it can also relieve pain of extra-articular localization. The peculiarities of the surgical technique, preparing for manipulation and post-injection period management are described.

The existing evidence base indicates the expediency of active use of HA drugs not only for OA treatment, but also for various extra-articular musculoskeletal pain syndromes.

Keywords: osteoarthritis; hyaluronic acid preparations; low molecular weight hyaluronates; extra-articular injection of hyaluronates.

Contact: Maxim Alekseevich Strakhov; kt8@inbox.ru

For reference: Strakhov MA, Alekseeva LI, Maremkulov KK. Low molecular weight hyaluronates: biological action, efficacy, safety and clinical experience in the treatment of musculoskeletal pain syndromes (literature review and clinical observations). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):93–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-93-100

Препараты гиалуроновой кислоты (ГлК) широко используются врачами различных специальностей при лечении пациентов с суставными и внесуставными болевыми синдромами опорно-двигательного аппарата (ОДА). ГлК (гиалуронан, гиалуронат) содержится во многих тканях и жидкостях, но в большем количестве — в суставном хряще и синовиальной жидкости (СЖ). ГлК является природным гликозаминогликаном и выполняет различные биологические функции, которые зависят от ее молекулярной массы. Считается, что ГлК с высокой молекулярной массой характеризуется антиангиогенными, иммунодепрессивными и противовоспалительными свойствами, в то время как ГлК с низкой молекулярной массой оказывает противоположное действие. ГлК также обладает антиоксидантным эффектом.

В течение многих лет ГлК используется в лечении остеоартрита (ОА) и других заболеваний ОДА, сегодня наблюдается растущий интерес к применению ее в смежных областях медицины (заживление ран, тканевая инженерия, стоматология, косметология, таргетная доставка активных молекул и генов). Однако далеко не все практические врачи понимают разницу в использовании той или иной ГлК, особенно в зависимости от молекулярной массы.

В настоящем обзоре проанализирована информация о низкомолекулярных препаратах ГлК, которая может иметь значение для широкой клинической практики [1, 2], обобщены известные и новые данные о биологическом действии, эффективности и безопасности низкомолекулярной ГлК, а также представлен собственный клинический опыт авторов в лечении пациентов с болевыми синдромами ОДА.

Определение и классификация, биологическое действие, доклинические и клинические исследования

ГлК представляет собой встречающееся в природе несulfатированное гликозаминогликановое небелковое соединение, состоящее из повторяющихся звеньев β -1,4-Д-глюкуроновой кислоты и β -1,3-N-ацетилглюкозамина. Она обладает отличной вязкостью, упругостью, высокой способностью удерживать влагу, хорошей биосовместимостью и гигроскопическими свойствами. Благодаря этим качествам ГлК действует как смазка, амортизатор, стабилизатор структуры суставов, регулятор водного баланса и вязкоэластического сопротивления СЖ [3–5].

ГлК — важный компонент внеклеточного матрикса, она способствует пролиферации, миграции и морфогенезу клеток. В полости сустава молекулы ГлК вырабатываются преимущественно синовиоцитами типа В. Нативная ГлК может

иметь до 25 000 дисахаридных повторов с молекулярной массой 5000–20 000 000 Да [2].

ГлК синтезируется с участием гиалуронансинтетазы (HAS), три изофермента которой (HAS1, HAS2 и HAS3) имеются у позвоночных. Эти три изофермента HAS продуцируют полимеры ГлК разного размера и по-разному регулируются на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, включая альтернативный сплайсинг, субклеточную локализацию и эпигенетические процессы. Данные изоферменты удлиняют ГлК за счет многократного добавления глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина к формирующемуся полисахариду. Три гена расположены на трех разных хромосомах (на участках 19q13.4, 8q24.12 и 16q22.1), хотя они на 50–71% идентичны. ГлК катаболизируется гиалуронидазами, и с возрастом ее молекулярная масса в хрящах снижается [6–8].

ГлК взаимодействует с молекулами экстрацеллюлярного матрикса и рецепторами клеточной поверхности, регулируя клеточное поведение посредством контроля макро- и микроокружения ткани. ГлК может связываться с тремя основными классами рецепторов клеточной поверхности, включая CD44 (мембранный гликопротеин), рецептор гиалуронат-опосредованной подвижности (RHAMM) и молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM1), которые выполняют разные функции. CD44 — самый распространенный рецептор клеточной поверхности, распознаваемый ГлК, он взаимодействует с рядом других лигандов, включая остеопоинтин, коллагены и матриксные металлопротеиназы (ММП). ГлК может ингибировать передачу сигнала через CD44- и RHAMM-рецепторы. ГлК с более высокой и низкой молекулярной массой участвует в разных молекулярных и клеточных механизмах и имеет разные биологические эффекты за счет взаимодействия с рецепторами CD44. Опосредованная CD44 передача сигналов влияет как на пути выживания хондроцитов, так и на пути апоптоза этих клеток. В дополнение к упомянутым выше были идентифицированы два других рецептора, связывающих ГлК: эндотелиальный рецептор ГлК лимфатических сосудов (LYVE1) и рецептор ГлК для эндоцитоза (HARE, стабиллин 2) [2, 9].

ГлК играет важную роль в разных тканях и жидкостях организма: участвует в различных клеточных взаимодействиях (клеточная дифференцировка, пролиферация, развитие и распознавание) и физиологических функциях (смазка, баланс гидратации, структура матрикса и биохимические взаимодействия) [10–14].

Наиболее важными являются следующие механизмы действия и биологические эффекты ГЛК: поддержание вязкоупругости; восстановление реологических свойств и метаболизма фибробластов; обеспечение внеклеточной смазки; антиоксидантное действие; противовоспалительный эффект; снижение продукции ММП1, ММП3 и ММП13; уменьшение выработки и активности интерлейкина (ИЛ) 1 β и других провоспалительных факторов; ингибирование синтеза простагландина Е₂ (ПГЕ₂) и брадикинина; уменьшение синовиальной гипертрофии и увеличение количества синовиальных фибробластоподобных клеток и, соответственно, количества макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и адипоцитов; регулирование пролиферации фибробластов; торможение миграции и агрегации лейкоцитов и макрофагов; изменение поведения иммунных клеток; усиление синтеза хондроцитов, глюкокортикоидов (ГК) и протеогликанов; улучшение функции суставов и уменьшение скованности; анальгетический эффект за счет взаимодействия с рецепторами ГЛК на свободных нервных окончаниях или вокруг них [2].

Концепция повышения вязкости, впервые предложенная Е.А. Balazs и J.L. Denlinger [15], была основана на предположении о том, что введение ГЛК в суставы больных ОА может восстанавливать реологические свойства СЖ, способствовать эндогенному синтезу ГЛК с более высокой и, возможно, более функциональной молекулярной массой, улучшая функцию суставов и уменьшая боль.

При ОА синовиальная ГЛК (молекулярная масса — 2700–4500 кДа) деполимеризуется и выводится с большей скоростью, чем в норме. Амфифильное производное ГЛК было получено посредством амидирования карбоксильной группы глюкуроновой кислоты, названной HYADD4-G. А. Borzachiello и соавт. [16] сравнивали вязкоупругие свойства HYADD4-G в концентрации 5 мг/мл в фосфатно-солевом буфере с таковыми растворов нативной ГЛК, имеющих аналогичную молекулярную массу. Добавление HYADD4-G к СЖ повысило ее вязкоупругость при всех испытаниях, способствуя улучшению реологии СЖ, что может быть использовано в терапии ОА.

При изучении влияния гиалуроната натрия со средней молекулярной массой 500–730 кДа (Hyalgan®) на концентрацию ПГЕ₂ и NO *in vitro* и у больных ОА было показано, что она снижала синтез как ПГЕ₂-индуцированного ИЛ1, так и NO на 70% и 45% соответственно, а также защищала от образования гидроксильных (ОН•) радикалов [17, 18].

В исследовании *in vitro* производное ГЛК гексадециламида (HYMOVIS®) оказывало более выраженное позитивное действие на хондроциты и синовиоциты при ОА у человека за счет ингибирования фосфорилирования клеточных сигнальных молекул JNK, p38 и NF- κ B по сравнению с немодифицированной ГЛК (молекулярная масса — 500–730 кДа) [2].

При изучении долгосрочного влияния однократного и многократного введения ГЛК (Hyalgan®) на прогрессирование ОА было показано, что повторные инъекции ГЛК снижают степень суставной дегенерации и могут быть полезными для длительного лечения ОА [19]. Р. Mainil-Varlet и соавт. [20], оценивавшие терапевтическую эффективность HYADD® 4-G (производное ГЛК) при изолированном введении и в сочетании с факторами роста, отметили, что HYADD® 4-G задерживает дегенерацию хряща, а его связь с факторами роста является

синергетической. Также было установлено несколько модифицирующих заболевание механизмов действия ГЛК в хряще и синовиальной оболочке при ОА, но влияние ГЛК на субхондральную кость у таких пациентов остается неясным [21].

В настоящее время существуют препараты ГЛК с низкой (500–730 кДа), средней (800–2000 кДа) и высокой (~6000 кДа) молекулярной массой. Их терапевтическая эффективность может различаться в зависимости от происхождения ГЛК, способа производства, схемы лечения, молекулярной массы, реологических свойств, периода полураспада в суставе, а также фармакокинетики и фармакодинамики. Интересно, что продолжительность клинического эффекта препаратов ГЛК намного больше, чем их период полувыведения. Так, обезболивающее действие, которое является основным показателем клинической эффективности препарата Hyalgan®, сохраняется не менее 26 нед, а у некоторых пациентов может длиться до года и более. Новый гидрогель на основе ГЛК Hymovis® (24 мг/3 мл) вводили внутрисуставно (в/с) 35 пациентам с ОА коленных суставов 2 раза с интервалом в 1 нед [22]. Оценку эффективности проводили до, через 2 и 6 мес после инъекций с использованием опросника WOMAC и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Снижение интенсивности боли по WOMAC отмечалось через 2 мес после инъекций, а значимое ее уменьшение (в среднем с 10,34 до 7,72; $p=0,0004$) — через 6 мес. При оценке боли по ВАШ зарегистрировано ее уменьшение в среднем с 74,2 до 57,3 мм ($p<0,0001$). В конце исследования продемонстрировано значимое улучшение показателя функции суставов по WOMAC (в среднем с 29,74 до 25,18; $p=0,0025$). Этот гидрогель характеризовался отсроченным началом действия, но у больных с умеренным и тяжелым ОА коленных суставов эффект сохранялся в течение 6 мес после инъекции. Hymovis® значительно снижал потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) и обладал хорошим профилем безопасности. Авторы работы рекомендовали его для повторных циклов терапии ОА.

ГЛК также встречается в костях, где в основном состоит из кристаллов, расположенных в коллагеновой матрице. ГЛК способствует регенерации костей, которая осуществляется за счет регуляции активности клеток и высвобождения биологических факторов. ГЛК, связанная с рецептором CD44, может быть включена в цитоплазму клеток-предшественников остеогенеза, чтобы регулировать их миграцию. Кроме того, фрагменты ГЛК могут усиливать ангиогенез, необходимый для формирования кости, посредством RHAMM-опосредованных сигнальных путей в эпителиальных клетках [23, 24].

Во многих клинических испытаниях было показано, что ГЛК безопасна и пациенты с ОА ее хорошо переносят не только при однократном введении, но и при повторных курсах лечения [25–29].

Вопросы интеграции в комплексное лечение

Нарушения и болезни костно-мышечной системы — это более 150 вариантов поражения ОДА. Они варьируются в широком диапазоне: от острых и кратковременных явлений (переломы, растяжения и вывихи) до пожизненных дефектов, сопровождающихся постоянным снижением функциональных возможностей и инвалидностью. В настоящее время имеются

¹Fidia Farmaceutici SpA (Италия).

проверенные алгоритмы действий, утвержденные врачебным сообществом, для лечения разных видов патологии ОДА. В 2019 г. ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) был предложен алгоритм поэтапного лечения при ОА коленного сустава [30]. Терапия болевого синдрома на втором этапе включает использование инъекций ГЛК и ГК. Высокий уровень доказательств эффективности и безопасности в/с инъекций ГЛК позволил включить эти препараты в международные и национальные рекомендации по лечению ОА.

Большой интерес может представлять использование препаратов ГЛК для лечения тендинопатий и рубцовых деформаций конечностей, возникших в результате посттравматических изменений тканей и ранних форм ОА, также чаще связанного с фенотипом посттравматического ОА. Опыт этой работы был обобщен нами ранее [31].

Хронические травмы, воспалительный процесс с болевым синдромом часто являются причиной нарушения работоспособности и снижения качества жизни пациентов [32, 33]. В лечении таких состояний используются хирургические вмешательства, направленные на удаление синовиальной оболочки сухожильной части конкретных мышц, декомпрессию сухожилий при туннельных синдромах, изменение места фиксации сухожилий к кости, удаление экзостозов. Среди множества консервативных мероприятий в подавляющем большинстве случаев проводятся ударно-волновая терапия, физиотерапия, направленная на купирование воспалительного и дегенеративного процессов.

Медикаментозная терапия традиционно основана на применении НПВП, ГК, препаратов, влияющих на цитокины, опиоидов и др. [34]. В литературе имеются данные о введении препаратов ГЛК в синовиальные оболочки сухожилий для купирования болевого синдрома внесуставной локализации [35, 36]. Встречаются, в частности, упоминания об экстраартикулярном введении низкомолекулярных препаратов ГЛК (500–750 кДа). Но в этом случае речь идет о таких локализациях, где имеется синовиальная ткань, и ГЛК конституционально вырабатывается для осуществления метаболических процессов, в частности о синовиальных влагиалищах и синовиальных оболочках сухожилий, и хроническом воспалении в этой зоне — тендинитах, теносиновитах.

Основываясь на публикации М. Toffolo [36], мы провели ряд клинических исследований внесуставного введения низкомолекулярной ГЛК — препарата с молекулярной массой 500–730 кДа (Hyalgan®), более 20 лет применяющегося в клинической практике для инъекций в различные суставы, имеющего высокую доказательную базу в отношении в/с введения и минимальное побочное действие. Значимый обезболивающий эффект наблюдался уже после первых процедур, однако отчетливый эффект был получен после 4 инъекций. Значимое улучшение функционального состояния суставов и снижение индекса WOMAC в 13 раз отмечалось уже после 3 нед терапии (визит 3) и сохранялось на протяжении 6 мес. Оценка эффективности лечения пациентом и врачом практически не различалась. Улучшение состояния в конце периода наблюдения (через 6 мес) констатировано в 75% (n=9) случаев, а слабый эффект или его отсутствие — в 25% (n=3) [31].

Анализ причин невысокой эффективности такого лечения позволил авторам сформировать основные положения для выполнения внесуставных инъекций препаратов ГЛК.

Особенности хирургической техники, подготовка к манипуляции, ведение постинъекционного периода

На первом этапе пациенту должен быть установлен диагноз, соответствующий показаниям для введения ГЛК. Дополнительные исследования, включая рентгенографию, УЗИ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию проводятся до начала курса лечения. Противопоказания к процедуре рассматриваются до начала ее проведения [37].

Подготовка больного начинается с беседы, во время которой ему предоставляют информацию о характере и возможных последствиях манипуляции, разъясняют детали лечения, чтобы сформировать реалистичные ожидания. Перед процедурой пациент должен подписать информированное согласие.

Рекомендации по общей подготовке и питанию касаются нормализации режима сна и бодрствования, снижения стрессовых нагрузок, отказа от алкоголя и курения, включения в рацион овощей и фруктов, содержащих витамин С, увеличения потребления жидкости в течение 24 ч, предшествующих процедуре, избегания в этот период критических физических нагрузок, длительных авиаперелетов.

В случае выраженных переживаний, депрессии накануне процедуры рекомендуется прием антидепрессантов, анальгетиков (исключая НПВП), анксиолитиков, седативных и снотворных средств. Сроки назначения таких препаратов определяются индивидуально [37].

Мероприятия ближайшего постинъекционного периода

Пациенту следует объяснить, как вести себя после процедуры и какие меры предосторожности соблюдать. Рекомендуется использовать постинъекционную иммобилизацию в соответствии с локализацией манипуляции и задачами терапии [37]. Следует ограничить физические нагрузки, включая занятия лечебной физкультурой (ЛФК), другие виды лечения, в том числе тепловые воздействия (прием теплых и горячих ванн, посещение бани), процедуры, усиливающие кровообращение (физиотерапевтические методы, массаж), на срок не менее 48 ч. Увеличение этого срока возможно при сохранении выраженного локального болевого синдрома. Важно обратить внимание пациента также на воздержание от курения и употребления алкоголя.

Пациенту нужно объяснить, что появление слабо выраженной припухлости и дискомфорта в области инъекции — это нормальная реакция тканей, для купирования которой можно использовать обезболивание (НПВП, лед, ментоло-содержащие мази и др.). При значительном усилении болевого синдрома, припухлости или появлении отека пациент должен связаться с врачом.

Мероприятия отдаленного постинъекционного периода

После инъекции ГЛК наблюдение за пациентами проводится в течение 6–12 мес для контроля за динамикой болевого синдрома, локальным статусом в месте инъекции, восстановлением утраченной функции, оценки эффективности лечения и принятия решения о целесообразности повторных курсов терапии ГЛК. Оптимальной считается оценка эффективности терапии с помощью соответствующих шкал и опросников, позволяющих объективизировать результат обследования, целесообразно также применение дополнительных инструментальных методов обследования в динамике.

Решение о повторных курсах лечения ГЛК принимается совместно врачом и пациентом на основании полученного функционального результата [37].

Обеспечение безопасности введения ГЛК

Инъекции ГЛК проводятся квалифицированным персоналом, имеющим сертификацию по травматологии и ортопедии, хирургии, ревматологии [37], в асептических условиях операционной и лаборатории, исключающих контаминацию микроорганизмов. Осуществляется документированная логистика, при которой невозможна ошибка в виде введения ГЛК другому пациенту.

Обеспечение безопасности препаратов ГНК

Введение ГЛК требует соблюдения универсальных мер асептики и антисептики. Препараты ГЛК должны быть зарегистрированы согласно правилам, действующим на территории Российской Федерации [37].

Клиническое наблюдение 1

Пациент А., 47 лет, предъявлял жалобы на периодически возникавшую боль в паховой области справа, которая беспокоила более 5 лет. В правом тазобедренном суставе (ТБС) незначительно ограничены отведение, внутренняя и наружная ротация. Боль носила стартовый характер, утром отмечалась непродолжительная скованность. В анамнезе — эндопротезирование левого ТБС по поводу асептического некроза головки левого бедра. При ходьбе пациент прихрамывает на оперированную левую конечность за счет небольшой разницы в длине.

Обследование: клинический осмотр, МРТ таза и ТБС (рис. 1).

Диагноз: двусторонний ОА ТБС II—III стадии. Эндопротезирование слева.

Комплексное лечение: рекомендации по режиму и питанию, поддержанию оптимальной массы тела, ЛФК, массаж, бальнеотерапия, физиотерапия, НПВП при боли, прием пероральных хондропротекторов, клеточная в/с терапия SVF (Stromal Vascular Fraction) и ВМАС (Bone Marrow Aspirate Stem Cell Concentrate), 1 раз в 12 мес курсовое введение препаратов ГЛК.

Выполнены 2 в/с инъекции препарата Нумовис в правый ТБС из латерального доступа (рис. 2).

Данный клинический случай демонстрирует типичную клиническую картину ОА ТБС и использование препарата ГЛК в качестве средства, повышающего вискозуплементацию, обладающего обезболивающим и структурно-модифицирующим эффектом. Выбор препарата Нумовис связан с его уникальной структурой (низкая молекулярная масса и технология HYADD4), обеспечивающей длительную подвижность сустава при активном образе жизни.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Д., 36 лет. Профессионально занимается легкой атлетикой, бегом на средние дистанции. Предъявляла жалобы на боль в области ахиллова сухожилия с двух сторон, которая беспокоила более 7 лет. При осмотре отмечались типичные для ахиллобурсита изменения: локальная отечность, пастозность тканей, боль при пальпации по всей нижней трети сухожилия. В области пяточного бугра — увеличенные подкожные бursy. Объем движений в голеностопном и подтаранном суставах не ограничен. Симптомы нестабильности отрицательные. В анамнезе — двусторонние синовэктомия и бурсэктомия: на правой ноге оперирована 3 раза, на левой — 2 раза. На коже видны нормо- и гипертрофические послеоперационные рубцы. Подвижность кожи относительно ахиллова сухожилия ограничена спаечным процессом и послеоперационными рубцами. Пациентка тревожна, активно настроена лечиться, снова оперироваться — «лишь бы перестало болеть и смогла заниматься спортом».

Обследование: клинический осмотр, УЗИ ахиллова сухожилия (рис. 3), рентгенография пяточной области (рис. 4).

Диагноз: хронический двусторонний ахиллобурсит. Синовэктомия, бурсэктомия в анамнезе.

Комплексное лечение: ЛФК, массаж, бальнеотерапия, НПВП (топические формы и в свечах).

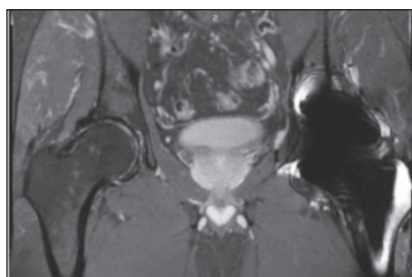


Рис. 1. МРТ таза и ТБС. Слева виден эндопротез, создающий артефакт²
Fig. 1. MRI of the pelvis and hip joint. On the left, an endoprosthesis is visible, creating an artifact

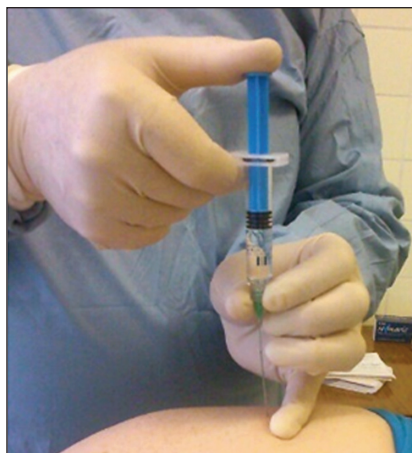


Рис. 2. Инъекция Нумовис 3.0 мл в правый ТБС из латерального доступа
Fig. 2. Injection of Hymovis 3.0 ml into the right hip joint from the lateral access

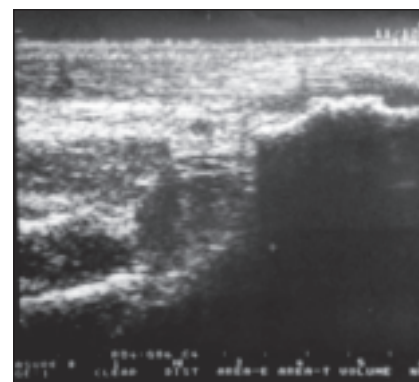


Рис. 3. УЗИ ахиллова сухожилия. Определяются неровный контур пяточной кости, ретрокальканеальная bursa, неоднородная структура ахиллова сухожилия в области энтезиса
Fig. 3. Ultrasonography of the Achilles tendon. Uneven contour of the calcaneus, retrocalcaneal bursa, heterogeneous structure of the Achilles tendon in the area of enthesitis are determined

Выполнено 3 инъекции препарата Hyalgan® субсиновиально в область ахиллова сухожилия (рис. 5). Болевой синдром не купировался. На фоне уменьшения отека появились небольшие уплотнения по типу рисовых зерен. Во время 3-й инъекции также выявлены точечные геморрагии на коже (рис. 6). Более тщательный опрос пациентки позволил выяснить, что она испытывала сильный страх перед завершением спортивной карьеры и была готова слепо использо-

²Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: mrj.ima-press.net



Рис. 4. Рентгенограмма пяточной области. Видны изменения структуры пяточной кости в области дистального энтезиса ахиллова сухожилия

Fig. 4. X-ray of the calcaneus region. Visible changes in the structure of the calcaneus in the area of distal entheses of the Achilles tendon



Рис. 5. Субсиновальная инъекция ГлК в область ахиллова сухожилия. Техника частичной гидропрепаровки

Fig. 5. Subsinoval injection of HA into the Achilles tendon area. Partial hydroprepuration technique

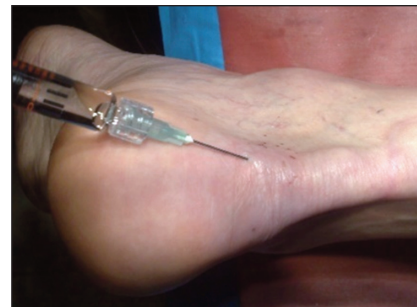


Рис. 6. Точечные геморрагии на коже после игольчатой электростимуляции при увеличении

Fig. 6. Punctate hemorrhages on the skin after needle electrical stimulation with magnification

вать любые методы лечения ахиллобурсита. Пациентка сообщила, что сразу после проведения инъекций препарата ГлК, она с разницей в 1–1,5 ч проходила процедуру игольчатой электростимуляции в другой клинике. Высказано предположение, что сочетание инъекции препарата ГлК с игольчатой электростимуляцией приводило к изменению структуры препарата ГлК и развитию непредсказуемого клинического эффекта — усилению болевого синдрома.

Этот клинический случай демонстрирует нарушение пациенткой режима лечения и необходимость соблюдения всех описанных выше требований к подготовке и проведению манипуляции, а также ведению больных в постинъекционный период. Через 1,5 мес после прекращения всех манипуляций, проведения курса лечения НПВП и снятия профессиональных нагрузок болевой синдром у пациентки вернулся на доинъекционный уровень.

Клиническое наблюдение 3

Пациент В., 26 лет, профессионально занимается фехтованием. Предъявлял жалобы на контрактуру II пальца правой кисти. В анамнезе — травма (перелом основной фаланги II пальца правой кисти) во время турнира 9 мес назад. При этом пациент не прервал участие в спортивных состязаниях. Перелом

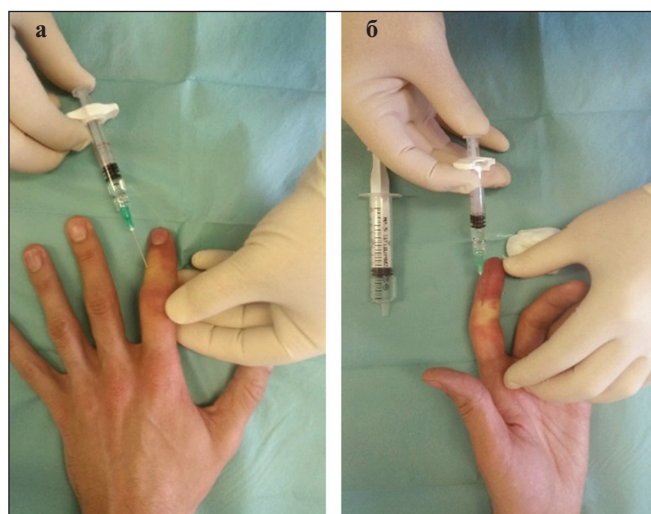


Рис. 8. Введение препарата ГлК субсиновально во влагалище сухожилий разгибателей (а) и сгибателей (б) II пальца

Fig. 8. Subsinoval administration of the HA drug into the sheath of the extensor tendons (a) and flexors (b) of the II finger

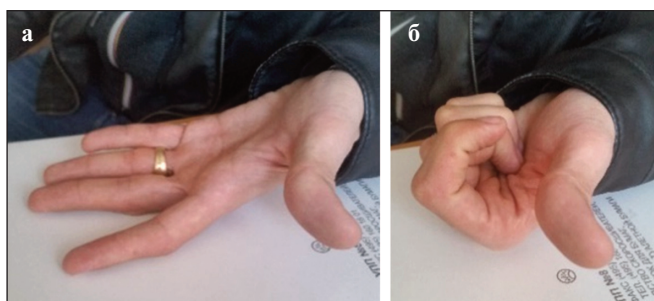


Рис. 7. Кисть до манипуляции. Разгибание (а) и сгибание (б). Отчетливо видна разгибательная контрактура II пальца правой кисти

Fig. 7. The hand before manipulation. Extension (a) and flexion (b). The extensor contracture of the second finger of the right hand is clearly visible

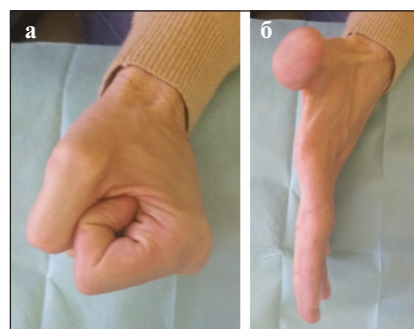


Рис. 9. Результат на 14-й день восстановительного лечения. Сгибание (а) и разгибание (б) пальцев кисти

Fig. 9. Result on the 14th day of rehabilitation treatment. Flexion (a) and extension (b) of the fingers

сросся, однако сформировалась стойкая ригидная контрактура II пальца правой кисти.

Диагноз: стойкая ригидная разгибательная контрактура II пальца правой кисти (рис. 7, а, б).

Комплексное лечение: ЛФК, массаж, бальнеотерапия, физиотерапия.

Учитывая высокую заинтересованность пациента в скорейшей реабилитации, предложено включить в комплекс восстановительного лечения инъекции препарата Hyalgan® субсиновияльно в область сухожилий сгибателей, разгибателей II пальца и связочного аппарата пястно-фалангового и проксимального межфалангового суставов (рис. 8, а, б).

Период лечения составил 14 дней. За это время проведено

2 инъекции препарата в область контрактуры одновременно с ЛФК и другим комплексным лечением. Результаты восстановительного лечения представлены на рис. 9, а, б.

Авторы обращают внимание, что период восстановления у данного пациента был очень коротким по сравнению с пациентами с похожей патологией, что связано с использованием инъекций препарата ГЛК в область рубцовой контрактуры II пальца.

Закключение. Существующая доказательная база свидетельствует о целесообразности активного применения препаратов ГЛК для лечения не только ОА, но и различных внесуставных болевых синдромов ОДА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Valachova K, Soltes L. Hyaluronan as a Prominent Biomolecule with Numerous Applications in Medicine. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 30;22(13):7077. doi: 10.3390/ijms22137077.
- Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci*. 2019 Jun 25;6:192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192.
- Liu L, Liu Y, Li J, et al. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges and perspectives. *Microb Cell Fact*. 2011 Nov 16;10:99. doi: 10.1186/1475-2859-10-99.
- Conrozier T, Chevalier X. Long-term experience with hylan GF-20 in the treatment of knee osteoarthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Jul;9(10):1797-804. doi: 10.1517/14656566.9.10.1797.
- Ström A, Larsson A, Okay O. Preparation and physical properties of hyaluronic acid-based cryogels. *J Appl Polym Sci*. 2015;132(29):42194. doi: 10.1002/app.42194
- Liang J, Jiang D, Noble PW. Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Feb 1;97:186-203. doi: 10.1016/j.addr.2015.10.017. Epub 2015 Nov 2.
- Holmes MWA, Bayliss MT, Muir H. Hyaluronic acid in human articular cartilage. Age-related changes in content and size. *Biochem J*. 1988 Mar 1;250(2):435-41. doi: 10.1042/bj2500435.
- Gupta RC, Doss RB, Lall R, et al. Nutraceu- ticals in arthritis. In: Gupta RC, Srivastava A, Lall R, editors. *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*. Cham: Springer Nature; 2019. P. 365-85.
- Csoka AB, Stern R. Hypotheses on the evolution of hyaluronan: a highly ionic acid. *Glycobiology*. 2013 Apr;23(4):398-411. doi: 10.1093/glycob/cws218. Epub 2013 Jan 12.
- Moreland LW. Intra-articular hyaluronan. (hyaluronic acid) and hyalans for the treatment of osteoarthritis: mechanism of action. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):54-67. doi: 10.1186/ar623. Epub 2003 Jan 14.
- Chernos M, Grecov D, Kwok E, et al. Rheological study of hyaluronic acid derivatives. *Biomed Eng Lett*. 2017 Jan 17;7(1):17-24. doi: 10.1007/s13534-017-0010-y. eCollection 2017 Feb.
- George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1998 Nov;57(11):637-40. doi: 10.1136/ard.57.11.637.
- Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):946-50.
- Yasuda T. Progress of research in osteoarthritis: pharmacological effects of hyaluronan. *Clin Calcium*. 2009 May;19(5):648-52.
- Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993 Aug;39:3-9.
- Borzachhiello A, Mayol L, Schiavinato A, Ambrosio L. Effect of hyaluronic acid amide derivative on equine synovial fluid viscoelasticity. *J Biomed Mater Res A*. 2010 Mar 1;92(3):1162-70. doi: 10.1002/jbm.a.32455.
- Presti D, Scott JE. Hyaluronan mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl. (OH•) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. *Cell Biochem Funct*. 1994 Dec;12(4):281-8. doi: 10.1002/cbf.290120409.
- Maneiro E, de Andres MC, Fernandez-Sueiro JL, et al. The biological action of hyaluronan on human osteoarthritic articular chondrocytes: the importance of molecular weight. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 May-Jun;22(3):307-12.
- Amiel D, Toyoguchi T, Kobayashi K, et al. Long-term effect of sodium hyaluronate. (Hyalgan®) on osteoarthritis progression in a rabbit model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Sep;11(9):636-43. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00119-5.
- Mainil-Varlet P, Schiavinato A, Ganster MM. Efficacy evaluation of a new hyaluronan derivative HYADD® 4-G to maintain cartilage integrity in a rabbit model of osteoarthritis. *Cartilage*. 2013 Jan;4(1):28-41. doi: 10.1177/1947603512455193.
- Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, et al. Hyaluronan suppressed nitric oxide production in the meniscus and synovium of rabbit osteoarthritis model. *J Orthop Res*. 2001 May;19(3):500-3. doi: 10.1016/S0736-0266(00)90024-X.
- Russu OM, Pop TS, Feier AM, et al. Treatment with a novel hyaluronic acid-based hydrogel for osteoarthritis of the knee. *J Pers Med*. 2021 Apr 15;11(4):303. doi: 10.3390/jpm11040303.
- Iviglia G, Kargozar S, Baino F. Biomaterials, current strategies, and novel nano-technological approaches for periodontal regeneration. *J Funct Biomater*. 2019 Jan 2;10(1):3. doi: 10.3390/jfb10010003.
- Xing F, Zhou C, Hui D, et al. Hyaluronic acid as a bioactive component for bone tissue regeneration: Fabrication, modification, properties, and biological functions. *Nanotechnol Rev*. 2020;9:1059-79.
- Chen YWJ, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen*. 1999 Mar-Apr;7(2):79-89. doi: 10.1046/j.1524-475x.1999.00079.x.
- Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)*. 2018 Jun 25;10(7):701. doi: 10.3390/polym10070701.
- Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J*. 2014 Apr;11(2):159-63. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01057.x. Epub 2012 Aug 14.
- Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, et al. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. *Wounds*. 2016 Mar;28(3):78-88.
- Tammi R, Tammi M, Häkkinen L, Larjava H. Histochemical localization of hyaluronate in human oral epithelium using a specific hyaluronate-binding probe. *Arch Oral Biol*. 1990;35(3):219-24. doi: 10.1016/0003-9969(90)90058-i.
- Головач ИЮ, Егудина ЕД, Тер-Вартанян СХ. Тактика ведения пациентов с остеоартритом коленного сустава в соответствии с рекомендациями современных медицинских обществ: акцент на ESCEO —

2019. Травма. 2019;(4):23-37.
[Golovach IYu, Egudina ED, Ter-Vartanyan SKh. Tactics of management of patients with osteoarthritis of the knee joint in accordance with the recommendations of modern medical societies: emphasis on ESCEO – 2019. *Travma*. 2019;(4):23-37. (In Russ.)].
31. Страхов МА, Скорогладов АВ, Костив ИМ и др. Использование низкомолекулярных препаратов связанной гиалуроновой кислоты у спортсменов с болевым синдромом внесуставной локализации. Поликлиника. 2013;(2):1-7.
[Strakhov MA, Skoroglyadov AV, Kostiv IM, et al. The use of low-molecular-weight preparations of bound hyaluronic acid in athletes with pain syndrome of extra-articular localization. *Poliklinika*. 2013;(2):1-7. (In Russ.)].
32. Онущенко ИА, Петрова НН, Васильев ВВ и др. Качество жизни больных остеоартрозом. Материалы Юбилейной конференции, посвященной 15-летию НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН. Волгоград; 2000. С. 105-6.
[Onushchenko IA, Petrova NN, Vasil'ev VV, et al. Kachestvo zhizni bol'nykh osteoartrozom. *Materialy Yubileinoi konferentsii, posvyashchennoi 15-letiyu NII klinicheskoi i eksperimental'noi revmatologii RAMN* [The quality of life of patients with osteoarthritis. Materials of the Anniversary conference dedicated to the 15th anniversary of the Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences]. Volgograd; 2000. P. 105-6].
33. Самойлов ВВ. Некоторые патогенетические аспекты посттравматического остеоартроза коленного сустава. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Чита; 2007.
[Samoilov VV. Some pathogenetic aspects of post-traumatic osteoarthritis of the knee joint. Autoref. diss. cand. med. sci. Chita; 2007].
34. Лиля АМ. Оптимизация лечения остеоартроза: препараты гиалуроновой кислоты. Consilium Medicum. 2008;10(7):124-8.
[Lila AM. Optimization of osteoarthritis treatment: hyaluronic acid preparations. *Consilium Medicum*. 2008;10(7):124-8. (In Russ.)].
35. Gigante A, Callegari L. The Role of Intra-articular Hyaluronan in the Treatment of Osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2011 Apr;31(4):427-44. doi: 10.1007/s00296-010-1660-6. Epub 2010 Nov 28.
36. <http://www.massimotoffolo.it>
37. Айрапетов ГА, Аксененко АВ, Алексеева ЛИ и др. Плазма, обогащенная тромбоцитами. В кн.: IX Научно-практическая конференция с международным участием Приоровские чтения 2021 «Ортобиология» совместно с конференцией молодых ученых. Материалы к конгрессу. Воронеж; 2022. С. 12-99.
[Airapetov GA, Aksenenko AV, Alekseeva LI, et al. Platelet-rich plasma. In: *IX Nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem Priorovskie chteniya 2021 "Ortobiologiya" sovместno s konferentsiei molodykh uchenykh. Materialy k kongressu* [IX Scientific and practical conference with international participation Priorovskie Readings 2021 "Orthobiology" with the conference of young scientists. Materials for the Congress]. Voronezh; 2022. P. 12-99].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.11.2022/15.01.2023/19.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Fidia Pharma Russia LLC. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Fidia Pharma Russia LLC. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Страхов М.А. <https://orcid.org/0000-0003-2527-5943>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Маремкулов К.К. <https://orcid.org/0000-0001-9787-2048>

Аксиальный спондилоартрит и COVID-19: течение, взаимодействие, исходы и роль вакцинации

Эрдес Ш.Ф., Белов Б.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

В обзоре проанализированы данные о течении и исходах аксиального спондилоартрита (аксСпА), накопленные за предшествующие 2,5 года пандемии COVID-19. Рассмотрены вопросы клинической и иммунологической эффективности вакцинации от COVID-19 при данном заболевании. Отмечено, что наличие аксСпА, а также лечение ингибиторами фактора некроза опухоли α и нестероидными противовоспалительными препаратами значимо не повышают риск заражения COVID-19 и не утяжеляют его исходы, за исключением увеличения частоты венозных тромбозов. В то же время предполагается, что антицитокиновая терапия при спондилоартритах (СпА) может предохранять от тяжелого течения COVID-19.

Представленные данные свидетельствуют о том, что польза вакцинации при СПА значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием нежелательных явлений. Показано, что у больных СпА вакцинация не влияет на активность воспалительного процесса, а генно-инженерные биологические препараты практически не оказывают значимого воздействия на поствакцинальный ответ.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; анкилозирующий спондилит; COVID-19; вакцинация; исходы.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Для ссылки: Эрдес ШФ, Белов БС. Аксиальный спондилоартрит и COVID-19: течение, взаимодействие, исходы и роль вакцинации. Современная ревматология. 2023;17(1):101–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-101-107

Axial spondyloarthritis and COVID-19: course, interactions, outcomes, and the role of vaccination **Erdes Sh.F., Belov B.S.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

The review analyzes data on the course and outcomes of axial spondyloarthritis (axSpA) accumulated over the previous 2.5 years of the COVID-19 pandemic. The issues of clinical and immunological efficacy of vaccination against COVID-19 in this disease are considered. It was noted that the presence of axSpA, as well as treatment with tumor necrosis factor- α inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs, did not significantly increase the risk of COVID-19 infection and did not worsen its outcomes, apart from an increase in the incidence of venous thromboembolism. At the same time, it is assumed that anticytokine therapy for SpA may protect against severe COVID-19 course.

The data presented suggest that the benefits of vaccination in SpA far outweigh the potential harms associated with the development of adverse events. It has been shown that in patients with SpA, vaccination does not affect the activity of the inflammatory process, and biologic disease modifying antirheumatic drugs have almost no significant effect on the post-vaccination response.

Keywords: axial spondyloarthritis; ankylosing spondylitis; COVID-19; vaccination; outcomes.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; 123456_57@mail.ru

For reference: Erdes ShF, Belov BS. Axial spondyloarthritis and COVID-19: course, interactions, outcomes, and the role of vaccination. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(1):101–107. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-101-107

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19), обусловленная коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 — коронавирус-2-связанный тяжелый острый респираторный синдром), начавшаяся в декабре 2019 г., представляет собой глобальную проблему для всего человечества.

Как известно, коронавирусы относятся к семейству *Coronaviridae* и делятся на четыре рода: α (α -CoV), β (β -CoV), γ (γ -CoV) и δ (δ -CoV). Коронавирусы, обнаруженные у людей, генетически сходны с родом β -CoV, который, в свою очередь, подразделяется на линии А, В, С и D. SARS-CoV и SARS-CoV-2 сгруппированы в линию В, которая имеет при-

близительно 200 описанных вирусных последовательностей, тогда как MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus — коронавирус среднеазиатского респираторного синдрома) принадлежит к линии С, которая состоит примерно из 500 вирусных последовательностей [1]. Коронавирусы могут преодолевать видовой барьер и заражать людей. Скорость передачи инфекции SARS-CoV-2 выше, чем у близкородственных инфекций SARS-CoV [2].

Аксиальный спондилоартрит и COVID-19

Общие иммунопатологические механизмы и подходы к фармакотерапии при COVID-19 и иммуновоспалительных

ревматических заболеваниях (ИВРЗ) определяют уникальное место ревматологии среди медицинских специальностей, вносящих вклад в борьбу с пандемией COVID-19 [3]. Предполагается, что в рамках ИВРЗ пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани входят в группу риска в отношении заболеваемости и тяжелого течения COVID-19, в то время как противовоспалительная терапия, применяемая при ревматоидном артрите (РА) и спондилоартритах (СПА), за исключением глюкокортикоидов (ГК) в высоких дозах, может способствовать более «мягкому» течению данной инфекции или не оказывает на нее влияния.

Действительно ли при СПА наблюдается более легкое течение COVID-19 и связано ли это с применяемой противовоспалительной терапией? К сожалению, специальных исследований, посвященных исходам COVID-19 при СПА или воздействию данного вирусного заболевания на течение СПА, немного. В первые 2 года пандемии, когда изучались связи COVID-19 с ревматическими заболеваниями (РЗ), рассматривался практически весь пул этих болезней, среди которых СПА, как правило, занимали небольшое место.

Поиск источников в базе PubMed по поисковому запросу (COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND (spondyloarthritis OR ankylosing spondylitis OR axial spondyloarthritis) выявил 179 результатов, а поиск в базе Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) по запросу (COVID-19, или SARS-CoV-2 или коронавирусное заболевание) и (спондилоартриты, или анкилозирующий спондилит, или аксиальный спондилоартрит) — всего 4. Это обстоятельство подчеркивает слабую изученность данного вопроса.

Указания на то, что ИВРЗ могут повышать риск развития COVID-19, периодически встречаются в литературе [4–6]. Однако следует заметить, что такая точка зрения основывается на данных изучения всего пула РЗ, немалую долю среди которых составляют аутоиммунные системные заболевания. В то же время СПА, которые патогенетически очень сильно от них отличаются, могут по-иному влиять на исходы COVID-19. Уже первое исследование, опубликованное в апреле 2020 г., в котором специально изучалась группа больных СПА [7], подвергло определенному сомнению тезис о связи этих заболеваний с повышением риска возникновения COVID-19. Работа была проведена в Италии и включала 13 больных РА и СПА, среди которых 4 имели подтвержденный с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) COVID-19 (1 — СПА и 3 — РА), 4 — клиническую картину, «очень напоминающую COVID-19» (1 — СПА и 3 — РА), и 5 пациентов с РА контактировали с больными COVID-19. Анализ не позволил сделать какие-либо выводы ни о частоте заражения SARS-CoV-2 у таких пациентов, ни об общем исходе у больных с ослабленным иммунитетом, зараженных COVID-19. Однако, по предварительным данным, пациенты с хроническим артритом, получающие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) или таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), вероятно, не подвергаются повышенному риску респираторных или иных опасных для жизни осложнений инфекции SARS-CoV-2 по сравнению с населением в целом. В определенной мере последующие работы подтвердили данный тезис. Так, проведенное в Испании исследование [8], в которое пациентов включали с 13 марта по 12 апреля 2020 г., показало, что частота COVID-19 и смертность от него при воспалительных заболеваниях суставов (РА и СПА) оказалась не выше, чем в общей популяции.

При этом у пациентов с патологией суставов наблюдались те же сопутствующие заболевания и клинические характеристики COVID-19, что и у населения в целом. Было сделано заключение, что у больных РА и СПА пожилой возраст может быть независимым фактором смерти. Авторы не подтвердили высказанное ранее предположение о том, что применение ГК в дозе ≥ 10 мг/сут связано с более высокими шансами госпитализации, а использование ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) — со снижением шансов госпитализации у пациентов с ИВРЗ [9].

Сходные результаты получили исследователи из Ирландии [10], которые наблюдали 746 пациентов с РА и 451 со СПА. Частота инфицирования COVID-19 у них была такой же, как и в общей популяции, причем симптомы COVID-19 были слабее выражены у пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты, и у тех, кто придерживался стандартных рекомендаций по лечению. В то же время при сравнении особенностей течения COVID-19 у 229 больных РА и 129 СПА [11], инфицированных SARS-CoV-2 с конца марта по ноябрь 2020 г., было установлено, что при РА развитие COVID-19 было связано с большей частотой госпитализаций, но не смерти, по сравнению с пациентами, имеющими СПА (30% и 16% соответственно). Авторы предполагают, что это различие может быть связано либо с разными стратегиями лечения, поскольку иФНО α более чем в 2 раза чаще использовались при СПА (45% и 19%), а такие препараты, как абатацепт, ритуксимаб или ингибиторы интерлейкина 6, назначались только при РА (всего у 14% больных), либо с разной восприимчивостью к инфекции при этих двух заболеваниях.

В свою очередь, в одном из последних исследований, основанном на анализе результатов интернет-опроса около 40 тыс. пациентов, зарегистрированных в Американской ассоциации спондилита, в том числе 4723 больных СПА [12], установлено, что относительный риск (ОР) развития COVID-19 при СПА составляет 1,16 (95% доверительный интервал, ДИ 1,00–1,36; $p=0,06$). Такое небольшое увеличение заболеваемости COVID-19 при СПА авторы попытались объяснить влиянием нескольких факторов, среди которых были либо большая вероятность пройти тестирование на COVID-19 у данной категории населения, либо повышенная восприимчивость к этой инфекции из-за лекарственной терапии, либо же влияние систематической ошибки, связанной с большей вероятностью ответить на опросник у пациентов, имеющих COVID-19. Ранее эти же авторы показали, что инфицированность COVID-19 снижается у больных, получающих иФНО α [13].

В другом исследовании на основании анализа электронных баз данных сравнивались исходы COVID-19 у 9766 больных аксиальным СПА (аксСПА) и пациентов, не имевших СПА [14]: при аксСПА наблюдались более низкие смертность (ОР 0,71; 95% ДИ 0,60–0,84; $p<0,0001$), частота тяжелых форм COVID-19 (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,91; $p=0,0007$), госпитализаций (ОР 0,87; 95% ДИ 0,83–0,92; $p<0,0001$) и острых почечных поражений (ОР 0,90; 95% ДИ 0,82–0,997; $p=0,044$). Только риск венозных тромбозов при аксСПА оказался несколько выше (ОР 1,22; 95% ДИ 1,04–1,43; $p=0,016$). При сравнении по этим же показателям больных анкилозирующим спондилитом (АС) и нерентгенологическим аксСПА имело место различие только по числу госпитализаций: для АС ОР составил 1,457 (95% ДИ 1,03–2,06; $p=0,0318$).

ИФНОα, которые применялись как минимум в течение 1 года до заражения SARS-CoV-2, практически не влияли на исходы COVID-19, в то время как использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в течение 3 мес и более до заражения ухудшало исходы по всем анализируемым показателям, т. е. увеличивало смертность, частоту тяжелых форм, тромбозмболий. Интересно, что уже в марте 2020 г. сообщалось, что лицам с подозрением на COVID-19 следует избегать приема НПВП, поскольку такое лечение может негативно повлиять на развитие инфекции [15]. В последующем это мнение было неоднократно поставлено под сомнение. Так, в проспективном многоцентровом исследовании, включавшем 8410 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [16], а также в большом мета-анализе [17] не было выявлено существенных различий в смертности и тяжести состояния у больных, использующих и не использующих НПВП. При этом отмечалось, что не имеет значения и длительность приема НПВП [18].

Вместе с тем ранее, при анализе данных регистра Глобального ревматологического альянса (Global Rheumatology Alliance), было показано, что такие факторы, как умеренная или тяжелая активность заболевания на момент установления диагноза COVID-19 (согласно общей оценке врача), лечение ГК в дозе >10 мг/сут или сульфасалазином, были связаны с повышенным риском смерти по сравнению с низкой активностью заболевания или ремиссией, отсутствием применения ГК и монотерапией метотрексатом (МТ) [6]. Летальность от COVID-19 при применении ГИБП и тсБПВП была меньшей, чем при монотерапии МТ.

При изучении сывороток 200 пациентов со СпА, получавших ГИБП, которые были обследованы в июле-августе 2020 г., 95 медицинских работников (МР) и 101 здорового лица (сыворотки от 2015 г.) [19] серологический тест на COVID-19 был положительным у 25 (12,5%) больных СпА, 8 (8,4%) МР и ни у одного из контрольных лиц ($p=0,001$). Пациенты со СпА, имевшие положительный результат теста, чаще сообщали о симптомах, подобных COVID-19, чем пациенты с отрицательным результатом (20% против 4%; $p=0,009$), и в 2 случаях был нетяжелый COVID-19, подтвержденный с помощью ПЦР. Никто из МР не сообщил о симптомах и не имел положительной ПЦР. Судя по имевшейся симптоматике, воздействие SARS-CoV-2 у пациентов со СпА и МР было более значительным по сравнению с ожидаемым. При СпА антицитокиновая терапия предположительно предохраняла от тяжелого течения COVID-19.

Интересно, что по сравнению со здоровыми лицами пациенты с АС имели более низкий индекс общего психологического благополучия (Psychological General Well-Being Index, PGWB) и более высокую оценку депрессии и тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [20]. При этом у больных АС с высокой активностью заболевания почти все результаты были хуже и выявлена положительная корреляция между индексом BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и большинством показателей HADS ($r=0,53$ для депрессивных баллов, $r=0,54$ для тревожности, $r=0,57$ для суицидальных мыслей). Было показано, что психологическое состояние у пациентов с АС хуже, чем у здоровых лиц контрольных групп. Предполагаемая угроза COVID-19 и психологический статус были связаны с активностью заболевания у пациентов с АС. Высказано предположение, что пациенты

с хроническими заболеваниями могут быть более уязвимыми к психологическим последствиям пандемии и это может усугубить активность заболевания. Сопоставимость симптомов депрессии и тревоги до и во время пандемии COVID-19 у больных акСпА, а также их связь в первую очередь с более высокой активностью заболевания, нарушением функции и менее приемлемыми для пациента параметрами статуса были установлены другими исследователями [21].

Вакцинопрофилактика COVID-19 и СпА

В качестве одного из методов борьбы с текущей пандемией COVID-19 большинство экспертов делают ставку на широкое применение вакцинации. Данное обстоятельство представляется особенно актуальным, поскольку терапия противовирусными препаратами до сих пор не продемонстрировала значимого улучшения выживаемости при этой инфекции [22, 23].

Главным показателем действенности любой вакцины является ее клиническая (профилактическая) эффективность. Однако следует отметить, что истинная клиническая эффективность антиковидных вакцин заключается в уменьшении заболеваемости, частоты развития тяжелых форм и летальности от SARS-CoV-2 у пациентов с ИБПЗ как в целом, так и в зависимости от проводимой терапии.

В январском номере журнала «Annals of Rheumatic Diseases» за 2022 г. опубликованы результаты исследования S. Lawson-Tovey и соавт. [24], которые при анализе данных двух крупных регистров COVID-19 и COVAX, функционирующих под эгидой EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) и включающих более 13,5 тыс. вакцинированных от SARS-CoV-2 пациентов, выявили 38 случаев «прорывной» коронавирусной инфекции, в том числе 9 случаев у пациентов с акСпА. При этом полная вакцинация была проведена только 1 из указанных 9 больных. При дальнейшем наблюдении 7 больных акСпА полностью выздоровели от инфекции, у 1 наблюдались остаточные явления и у 1 исход неизвестен. Авторы сделали следующие выводы: 1) поскольку ни одна вакцина не обладает идеальной эффективностью, небольшое количество поствакцинальных инфекций SARS-CoV-2 было ожидаемым и согласуется с данными клинических испытаний; 2) размер выборки недостаточен для оценки связи между популяционными факторами ИБПЗ и инфекцией SARS-CoV-2 после вакцинации или для определения частоты неудачных вакцинаций; 3) регистры EULAR COVID-19 и COVAX основаны на добровольных сообщениях, что приводит к смещению выборки данных; 4) на основании полученных данных нельзя выявить никаких причинно-следственных связей, а имеющиеся наблюдения не могут быть экстраполированы на более широкую популяцию больных ИБПЗ; 5) необходимы дальнейшие исследования для более глубокого изучения возможных связей между ИБПЗ, проводимой терапией и инфекцией SARS-CoV-2 после вакцинации [24].

В популяционном когортном исследовании, проведенном канадскими учеными, оценивалась эффективность одной, двух и трех доз мРНК-вакцины BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) у пациентов с ИБПЗ, проживающих в штате Онтарио. При этом отдельно изучены исходы инфекции SARS-CoV-2 и тяжелые исходы COVID-19 (госпитализация и летальный исход как следствие COVID-19) для каждой группы заболеваний. Среди вакцинированных 7863 больных АС выявлено

476 (6,1%) лиц с положительными результатами тестов на SARS-CoV-2, выполненных в поствакцинальном периоде. Скорректированная эффективность двух доз вакцины против заражения SARS-CoV-2 в указанной когорте больных составила 89%. Данный показатель обычно достигал пика через 31–60 дней после введения второго компонента вакцины и постепенно снижался с каждым последующим месяцем. Эффективность двухкомпонентной схемы вакцинации в отношении тяжелых исходов COVID-19 у больных АС составила 97%. Оценку эффективности после третьей дозы вакцины провести не удалось из-за малого времени наблюдения. Авторы подчеркивают необходимость продолжения исследования с целью определения эффективности трехдозовой схемы вакцинации, особенно против новых вариантов SARS-CoV-2 [25].

Анализ профилактической эффективности вакцины в рамках какого-либо конкретного ИВРЗ с учетом разнообразия вариантов современной антиревматической терапии может быть выполнен только в ходе проспективного, вероятно, многоцентрового, проведенного (что немаловажно!) по единому протоколу исследования, включающего тысячи пациентов. Данное условие выполнимо лишь с привлечением больших человеческих и материальных ресурсов. Поэтому сегодня в качестве мерила эффективности вакцины предложен такой суррогатный маркер, как иммуногенность, т. е. способность инициировать и поддерживать защитные (протективные) уровни противовирусных антител (АТ). Однако протективные концентрации антиковидных АТ до конца не изучены, поскольку они могут варьироваться в зависимости от популяции, серотипа, клинической конечной точки и применяемой методики определения.

Исходная концентрации антиковидных АТ как таковая не является определяющим фактором при решении вопроса о вакцинации. Однако анализ динамики уровня АТ у больных с ИВРЗ в постиммунизационном периоде представляется весьма важным, поскольку он позволяет (в определенной степени) прогнозировать ответ на вакцину у конкретного пациента в зависимости от нозологии и проводимой терапии, а также при необходимости предпринять те или иные превентивные меры. Исходя из изложенного, изучение иммуногенности различных антиковидных вакцин при отдельных РЗ рассматривается как крайне актуальная проблема.

В связи с этим представляет интерес работа бельгийских авторов, выполненная на гомогенной группе из 36 пациентов с аксСпА, 25 из которых находились на терапии ГИБП. мРНК-вакцины получили 26 больных (Pfizer — 22, Moderna — 4), векторные — 10 (AstraZeneca — 9, Janssen — 1). Через 1 мес после вакцинации АТ к вирусному спайк-белку (анти-S-АТ) были обнаружены у 97,2% больных, через 3 мес — у 91,7%. Отмечено значимое снижение уровней анти-S-АТ в интервале между 1-м и 3-м месяцем ($p < 0,0001$). В подгруппе, иммунизированной мРНК-вакцинами, уровень анти-S-АТ через 1 мес был значимо выше у больных, не получавших иммуносупрессивную терапию ($p = 0,04$). Пациенты, вакцинированные мРНК-вакциной, имели значимо более высокое среднее содержание анти-S-АТ как через 1 мес, так и через 3 мес наблюдения, чем больные, получившие вирусную векторную вакцину ($p < 0,0001$ и $p = 0,007$ соответственно). По мнению авторов, основным фактором, влияющим на концентрацию

анти-S-АТ у пациентов с аксСпА, является тип вакцины, а не уровень иммуносупрессии, хотя продолжение терапии ГИБП в течение поствакцинального периода может быть потенциальным препятствием для полноценного иммунного ответа. Быстрое снижение уровня анти-S-АТ может служить дополнительным аргументом в пользу назначения третьей дозы вакцины у этих больных [26].

С целью оценки кинетики гуморального ответа после первой и второй дозы мРНК-вакцины учеными из Австрии было выполнено проспективное наблюдательное исследование, включавшее 53 больных РА, 46 — СпА (в том числе псориатическим артритом, периферическим и аксСпА) и 169 здоровых лиц (контрольная группа). У всех пациентов проводилась терапия синтетическими БПВП/ГИБП. В группе СпА МТ получали 24, адалимумаб — 13, голимумаб и секукинумаб — по 5, иксекизумаб — 4, этанерцепт — 3, инфликсимаб и цертолизумаба пэгол — по 2 больных. После первой дозы мРНК-вакцины показатели сероконверсии были значимо ниже в группе пациентов с РА и СпА (52,5% — РА и 54,8% — СпА) по сравнению со здоровыми лицами (98%), $p < 0,005$. Концентрация анти-S-АТ после первой иммунизации также была значимо ниже у пациентов с РА (медиана — 0,61 BAU¹/мл) и СпА (медиана — 1,65 BAU/мл) по сравнению с контролем (медиана — 43,3 BAU/мл; $p < 0,001$). После второй иммунизации показатели сероконверсии составили 100% во всех группах, уровень анти-S-АТ значимо не различался, и его медиана при РА составляла 1188 BAU/мл, при СпА — 1785 BAU/мл, а в контроле — 1614 BAU/мл. Авторы делают вывод о необходимости введения двух доз вакцины большому числу пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [27].

Чешские исследователи оценивали гуморальный и Т-клеточный иммунный ответ на вакцину BNT162b2 (две стандартные дозы с интервалом в 21 день) у 17 больных аксСпА, получающих монотерапию адалимумабом ($n = 10$) или секукинумабом ($n = 7$), а также у 6 здоровых лиц (контроль). У всех участников исследования наблюдалась стойкая сероконверсия. Также отмечено нарастание числа Т-клеток, продуцирующих интерферон γ , у 80% испытуемых в каждой группе. Таким образом, адалимумаб и секукинумаб не оказывали значимого влияния на поствакцинальный ответ у больных аксСпА [28].

Применение антиковидных вакцин в ревматологии поднимает ряд вопросов, связанных с безопасностью иммунизации, включая нивелирование рисков обострения основного заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов, особенно с учетом того, что пациенты с РЗ были исключены из программ клинической разработки вакцин против SARS-CoV-2.

Как свидетельствуют данные недавно опубликованного обзора [29], у больных с ИВРЗ, в том числе со СпА [27], местные поствакцинальные нежелательные явления (НЯ) и особенно боль в месте инъекции были самыми частыми жалобами. Утомляемость также была достаточно распространенной, тогда как другие конституциональные симптомы, в частности лихорадка, увеличение лимфатических узлов или озноб, встречались относительно реже.

В проспективное мультицентровое исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности двух доз

¹Binding antibody units — единицы связывающих антител.

вакцины BNT162b2, вошли 686 больных с различными ИБРЗ, в том числе 68 больных аксСпА. На протяжении 6-недельного периода наблюдения после введения второй дозы у больных аксСпА индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) оставался стабильным, что свидетельствовало об отсутствии значимого влияния вакцинации на активность воспалительного процесса [30].

По предварительным данным отечественных авторов, в одномоментном исследовании безопасности различных (преимущественно российских) вакцин против COVID-19 с участием 204 больных с ИБРЗ, включая 25 пациентов с АС, обострений фонового заболевания или развития новых аутоиммунных феноменов в постиммунизационном периоде не зарегистрировано [31].

В целом, несмотря на ряд нерешенных проблем, эксперты всех международных и национальных ревматологических научных обществ [32–36], включая Ассоциацию ревматологов России [37], поддерживают положение о том, что польза от вакцинации больных с ИБРЗ, включая пациентов с аксСпА, значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием НЯ, поскольку вакцинация, несомненно, снижает риск инфицирования SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19. Решение о проведении вакцинации против SARS-

CoV-2 должно быть индивидуализированным, с учетом текущей эпидемической ситуации, активности ИБРЗ, характера проводимой терапии и основаться на взаимопонимании между врачом и пациентом. Необходимо получить одобрение от пациента на вакцинацию в виде подписанного информированного согласия. При этом крайне важно обсудить с больным пользу, риск, достоинства и недостатки вакцин на основе представленных в научной литературе данных клинических исследований.

Заключение

Таким образом, как сам аксСпА, так и лечение иФНОα и НПВП значимо не повышают риск заражения COVID-19 и не утяжеляют его исходы, за исключением увеличения частоты венозных тромбозов. В то же время предполагается, что антицитокиновая терапия при СпА может предохранять от тяжелого течения COVID-19. Представленные данные свидетельствуют о том, что польза вакцинации при СпА значительно превосходит потенциальный вред, связанный с развитием НЯ. Показано, что у больных СпА вакцинация не влияет на активность воспалительного процесса, а ГИБП практически не оказывают значимого воздействия на поствакцинальный ответ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):562-9. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y. Epub 2020 Feb 24.
- Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection.* 2021 Apr;49(2):199-213. doi: 10.1007/s15010-020-01516-2. Epub 2020 Sep 4.
- Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): вклад ревматологии. Терапевтический архив. 2021;93(5):537-50. [Nasonov EL. 2019 Coronavirus disease (COVID-19): contribution of rheumatology. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2021;93(5):537-50. (In Russ.)].
- Zhong J, Shen G, Yang H, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020 Sep;2(9):e557-e564. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30227-7. Epub 2020 Jul 3.
- D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, et al. COVID-19 Outcomes in Patients With Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases Compared to the General Population: A US Multi-center, Comparative Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jun;73(6):914-20. doi: 10.1002/art.41619. Epub 2021 May 1.
- Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jul;80(7):930-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498. Epub 2021 Jan 27.
- Monti S, Balduzzi S, Delvino P, et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020 May;79(5):667-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217424. Epub 2020 Apr 2.
- Mena Vazquez N, Manrique-Ariza S, Cabezudo-Garcia P, et al. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with inflammatory articular diseases. *Int J Clin Pract.* 2021 Apr;75(4):e13707. doi: 10.1111/ijcp.13707. Epub 2020 Dec 14.
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalization for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jul;79(7):859-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871. Epub 2020 May 29.
- Murray K, Quinn S, Turk M, et al. COVID-19 and rheumatic musculoskeletal disease patients: infection rates, attitudes and medication adherence in an Irish population. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Feb 1;60(2):902-6. doi: 10.1093/rheumatology/keaa694.
- Hasseli R, Pfeil A, Hoyer BF, et al. Do patients with rheumatoid arthritis show a different course of COVID-19 compared to patients with spondyloarthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2021 May-Jun;39(3):639-47. doi: 10.55563/clinexprheumatol/1bq5pl. Epub 2021 Mar 30.
- Rosenbaum JT, Weisman MH, Hamilton H, et al. The Interplay Between COVID-19 and Spondyloarthritis or Its Treatment. *J Rheumatol.* 2022 Feb;49(2):225-9. doi: 10.3899/jrheum.210742. Epub 2021 Oct 1.
- Rosenbaum JT, Hamilton H, Choi D, et al. Biologics, spondylitis and COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec;79(12):1663-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217941. Epub 2020 Jun 10.
- Raiker R, Pakhchanian H, Kavadiachanda C, et al. Axial spondyloarthritis may protect against poor outcomes in COVID-19: propensity score matched analysis of 9766 patients from a nationwide multi-centric research network. *Clin Rheumatol.* 2022 Mar;41(3):721-30. doi: 10.1007/s10067-021-05979-y. Epub 2021 Nov 27.
- Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ.* 2020 Mar 17;368:m1086. doi: 10.1136/bmj.m1086.
- Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC clinical characterization protocol UK cohort:

- a matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021 Jul;3(7):e498-e506. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00104-1. Epub 2021 May 7.
17. Moore N, Bosco-Levy P, Thurin N, et al. NSAIDs and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drug Saf.* 2021 Sep; 44(9):929-38. doi: 10.1007/s40264-021-01089-5. Epub 2021 Aug 2.
18. Abu Esba LC, Alqahtani RA, Thomas A, et al. Ibuprofen and NSAID Use in COVID-19 Infected Patients Is Not Associated with Worse Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Infect Dis Ther.* 2021 Mar;10(1):253-68. doi: 10.1007/s40121-020-00363-w. Epub 2020 Nov 2.
19. Ortolan A, Lorenzin M, Cosma C, et al. SARS-CoV-2 Infection in Spondyloarthritis Patients Treated With Biotechnological Drugs: A Study on Serology. *Front Immunol.* 2021 Jun 11;12:682850. doi: 10.3389/fimmu.2021.682850. eCollection 2021.
20. Gica S, Akkubak Y, Aksoy ZK, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on psychology and disease activity in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Turk J Med Sci.* 2021 Aug 30;51(4):1631-9. doi: 10.3906/sag-2011-188.
21. Erpek E, Solmaz D, Bayraktar D, et al. Depression and anxiety might not be increased during COVID-19 pandemic in patient with axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2021 Nov;40(11):4773-4. doi: 10.1007/s10067-021-05834-0. Epub 2021 Jul 3.
22. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5; 383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8.
23. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub 2020 Dec 2.
24. Lawson-Tovey S, Hyrich KL, Gossec L, et al. SARS-CoV-2 infection after vaccination in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jan;81(1):145-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221217. Epub 2021 Sep 6.
25. Widdifield J, Kwong JC, Chen S, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection and severe outcomes among individuals with immune-mediated inflammatory diseases tested between March 1 and Nov 22, 2021, in Ontario, Canada: a population-based analysis. *Lancet Rheumatol.* 2023 Jan;5(1):e11. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00357-5. Epub 2022 Nov 28.
26. Vandergraesens T, Mekkaoui L, Dahma H, et al. Immunogenicity of COVID-19 Vaccination in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Monocentric Prospective Belgian Cohort Study. *J Rheumatol.* 2022 Sep;49(9):1072-4. doi: 10.3899/jrheum.211313. Epub 2022 Mar 1.
27. Simader E, Tobudic S, Mandl P, et al. Importance of the second SARS-CoV-2 vaccination dose for achieving serological response in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):416-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221347. Epub 2021 Nov 29.
28. Smetanova J, Strizova Z, Sediva A, et al. Humoral and cellular immune responses to mRNA COVID-19 vaccines in patients with axial spondyloarthritis treated with adalimumab or secukinumab. *Lancet Rheumatol.* 2022 Mar;4(3):e163-e166. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00393-3. Epub 2021 Dec 21.
29. Белов БС, Ли́ла АМ, Насонов ЕЛ. Вакцинация против SARS-CoV-2 при ревматических заболеваниях: вопросы безопасности. Научно-практическая ревматология. 2022;60(1):21-31. [Belov BS, Lila AM, Nasonov EL. Vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic diseases: Safety issues. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2022;60(1):21-31. (In Russ.)].
30. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2021 Oct;80(10):1330-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220647. Epub 2021 Jun 14.
31. Куликов АН, Муравьева НВ, Белов БС. Безопасность вакцин против COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные данные). Современная ревматология. 2022;16(1):26-31. [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Safety of COVID-19 vaccines in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(1):26-31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-26-31.
32. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: Version 3. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Oct;73(10):e60-e75. doi: 10.1002/art.41928. Epub 2021 Aug 4.
33. Hazlewood GS, Pardo JP, Barnabe C, et al. Canadian Rheumatology Association Recommendation for the Use of COVID-19 Vaccination for Patients With Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Rheumatol.* 2021 Aug;48(8):1330-9. doi: 10.3899/jrheum.210288. Epub 2021 May 15.
34. Landewe RBM, Kroon FPB, Alunno A, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: the November 2021 update. *Ann Rheum Dis.* 2022 Dec;81(12):1628-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222006. Epub 2022 Feb 23.
35. Park JK, Lee EB, Shin K, et al. COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: Clinical guidance of the Korean College of Rheumatology. *J Korean Med Sci.* 2021 Mar 29;36(12):e95. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e95.
36. Ferretti F, Cannatelli R, Benucci M, et al. How to Manage COVID-19 Vaccination in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: An Expert Opinion by IMIDs Study Group. *Front Immunol.* 2021 Apr 15;12:656362. doi: 10.3389/fimmu.2021.656362. eCollection 2021.
37. Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239-54. [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated rheumatic diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2021;59(3):239-54. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.10.2022/23.12.2022/27.12.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проводилось в рамках научных тем №1021051503137-7 и №1021051503111-9.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topics №1021051503137-7 and №1021051503111-9.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Эрдес Ш. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Посттравматический остеоартрит: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, подходы к фармакотерапии

Каратеев А.Е., Черникова А.А., Макаров М.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Посттравматический остеоартрит (ПТОА) — воспалительно-дегенеративное заболевание, возникающее вследствие повреждения структур сустава. Это частая патология, на которую приходится примерно 12% всех случаев остеоартрита (ОА). ПТОА нередко возникает у лиц молодого трудоспособного возраста, быстро прогрессирует, вызывая хроническую боль и нарастающее нарушение функции. Лица, которым выполняют эндопротезирование суставов в связи с ПТОА, в среднем на 10 лет младше, чем больные первичным ОА. Промежуток времени от момента травмы до появления типичных рентгенологических признаков ПТОА варьируется в широких пределах — от 1 года до 15–20 лет.

Основными травмами, вызывающими ПТОА, являются внутрисуставные переломы, повреждение передней крестообразной связки, разрыв мениска и дислокация надколенника коленного сустава, вывихи суставов с повреждением связочного аппарата голеностопного и плечевого суставов.

Патогенез ПТОА определяется хроническим воспалением, сопровождающимся активацией макрофагов, гиперпродукцией цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 β , хемокинов и факторов роста, прогрессирующим разрушением ткани сустава и дегенеративными изменениями (фиброз, неоваскуляризация, остеофитоз).

Патогенетическое лечение ПТОА, которое позволило бы остановить прогрессирование заболевания, не разработано. Изучается возможность применения ингибиторов ИЛ1 β , ИЛ6, ингибиторов фактора некроза опухоли α , глюкокортикоидов, препаратов гиалуроновой кислоты, аутологичных клеточных препаратов. Контроль боли и воспаления при ПТОА требует назначения традиционных средств, широко используемых в практике ведения больных первичным ОА. В частности, целесообразным представляется применение симптоматических средств замедленного действия, таких как инъекционная форма хондроитина сульфата.

Ключевые слова: посттравматический остеоартрит; эпидемиология; патогенез; клинические проявления; факторы риска; лечение.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; ae karat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Черникова АА, Макаров МА. Посттравматический остеоартрит: эпидемиология, патогенез, клиническая картина, подходы к фармакотерапии. Современная ревматология. 2023;17(1):108–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-108-116

Post-traumatic osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, approaches to pharmacotherapy **Karateev A.E., Chernikova A.A., Makarov M.A.** *V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

Post-traumatic osteoarthritis (PTOA) is an inflammatory and degenerative disease that occurs as a result of the joint structures injury. It is a common pathology, accounting for approximately 12% of all cases of osteoarthritis (OA). PTOA often occurs in people of young productive age, progresses rapidly, causing chronic pain and increasing dysfunction. Individuals undergoing joint replacement for PTOA are, on average, 10 years younger than those with primary OA. The time interval from the moment of injury to the onset of typical PTOA radiological signs varies widely — from 1 year to 15–20 years.

The main injuries that cause PTOA are intra-articular fractures, anterior cruciate ligament injuries, meniscus rupture and dislocation of the patella of the knee joint, joint dislocations with damage to the ligamentous apparatus of the ankle and shoulder joints.

The pathogenesis of PTOA is determined by chronic inflammation accompanied by macrophage activation, hyperproduction of cytokines, primarily interleukin (IL) 1 β , chemokines and growth factors, progressive destruction of joint tissue and degenerative changes (fibrosis, neoangiogenesis, osteophytosis).

Pathogenetic treatment of PTOA, which would stop the progression of the disease, has not been developed. The possibility of using inhibitors of IL 1 β , IL6, inhibitors of tumor necrosis factor α , glucocorticoids, hyaluronic acid, autologous cell based therapy is under study. The control of pain and inflammation in PTOA requires the prescription of traditional drugs that are widely used in the practice of managing patients with primary OA. In particular, the use of symptomatic delayed-acting agents, such as the injectable form of chondroitin sulfate, seems to be appropriate.

Keywords: post-traumatic osteoarthritis; epidemiology; pathogenesis; clinical manifestations; risk factors; treatment.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; ae karat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Chernikova AA, Makarov MA. Post-traumatic osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, clinical picture, approaches to pharmacotherapy. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(1):108–116. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-1-108-116

Посттравматический остеоартрит (ПТОА) представляет собой особый фенотип остеоартрита (ОА), развитие которого непосредственно связано с травмой сустава — переломом костей, нарушением целостности хряща, повреждением или нестабильностью связок, а также сочетанием этих изменений [1–3]. Этот вариант заболевания весьма распространен: согласно эпидемиологическим данным, в США насчитывается порядка 5,6 млн пациентов с ПТОА нижних конечностей, при этом общее число больных ОА любой локализации составляет 27 млн [4]. ПТОА после травмы коленного сустава (КС), в зависимости от тяжести повреждения и индивидуальных особенностей пациента, развивается через 1 год — 10–15 лет в 30–75% случаев. Серьезная травма передней крестообразной связки (ПКС) ежегодно фиксируется у 250 тыс. жителей США, что в среднем составляет 8 на 10 тыс. пациентов/лет, частота повреждения медиального мениска — от 0,33 до 0,61 на 1000 пациентов/лет. ПТОА характеризуется выраженной клинической симптоматикой и быстрым прогрессированием и в среднем требует проведения тотального эндопротезирования (ТЭ) на 10 лет раньше, чем первичный ОА. У ряда пациентов с серьезными структурными повреждениями (внутрисуставные переломы) тяжелый ПТОА может развиваться в первые 1–2 года после травмы [2, 5, 6].

Особенно важно, что клинически выраженный ПТОА, сопровождающийся интенсивной болью и нарушением функции сустава, часто развивается у молодых активных людей, существенно снижая их трудоспособность и качество жизни. В частности, это серьезная проблема для спортсменов и военнослужащих, у которых травмы КС отмечаются более чем в 10 раз чаще, чем в популяции (8,27 на 1000 пациентов/лет) [7]. По данным метаанализа 15 исследований, в которых оценивалось развитие ПТОА у бывших спортсменов ($n=3100$), частота данной патологии составила в среднем 30% (95% доверительный интервал, ДИ 20–40%) [8]. Именно ПТОА является основной причиной ежегодного проведения ТЭ КС примерно у 70 тыс. жителей США младше 55 лет [6].

ПТОА относится к числу ревматических заболеваний (РЗ) — согласно МКБ, эта патология кодируется в XIII классе как «Артрозы» (M15–19): M16.4 «Посттравматический коксартроз двусторонний», M16.5 «Другие посттравматические коксартрозы», M17.2 «Посттравматический гонартроз двусторонний», M17.3 «Другие посттравматические гонартрозы», M18.2 «Посттравматический артроз первого запястно-пястного сустава двусторонний», M18.3 «Другие посттравматические артрозы первого запястно-пястного сустава», M19.1 «Посттравматический артроз других суставов».

Хотя проблема ПТОА представляется весьма сложной и актуальной, российские ревматологи уделяют ей недостаточно внимания. Так, в архиве двух ведущих ревматологических журналов России — «Научно-практической ревматологии» и «Современной ревматологии» — по запросу «посттравматический остеоартрит (остеоартроз)» найдено лишь 4 ссылки на статьи, среди которых не было ни одного обзора по данной теме. В российской научной электронной библиотеке eLIBRARY по аналогичному запросу за 2005–2022 гг. обнаружены 2834 ссылки, что больше, чем при запросе по ключевым словам «posttraumatic osteoarthritis» в англоязычной сетевой библиотеке PubMed (2751 ссылка). Но при тщательном рассмотрении русскоязычных работ, непосредственно посвященных теме ПТОА (обзоры, кли-

нические наблюдения, лабораторные исследования, клинические испытания различных препаратов, патенты, тезисы), оказалось относительно немного — суммарно в eLIBRARY мы смогли найти 132 такие публикации. В подавляющем большинстве случаев речь идет о работах травматологов; при этом единичные исследования ревматологов, касающиеся ПТОА, затрагивают преимущественно практические аспекты — проведение испытаний различных противоревматических препаратов.

Проблемы терминологии

До настоящего времени не разработаны общепризнанные критерии ПТОА. В большинстве публикаций этим термином обозначается симптоматический (клинически выраженный, т. е. проявляющийся болью и нарушением функции) и структурный (т. е. сопровождающийся визуализируемыми с помощью рентгенографии, магнитно-резонансной томографии — МРТ — или артроскопии изменениями структур сустава) ОА, развивающийся после документально зафиксированной травмы. Но при этом обычно не определяются ни характер травмы, ни временные рамки от момента повреждения до развития морфологических признаков заболевания, ни особенности клинической картины и структурных изменений, что создает диагностические сложности [9].

Проблема заключается еще и в том, что травма может рассматриваться как один из основных факторов риска первичного ОА [10]. В тех случаях, когда травма была в отдаленном анамнезе и не потребовала специального лечения, диагноз ПТОА обычно не устанавливается. Но это не снижает роли травматического повреждения в патогенезе ОА. Например, в заключении международной группы экспертов по профилактике ПТОА, представленном в 2019 г., отмечено, что частота развития «симптоматического рентгенологического» ОА у пациентов, имевших травму ПКС и мениска, в течение 10 лет достигает 50% [11]. При этом данное состояние эксперты относили к «так называемому ПТОА» («so-called post-traumatic OA»).

В недавно опубликованном обзоре D.A. Hart [9] ПТОА предлагается рассматривать в качестве одного из фенотипов ОА, который является «результатом явного повреждения тканей сустава, приводящего к изменению его биомеханики и биологии. При остальных подтипах механические изменения, вероятно, возникают по мере прогрессирования заболевания».

Недавно состоявшийся международный совет экспертов OPTIKNEE 2022 (Optimising Knee Health after Injury) принял следующее определение ПТОА КС: «структурный или симптоматический ОА, развивающийся после травматического повреждения КС». ОА считается симптоматическим при наличии клинических признаков, соответствующих критериям данного заболевания, например критериям ACR (American College of Rheumatology), NICE (National Institute for Health and Care Excellence) или EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), исключая возрастные ограничения, при наличии или при отсутствии структурных изменений, выявленных с помощью инструментальных методов визуализации. Дополнительно был предложен термин «посттравматический остеоартрит с ранним началом», под которым понимают симптоматический или структурный ПТОА КС, возникающий у юношей и молодых взрослых (т. е. у молодых людей со «старыми» коленями) [12].

Патогенез

Механизм развития ПТОА давно и активно изучается на клеточных и биологических моделях, поэтому его основные аспекты хорошо известны [2, 3]. Пусковым моментом этого заболевания является разрушение структур сустава, сопровождающееся гибелью высокодифференцированных клеток (хондроцитов, остеоцитов, теноцитов и др.) и деструкцией межклеточного матрикса (МКМ), составляющего основу костной, хрящевой и сухожильной ткани. При этом повреждение не ограничивается только моментом травмы — нарастающий механический стресс (следствие биомеханических нарушений) и ухудшение трофики (вплоть до аваскулярного некроза) приводят к некробиотическим изменениям и апоптозу, ведущую роль в развитии которого играют каспазы — протеолитические ферменты, разрушающие клеточные органеллы и вызывающие гибель клеток. Одновременно происходит синтез и активация матриксных металлопротеиназ (ММП) и ADAMTS (дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина) — протеаз, ответственных за деструкцию макромолекул МКМ. Тканевое повреждение сопровождается появлением огромного количества клеточных метаболитов и «обломков» структурных белков («молекулярного комплекса повреждения», DAMP), являющихся мощным стимулом для развития воспалительной реакции. Активация воспаления происходит в первую очередь за счет стимуляции резидентных макрофагов и синовиальных фибробластов — носителей толл-подобных рецепторов (TLR), лигандов которых выступают компоненты DAMP [13–15].

Макрофаг — не только «защитник» сустава и центральный представитель системы врожденного неспецифического иммунитета. Эти клетки выполняют также структурную функцию, и их плотный слой поддерживает регулярное строение синовиоцитов суставной капсулы (так называемые выстилающие макрофаги). Внутрисуставные повреждения нарушают барьерную функцию слоя макрофагов и способствуют проникновению DAMP в синовиальную оболочку, что приводит к развитию посттравматического синовита. Экспериментальные работы показывают значительное повышение концентрации хемокинов CXCL8, CXCL10, CCL1–5 в синовиальной жидкости, что отражает активацию макрофагов и хемотаксис моноцитов (предшественников макрофагов) из крови. Помимо провоспалительного стимула TLR и действия хемокинов, сигналом для активации макрофагов и формирования их агрессивного субтипа M1 становятся разрыв межклеточных связей и высвобождение молекул адгезии — β_2 -интегрина, ICAM1 и 2 и др. В итоге именно M1-макрофаги запускают воспалительную реакцию, первым этапом которой становится внутриклеточная сборка инфламасом (NLRP3) и синтез интерлейкина (ИЛ) 1 β . Гиперпродукция ИЛ1 β реализует воспалительный каскад, связанный с взаимозависимым синтезом ряда цитокинов и хемокинов (включая фактор некроза опухоли α — ФНО α , — ИЛ6, ИЛ17, CXCL8, MCP1 и др.), образованием медиаторов воспаления и боли (простагландин Е₂, лейкотриен В₄, субстанция Р, фактор роста нервов, брадикинин и др.), активацией комплемента (C3/C3a, C4a, C4d, C3bBbP, фактор В и ТСС) и хемотаксисом нейтрофилов [16, 17].

Атака протеолитических ферментов, гипоксия и перекисные процессы способны менять антигенную структуру белковых макромолекул (в частности, коллагена и эластина), вызывая активацию Т- и В-лимфоцитов и локальные им-

мунные реакции. Воспаление также приводит к усиленной дифференциации остеокластов (процесс, индуцируемый ФНО α через ось RANKL/RANK) и разрушению субхондральной кости [13–15].

Воспалительная реакция сопровождается повышением уровня противовоспалительного ИЛ10, стимулирующего переход макрофагов в M2-форму («восстановитель»). Эти клетки являются источником факторов роста: трансформирующего и сосудисто-эндотелиального, фактора роста фибробластов (VEGF, TGF, FGF), а также костных морфогенетических пептидов (BMP). В итоге параллельно с воспалительным процессом стартуют механизмы репарации; однако, поскольку восстановление нормальной структуры сустава при выраженном повреждении невозможно, это приводит к дегенеративным изменениям. Происходит замещение высокодифференцированных клеток и МКМ грубой коллагеновой тканью (фиброз), развиваются неопластические процессы (отрастание от тел нейронов новых дендритов и аксонов) с формированием тонких немиелинизированных нервных окончаний, гетеротопическая оссификация (остеофитоз) [18, 19].

Посттравматические нарушения биомеханики и дегенеративные процессы, снижающие амортизационные и вязко-эластические свойства ткани сустава, способствуют сохранению, а в дальнейшем, по мере прогрессирования структурных изменений, усилению механического стресса. Это, в свою очередь, способствует хронизации воспаления с последующим разрушением ткани сустава [15, 18].

Таким образом, развитие ПТОА — персистирующий, воспалительно-дегенеративный, ИЛ1 β -зависимый процесс. Скорость формирования структурных изменений, выраженность боли и прогрессирование функциональных нарушений при этом во многом определяются исходной тяжестью травмы, генетическими особенностями и наличием коморбидной патологии.

Факторы риска

В качестве факторов риска ПТОА рассматриваются прежде всего выраженные структурные изменения сустава, возникающие вследствие острой травмы. Недавно был опубликован метаанализ 66 исследований, оценивающих факторы риска ПТОА (24 рандомизированных контролируемых испытания, 17 проспективных и 25 ретроспективных когортных наблюдений) [12]. Согласно проведенным расчетам, риск симптоматического ОА повышался при разрывах крестообразной и коллатеральной связок, повреждении мениска и хряща, большеберцовой и бедренной костей, вывихах суставов и множественных структурных нарушениях. Разрыв ПКС в сочетании с любой сопутствующей травмой ассоциировался с вероятностью развития структурного ОА [12].

М.С. Castano Betancourt и соавт. [20] провели метаанализ 122 исследований, в которых анализируются факторы риска ПТОА. Было показано, что наличие серьезного повреждения мениска повышает вероятность развития данной патологии почти в 8 раз (отношение шансов, ОШ 7,9; 95% ДИ 4,4–14). Проксимальный перелом большеберцовой кости увеличивал риск развития ПТОА примерно в 5 раз, дислокация надколенника — в 2 раза. В отношении развития ПТОА тазобедренного сустава (ТБС) ведущими факторами риска были перелом вертлужной впадины, проксимальный перелом бедра и вывих бедра. При наличии данной патологии частота воз-

никновения ПТОА при наблюдении от 2 до 10 лет составляла порядка 30–50%.

Данные MOON, многолетнего когортного наблюдения 3500 пациентов, перенесших травму и хирургическую реконструкцию ПКС, позволили определить следующие факторы риска, с которыми связано появление и прогрессирование симптомов ПТОА: женский пол, высокий индекс массы тела, курение, низкий уровень образования, аллотрансплантация хряща, менискэктомия или пластика мениска, а также повреждение суставного хряща. Структурное прогрессирование (сужение суставной щели) оказалось статистически значимо связано лишь с медиальной менискэктомией, пластикой мениска и пожилым возрастом [21].

Большой интерес представляет исследование M. Maseda и соавт. [22], которые сопоставили клиническую картину и течение болезни у 60 пациентов с ПТОА (подтвержденным рентгенографией) и 210 пациентов, перенесших травму, без развития структурных изменений суставов. При этом от момента травмы до включения в когортное наблюдение прошло в среднем 4,86 мес, период дальнейшего наблюдения — 24,2 мес. Было показано, что пациенты с ПТОА в сравнении с группой контроля имели более высокую частоту депрессии, нарушения функции после травмы и посттравматических осложнений.

Факторы риска ПТОА голеностопного сустава изучались в работе S. Lee и соавт. [23], основанной на анализе исходов 40 876 случаев травмы голени. За время наблюдения (с 2002 по 2013 г.) у 1543 (3,8%) пациентов развился ПТОА голеностопного сустава. Данная патология значимо чаще возникала у лиц женского пола и при избыточной массе тела.

Сроки развития

Временные рамки возникновения ПТОА находятся в очень широком диапазоне, но эта зависимость линейная: чем больше времени прошло после травмы, тем выше вероятность формирования структурных изменений сустава. Это демонстрирует, в частности, работа M.E. Cinque и соавт. [24], представивших метаанализ 28 исследований (n=4108), посвященных данному вопросу. Было показано, что через 5 лет после травмы и хирургической пластики ПКС ПТОА развился у 11,3% (95% ДИ 6,4–19,1%) пациентов, через 10 лет — у 20,6% (95% ДИ 14,9–27,7%), через 20 лет — у 51,6% (95% ДИ 29,1–73,5%).

Развитие ПТОА при более коротком наблюдении было продемонстрировано в работе S.G. Bodkin и соавт. [25], оценивавших динамику состояния 10 565 пациентов с травмой и пластикой ПКС, вошедших в национальную базу данных США. Так, через 6 мес после травмы клинический и рентгенологический ПТОА был зафиксирован у 2,3% больных, через 1 год — у 4,1%, через 2 года — у 6,2%, через 3 года — у 8,4%, через 4 года — у 10,4% и через 5 лет — у 12,3%.

Принципиальное отличие ПТОА от первичного ОА заключается в возможности развития структурных изменений суставов в первом случае у лиц молодого возраста. Так, В.Е. Patterson и соавт. [26], наблюдавшие группу из 78 молодых пациентов, перенесших травму ПКС (средний возраст — 32 года), отметили появление рентгенологических признаков ПТОА через 1 год у 6% из них, а через 5 лет — у 21%.

Как было отмечено выше, при тяжелых травмах (внутрисуставных переломах, особенно сопровождающихся посттравматическим аваскулярным некрозом) развитие тяжелого

ПТОА с грубыми нарушениями структуры, функциональной недостаточностью и хронической болью может отмечаться уже в первые 1–2 года после повреждения [2, 3].

Влияние хирургического лечения

Выраженное поражение внутрисуставных структур, прежде всего мениска и ПКС, при травме КС нередко становится причиной проведения различных ортопедических вмешательств. Их целью является улучшение функционального статуса, снижение интенсивности боли и профилактика посттравматических осложнений. Однако в отдаленной перспективе результаты хирургического лечения после травм суставов выглядят достаточно спорными. Так, влияние менискэктомии на развитие ПТОА было оценено в работе J.S. Ruano и соавт. [27]. Эти авторы проанализировали 16 исследований (n=1554), в которых изучался исход после травмы КС при наблюдении от 10 до 25 лет. Частота ПТОА у лиц, перенесших частичную или полную менискэктомию, составила 50,4%, у лиц, не получавших хирургического лечения, — 16,4%. Сделан вывод, что менискэктомия повышала риск развития ПТОА в 3,54 раза.

Важные данные были получены R. Nordenvall и соавт. [28], которые анализировали исходы травмы ПКС у 64 614 пациентов (Шведский регистр, 1987–2009 гг.). При наблюдении до 5 лет риск развития ПТОА не различался у пациентов, перенесших и не перенесших реконструкцию ПКС (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,90–1,09), но после 10 лет он был отчетливо выше у больных, которым операция проводилась (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,27–1,58).

К.Р. Harris и соавт. [29] в систематическом обзоре 4 ретроспективных исследований (n=380) показали, что у пациентов с травмой (разрывом) ПКС, наблюдавшихся в среднем в течение 10,8 года, ПТОА после ортопедических вмешательств развивался в 41,4% случаев, а без таковых — в 30,9%.

В. Лус и соавт. [30] в метаанализе обобщили результаты 38 исследований, оценивающих исходы ортопедических операций после травмы ПКС. Было установлено, что изолированная пластика ПКС увеличивала риск ПТОА на 43%, в то время как реконструкция сухожилия вместе с менискэктомией снижала этот риск на 11%.

Клинические проявления

В отличие от первичного ОА, ПТОА характеризуется более выраженной симптоматикой, связанной прежде всего с персистирующим синовитом и остеитом. Воспалительный фенотип боли определяется у 10–50% больных ПТОА, при этом часто формируется стойкий посттравматический артрит. Поскольку травма, являющаяся пусковым моментом ПТОА, нередко вызывает нестабильность и повреждение связочного аппарата, в дальнейшем клиническая картина поражения сустава сочетается с проявлениями энтезопатии и тендопатии. Такая картина типична для ПТОА плечевого и локтевого суставов. Лечение в этом случае (прежде всего, проведение локальной инъекционной терапии) будет требовать дифференцированного воздействия и на сустав, и на окружающие его мягкие ткани [2, 5, 10].

Важной особенностью ПТОА является поражение суставов, которые относительно редко вовлекаются при первичном ОА. Так, 70–80% случаев ОА плечевого сустава и 80–90% случаев ОА лучезапястного, локтевого и голеностопного суставов обусловлены посттравматическими изменениями [31–34].

Начальные стадии ПТОА проявляются хронической посттравматической болью, скованностью, хрустом при движении, ограничением функции сустава. Поскольку типичные рентгенологические изменения при ПТОА (сужение суставной щели, субхондральный склероз, кисты, остеофиты) могут формироваться через многие годы после травмы, ранняя диагностика заболевания должна быть основана на анализе клинических симптомов, которые выявляются при тщательном мониторинге состояния пациента [2, 5, 10].

Лабораторные маркеры

Травма и посттравматическое воспаление сопровождаются значительным повышением плазменного уровня маркеров воспаления и костно-хрящевой деструкции. К ним относятся СРБ, ФНО α , ИЛ6, ММП1, 3, 10, 12, тканевой ингибитор ММП (TIMP1), сульфатированные гликозаминогликаны, комплексный олигомерный пептид хряща (COMP), С-концевой и N-концевой тепопептиды коллагена (СТХП и NTX) [35–37]. Через 2–4 нед после травмы концентрация этих биомаркеров закономерно снижается. Однако при развитии ПТОА (что сопровождается хронической посттравматической болью и нарастающим снижением функции) высокий уровень биомаркеров может сохраняться или вновь увеличиваться, существенно превышая соответствующие показатели у здоровых лиц. Так, в исследованиях L.S. Lohmander и соавт. [38] и L. Dahlberg и соавт. [39] было показано, что у пациентов с развивающимся ПТОА повышенный уровень ARGS-фрагмента агрекана, COMP, MMP3 и TIMP1 выявлялся сразу после травмы и сохранялся при наблюдении от 2,7 до 3,4 года.

Профилактика и лечение

Перспективные направления

Имеется большое число исследований, оценивающих возможности предупреждения развития ПТОА на ранней стадии заболевания, т. е. непосредственно после травмы [40]. Ведущую роль в прогрессировании ПТОА играет локальное воспаление, пусковым моментом которого является синтез ИЛ1 β . Поэтому блокада данного цитокина рассматривается как перспективное направление профилактики ПТОА. Так, недавно Z.S. Aman и соавт. [41] представили метаанализ 11 исследований, 10 из которых были выполнены на биологических моделях. Полученные данные показали, что использование ингибиторов ИЛ1 в первые 2 нед после травмы существенно снижало риск развития хронического воспаления и дегенерации синовиальной и хрящевой ткани. При этом было проведено лишь одно небольшое исследование результатов применения ингибитора ИЛ1, назначавшегося пациентам для профилактики последствий травмы. V.B. Kraus и соавт. [42] сравнивали результаты внутрисуставного (в/с) введения анакинры 150 мг и плацебо у 11 пациентов с острым повреждением ПКС. Через 2 нед после в/с инъекции в группе активной терапии отмечался значимо лучший клинический результат (динамика по Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS).

Для профилактики развития ПТОА в качестве противовоспалительного средства предлагалось использовать ингибиторы ФНО α и ИЛ6, однако эти разработки не вышли за рамки экспериментальных исследований [40, 43].

Делались попытки применения в качестве противовоспалительного средства для предупреждения ПТОА глюко-

кортикоидов (ГК). По данным исследований, выполненных на биологических моделях, в/с введение ГК непосредственно после травмы позволяет подавить локальное посттравматическое воспаление и замедлить развитие структурных изменений сустава. Однако результаты применения такой методики у людей (особенно при длительном наблюдении) не оценивались [40, 43, 44]. Имеются лишь единичные исследования эффективности ГК в отношении предупреждения посттравматических осложнений. Так, C. Lattermann и соавт. [45] у 49 пациентов сравнивали результат в/с введения плацебо и триамцинолона через 4 и 14 дней после острой травмы ПКС. Через 5 нед повышение уровня СТХП, маркера костно-хрящевой деструкции, было наименее выражено при использовании ГК непосредственно после травмы в сравнении с назначением ГК через 2 нед после травмы или плацебо.

Имеется серьезная экспериментальная база, доказывающая перспективность применения препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК) для профилактики и лечения ПТОА. Однако клинические исследования в этом направлении единичны [40, 43]. Так, A.S. Barakat и соавт. [46] сопоставляли результаты применения курса в/с инъекций ГлК и стандартного лечения (открытое наблюдение) у 40 пациентов с внутрисуставным переломом большеберцовой кости. К концу исследования (через 2 года) у пациентов, получавших ГлК, отмечался статистически значимо меньший уровень суставной боли (по KOOS), чем в контрольной группе. Однако другие параметры индекса KOOS и динамика рентгенологических признаков не различались.

В работе Y. Wang и соавт. [47] проводилось сравнение в/с введения аллогенных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в комбинации с ГлК и монотерапии ГлК у 17 пациентов, перенесших травму и пластику ПКС. В группе больных, получивших МСК + ГлК, после 26 нед наблюдения отмечалось значимо более выраженное улучшение всех показателей индекса KOOS ($p < 0,05$), а по данным MRT — меньшее сужение медиального и латерального отделов суставной щели ($p < 0,05$), меньшее увеличение большеберцовой кости (0,5 и 4,0%; $p = 0,02$) и тенденция к снижению потери суставного хряща (0,7 и -4,0%; $p = 0,10$ соответственно).

Реальная практика

Общепризнанной концепции профилактики и лечения ПТОА не существует, поэтому при ведении пациентов с этим заболеванием практикующие врачи вынуждены использовать рекомендации, разработанные для первичного ОА КС и ТБС. По мнению ряда экспертов, лечение ПТОА должно базироваться на трех основных принципах. *Первый принцип* — эффективный контроль симптомов заболевания, прежде всего боли. С этой целью применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в некоторых случаях — опиоиды и антидепрессанты, локальная инъекционная терапия ГК и ГлК. *Второй принцип* — использование препаратов и методов, замедляющих прогрессирование ПТОА. Это регулярное (курсовое) введение ГлК, МСК и обогащенной тромбоцитами плазмы, аллогенная трансплантация хондроцитов, а также назначение симптоматических средств замедленного действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), к которым относятся хондроитин, глюкозамин, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои. *Третий принцип* — обязательное подключение немедикаментозных средств, продуманная фи-

зическая и социальная реабилитация, что особенно существенно, поскольку большинство пациентов с ПТОА — лица молодого трудоспособного возраста, для которых крайне важно максимально полное и быстрое восстановление физической активности [48–51].

Следует отметить, что в данной ситуации SYSADOA представляют особый интерес, поскольку обладают доказанной эффективностью при первичном ОА, очень хорошо переносятся и крайне редко вызывают нежелательные реакции (НР), при этом доступны и относительно недороги.

Одним из наиболее популярных представителей данной группы в нашей стране является инъекционная форма хондроитина сульфата (ИХС), предназначенная для внутрисуставного (в/с) и внутримышечного (в/м) курсового применения. Данные серии клинических исследований (17 работ, $n=1639$), представленные в описательном обзоре, демонстрируют эффективность и безопасность препарата ИХС [52]. Недавно И.Ю. Торшин и соавт. [53] представили метаанализ 8 российских клинических исследований ИХС (препарат Хондрогард¹) при ОА ($n=771$). Препарат использовался по стандартной схеме: первые 3 в/м инъекции — по 100 мг/сут, начиная с 4-й инъекции — по 200 мг/сут через день, общий курс — 20–30 инъекций. Согласно полученным данным, Хондрогард статистически значимо снижал интенсивность боли (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ), индекс Лекена и индекс WOMAC и при этом обладал хорошим профилем безопасности. С учетом данных отечественных и зарубежных рандомизированных клинических исследований и метаанализов, а также клинических рекомендаций ESCO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Ассоциации ревматологов России ИХС включен в клинические рекомендации Минздрава России «Гонартроз» (2021) [54] и «Коксартроз» (2021) [55].

В последнее время появились исследования, подтверждающие наличие у ИХС антирезорбтивного эффекта — способности замедлять деструкцию костной и хрящевой ткани, а, следовательно, оказывать существенное позитивное действие на развитие структурных изменений при ОА [56–58]. В работах Т.Б. Минасова и соавт. [59] и И.В. Сарвилюной и соавт. [60] было установлено, что применение курса ИХС (Хондрогард), обеспечивало существенное улучшение кли-

нического состояния и морфологической структуры хряща (оценивались биоптаты, полученных интраоперационно) у пациентов с III стадией ОА по Kellgren–Lowtence.

Эти данные позволяют рассматривать ИХС не только как средство для лечения ОА, но и как препарат для профилактики посттравматических и послеоперационных осложнений, в частности после ТЭ крупных суставов, с учетом формирующейся после операции повышенной нагрузки на контралатеральный сустав [61].

Большой интерес представляет работа А.С. Повзуна и соавт. [62], которые сравнивали эффект ИХС (Хондрогард, 25 в/м инъекций) в комбинации с НПВП (мелоксикам) и монотерапии НПВП (мелоксикам) у 64 пациентов с ПТОА КС. К 50-му дню наблюдения по всем оцениваемым параметрам (интенсивность боли по ВАШ, индекс WOMAC, индекс Лекена, время Т2-релаксации, мс, МРТ) комбинированная терапия с ИХС оказалась значимо эффективнее ($p<0,0001$). При этом на фоне применения ИХС и мелоксикама не было зафиксировано НР.

В качестве дополнения к терапии ПТОА, на наш взгляд, заслуживает внимания Хондрогард ТРИО — новая фармацевтическая композиция молекул SYSADOA: хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата и неденатурированного коллагена II типа.

Заключение

ПТОА — тяжелая форма ОА, которая нередко возникает у лиц молодого трудоспособного возраста и характеризуется быстрым прогрессированием и выраженными клиническими проявлениями. Центральное место в патогенезе ПТОА занимает хроническое воспаление (синовит, остеоит, тендинит), с которым связаны разрушение поврежденных при первичной травме структур, хроническая боль и нарастающее нарушение функции. В настоящее время предпринимаются попытки разработать патогенетическую терапию ПТОА, позволяющую остановить его развитие на ранних стадиях, до появления грубых структурных нарушений. Но это не отменяет необходимости проведения лечения «классическими» средствами, которые широко используются и доказали свою эффективность при первичном ОА. Прежде всего это SYSADOA, одним из представителей которых является инъекционный препарат хондроитина сульфата Хондрогард.

¹ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zubavlenko PA, Ulyanov BYU, Belova SB, Sherbakov AA. Retrospective of hypotheses of pathogenesis of posttraumatic osteoarthritis of the knee joint (review). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* 2020; 16(4):900-4. [Zubavlenko RA, Ulyanov VYu, Belova SV, Scherbakov AA. Retrospective of hypotheses on pathogenesis of posttraumatic knee osteoarthritis (literature review). *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal* 2020; 16(4):900-4. (In Russ.)].
2. Khella CM, Asgarian R, Horvath JM, et al. An Evidence-Based Systematic Review of Human Knee Post-Traumatic Osteoarthritis (PTOA): Timeline of Clinical Presentation and Disease Markers, Comparison of Knee Joint PTOA Models and Early Disease Implications. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 17;22(4):1996. doi: 10.3390/ijms22041996.
3. Mason D, Englund M, Watt FE. Prevention of posttraumatic osteoarthritis at the time of injury: Where are we now, and where are we going? *J Orthop Res*. 2021 Jun;39(6):1152-63. doi: 10.1002/jor.24982. Epub 2021 Mar 4.
4. Thomas AC, Hubbard-Turner T, Wikstrom EA, Palmieri-Smith RM. Epidemiology of Posttraumatic Osteoarthritis. *J Athl Train*. 2017 Jun 2;52(6):491-6. doi: 10.4085/1062-6050-51.5.08. Epub 2016 May 4.
5. Carbone A, Rodeo S. Review of current understanding of post-traumatic osteoarthritis resulting from sports injuries. *J Orthop Res*. 2017 Mar;35(3):397-405. doi: 10.1002/jor.23341. Epub 2016 Jul 22.
6. Atarere J, Agudile E, Orhurhu V, et al. Racial and Socioeconomic Disparities in the Utilization of TKA Among Patients with Posttraumatic Knee Osteoarthritis: Estimates

- from the United States National Inpatient Sample, 2011–2018. *JB JS Open Access*. 2022 Sep 14;7(3):e22.00017. doi: 10.2106/JBJS.OA.22.00017. eCollection 2022 Jul-Sep.
7. Donohue MA, Zhou L, Haley CA. Meniscus Injuries in the Military Athlete. *J Knee Surg*. 2019 Feb;32(2):123–6. doi: 10.1055/s-0038-1676959. Epub 2019 Jan 10.
8. Madaleno FO, Santos BA, Araujo VL, et al. Prevalence of knee osteoarthritis in former athletes: a systematic review with meta-analysis. *Braz J Phys Ther*. 2018 Nov-Dec;22(6):437–51. doi: 10.1016/j.bjpt.2018.03.012. Epub 2018 Apr 4.
9. Hart DA. Osteoarthritis as an Umbrella Term for Different Subsets of Humans Undergoing Joint Degeneration: The Need to Address the Differences to Develop Effective Conservative Treatments and Prevention Strategies. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 6;23(23):15365. doi: 10.3390/ijms232315365.
10. Jimenez G, Cobo-Molinos J, Antich C, Lypez-Ruiz E. Osteoarthritis: Trauma vs Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1059:63–83. doi: 10.1007/978-3-319-76735-2_3.
11. Watt FE, Corp N, Kingsbury SR, et al. Towards prevention of post-traumatic osteoarthritis: report from an international expert working group on considerations for the design and conduct of interventional studies following acute knee injury. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Jan;27(1):23–33. doi: 10.1016/j.joca.2018.08.001. Epub 2018 Aug 18.
12. Whittaker JL, Losciale JM, Juhl CB, et al. Risk factors for knee osteoarthritis after traumatic knee injury: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies for the OPTIKNEE Consensus. *Br J Sports Med*. 2022 Dec;56(24):1406–21. doi: 10.1136/bjsports-2022-105496. Epub 2022 Sep 2.
13. Nwankwo EC Jr, Labaran LA, Athas V, et al. Pathogenesis of Posttraumatic Osteoarthritis of the Ankle. *Orthop Clin North Am*. 2019 Oct;50(4):529–37. doi: 10.1016/j.jocl.2019.05.008.
14. Evers BJ, van Den Bosch MHJ, Blom AB, et al. Post-traumatic knee osteoarthritis; the role of inflammation and hemarthrosis on disease progression. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 22;9:973870. doi: 10.3389/fmed.2022.973870. eCollection 2022.
15. Dwivedi G, Flaman L, Alaybeyoglu B, et al. Inflammatory cytokines and mechanical injury induce post-traumatic osteoarthritis-like changes in a human cartilage-bone-synovium microphysiological system. *Arthritis Res Ther*. 2022 Aug 18;24(1):198. doi: 10.1186/s13075-022-02881-z.
16. Haubruck P, Pinto MM, Moradi B, et al. Monocytes, Macrophages, and Their Potential Niches in Synovial Joints – Therapeutic Targets in Post-Traumatic Osteoarthritis? *Front Immunol*. 2021 Nov 4;12:763702. doi: 10.3389/fimmu.2021.763702.
- eCollection 2021.
17. Griffin TM, Scanzello CR. Innate inflammation and synovial macrophages in osteoarthritis pathophysiology. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):57–63. Epub 2019 Oct 15.
18. Bradley PX, Thomas KN, Kratzer AL, et al. The Interplay of Biomechanical and Biological Changes Following Meniscus Injury. *Curr Rheumatol Rep*. 2023 Feb;25(2):35–46. doi: 10.1007/s11926-022-01093-3. Epub 2022 Dec 7.
19. Olson SA, Horne P, Furman B, et al. The role of cytokines in posttraumatic arthritis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014 Jan;22(1):29–37. doi: 10.5435/JAAOS-22-01-29.
20. Castano Betancourt MC, Maia CR, Munhoz M, et al. A review of Risk Factors for Post-traumatic hip and knee osteoarthritis following musculoskeletal injuries other than anterior cruciate ligament rupture. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022 Nov 3;14(4):38747. doi: 10.52965/001c.38747. eCollection 2022.
21. Jones MH, Spindler KP. Risk factors for radiographic joint space narrowing and patient reported outcomes of post-traumatic osteoarthritis after ACL reconstruction: Data from the MOON cohort. *J Orthop Res*. 2017 Jul;35(7):1366–74. doi: 10.1002/jor.23557. Epub 2017 Apr 28.
22. Maseda M, Perskin CR, Konda SR, et al. Radiographic Evidence of Early Posttraumatic Osteoarthritis following Tibial Plateau Fracture Is Associated with Poorer Function. *J Knee Surg*. 2022 Jul 28. doi: 10.1055/s-0042-1755375. Online ahead of print.
23. Lee S, Song K, Lee SY. Epidemiological study of post-traumatic ankle osteoarthritis after ankle sprain in 195,393 individuals over middle age using the National Health Insurance Database: A retrospective design. *J Sci Med Sport*. 2022 Feb;25(2):129–33. doi: 10.1016/j.jsams.2021.08.018. Epub 2021 Aug 28.
24. Cinque ME, Dornan GJ, Chahla J, et al. High Rates of Osteoarthritis Develop After Anterior Cruciate Ligament Surgery: An Analysis of 4108 Patients. *Am J Sports Med*. 2018 Jul;46(8):2011–19. doi: 10.1177/036354617730072. Epub 2017 Oct 6.
25. Bodkin SG, Werner BC, Slater LV, Hart JM. Post-traumatic osteoarthritis diagnosed within 5 years following ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Mar;28(3):790–6. doi: 10.1007/s00167-019-05461-y. Epub 2019 Mar 18.
26. Patterson BE, Culvenor AG, Barton CJ, et al. Worsening Knee Osteoarthritis Features on Magnetic Resonance Imaging 1 to 5 Years After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Sports Med*. 2018 Oct;46(12):2873–83. doi: 10.1177/036354618789685. Epub 2018 Sep 4.
27. Ruano JS, Sitler MR, Driban JB. Prevalence of Radiographic Knee Osteoarthritis After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction, With or Without Meniscectomy: An Evidence-Based Practice Article. *J Athl Train*. 2017 Jun 2;52(6):606–9. doi: 10.4085/1062-6050-51.2.14. Epub 2016 Mar 1.
28. Nordenvall R, Bahmanyar S, Adami J, et al. Cruciate ligament reconstruction and risk of knee osteoarthritis: the association between cruciate ligament injury and post-traumatic osteoarthritis. a population based nationwide study in Sweden, 1987–2009. *PLoS One*. 2014 Aug 22;9(8):e104681. doi: 10.1371/journal.pone.0104681.
29. Harris KP, Driban JB, Sitler MR, et al. Tibiofemoral Osteoarthritis After Surgical or Nonsurgical Treatment of Anterior Cruciate Ligament Rupture: A Systematic Review. *J Athl Train*. 2017 Jun 2;52(6):507–17. doi: 10.4085/1062-6050-49.3.89. Epub 2015 Jun 26.
30. Luc B, Gribble PA, Pietrosimone BG. Osteoarthritis prevalence following anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and numbers-needed-to-treat analysis. *J Athl Train*. 2014 Nov-Dec;49(6):806–19. doi: 10.4085/1062-6050-49.3.35.
31. Macias-Hernandez SI, Morones-Alba JD, Miranda-Duarte A, et al. Glenohumeral osteoarthritis: overview, therapy, and rehabilitation. *Disabil Rehabil*. 2017 Aug;39(16):1674–82. doi: 10.1080/09638288.2016.1207826. Epub 2016 Jul 14.
32. Khlopas H, Khlopas A, Samuel LT, et al. Current Concepts in Osteoarthritis of the Ankle: Review. *Surg Technol Int*. 2019 Nov 10;35:280–94.
33. Ravalli S, Pulici C, Binetti S, et al. An Overview of the Pathogenesis and Treatment of Elbow Osteoarthritis. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2019 May 29;4(2):30. doi: 10.3390/jfkm4020030.
34. Halim A, Weiss AC. Total Wrist Arthroplasty. *J Hand Surg Am*. 2017 Mar;42(3):198–209. doi: 10.1016/j.jhnsa.2016.12.004. Epub 2017 Jan 19.
35. Haller JM, Swearingen CA, Partridge D, et al. Intraarticular Matrix Metalloproteinases and Aggrecan Degradation Are Elevated After Articular Fracture. *Clin Orthop Relat Res*. 2015 Oct;473(10):3280–8. doi: 10.1007/s11999-015-4441-4. Epub 2015 Jul 11.
36. Catterall JB, Stabler TV, Flannery CR, Kraus VB. Changes in serum and synovial fluid biomarkers after acute injury. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):R229. doi: 10.1186/ar3216. Epub 2010 Dec 31.
37. Watt FE, Paterson E, Freidin A, et al. Acute Molecular Changes in Synovial Fluid Following Human Knee Injury: Association With Early Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(9):2129–40. doi: 10.1002/art.39677.
38. Lohmander LS, Atley LM, Pietka TA, Eyre DR. The release of crosslinked peptides from type II collagen into human synovial fluid is increased soon after joint injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;

- 48(11):3130-9. doi: 10.1002/art.11326.
39. Dahlberg L, Roos H, Saxne T, et al. Cartilage metabolism in the injured and uninjured knee of the same patient. *Ann Rheum Dis*. 1994 Dec;53(12):823-7. doi: 10.1136/ard.53.12.823.
40. Khella CM, Horvath JM, Asgarian R, et al. Anti-Inflammatory Therapeutic Approaches to Prevent or Delay Post-Traumatic Osteoarthritis (PTOA) of the Knee Joint with a Focus on Sustained Delivery Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 27;22(15):8005. doi: 10.3390/ijms22158005.
41. Aman ZS, DePhillipo NN, Familiari F, et al. Acute Intervention With Selective Interleukin-1 Inhibitor Therapy May Reduce the Progression of Posttraumatic Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Current Evidence. *Arthroscopy*. 2022 Aug;38(8):2543-56. doi: 10.1016/j.arthro.2022.02.009. Epub 2022 Feb 19.
42. Kraus VB, Birmingham J, Stabler TV, et al. Effects of intraarticular IL1-Ra for acute anterior cruciate ligament knee injury: a randomized controlled pilot trial (NCT00332254). *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Apr;20(4):271-8. doi: 10.1016/j.joca.2011.12.009. Epub 2012 Jan 10.
43. Schmal H, Marintschev I, Salzmann GM. Current status of anti-inflammatory therapy for posttraumatic osteoarthritis. *Acta Orthop Belg*. 2016 Sep;82(3):427-39.
44. Grodzinsky AJ, Wang Y, Kakar S, et al. Intra-articular dexamethasone to inhibit the development of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2017 Mar;35(3):406-11. doi: 10.1002/jor.23295. Epub 2017 Mar 2.
45. Lattermann C, Jacobs CA, Proffitt Bunnell M, et al. A Multicenter Study of Early Anti-inflammatory Treatment in Patients With Acute Anterior Cruciate Ligament Tear. *Am J Sports Med*. 2017 Feb;45(2):325-33. doi: 10.1177/0363546516666818. Epub 2016 Oct 7.
46. Barakat AS, Ibrahim NM, Elghobashy O, et al. Prevention of post-traumatic osteoarthritis after intra-articular knee fractures using hyaluronic acid: a randomized prospective pilot study. *Int Orthop*. 2019; 43(11):2437-45. doi: 10.1007/s00264-019-04360-8.
47. Wang Y, Shimmin A, Ghosh P, et al. Safety, tolerability, clinical, and joint structural outcomes of a single intra-articular injection of allogeneic mesenchymal precursor cells in patients following anterior cruciate ligament reconstruction: a controlled double-blind randomised trial. *Arthritis Res Ther*. 2017 Aug 2; 19(1):180. doi: 10.1186/s13075-017-1391-0.
48. Palmieri-Smith RM, Cameron KL, DiStefano LJ, et al. The Role of Athletic Trainers in Preventing and Managing Posttraumatic Osteoarthritis in Physically Active Populations: a Consensus Statement of the Athletic Trainers' Osteoarthritis Consortium. *J Athl Train*. 2017 Jun 2;52(6):610-23. doi: 10.4085/1062-6050-52.2.04.
49. Whittaker JL, Roos EM. A pragmatic approach to prevent post-traumatic osteoarthritis after sport or exercise-related joint injury. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Feb;33(1):158-71. doi: 10.1016/j.berh.2019.02.008. Epub 2019 Mar 14.
50. Herrera-Perez M, Valderrabano V, Godoy-Santos AL, et al. Ankle osteoarthritis: comprehensive review and treatment algorithm proposal. *EFORT Open Rev*. 2022 Jul 5;7(7):448-59. doi: 10.1530/EOR-21-0117.
51. Trivedi J, Betensky D, Desai S, Jayasuriya CT. Post-Traumatic Osteoarthritis Assessment in Emerging and Advanced Pre-Clinical Meniscus Repair Strategies: A Review. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021 Dec 22;9:787330. doi: 10.3389/fbioe.2021.787330. eCollection 2021.
52. Каратеев АЕ, Лила АМ. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований. Современная ревматология. 2018; 12(1):33-40.
- [Karateev AE, Lila AM. Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):33-40. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-1-33-40
53. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020;13(4):388-99.
- [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, et al. Meta-analysis of clinical studies of the effectiveness of osteoarthritis treatment with Chondrogard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya*. 2020;13(4):388-99. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-33-40
54. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_155
55. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_156
56. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Антирезорбтивно-цитокинные эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(4):65-71.
- [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Antiresorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(4):65-71. (In Russ.)].
57. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Антирезорбтивная активность фармацевтического хондроитина сульфата у лиц старшей возрастной группы. Терапевтический архив. 2020; 92(12):81-5.
- [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. Antiresorptive activity of pharmacological chondroitin sulfate in the older age group. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):81-5. (In Russ.)].
58. Громова ОА, Лила АМ, Торшин ИЮ, Рейер ИА. О перспективах применения хондропротекторов для торможения остеодеструктивных процессов в субхондральной кости при остеоартрите. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022; 15(1):115-26.
- [Gromova OA, Lila AM, Torshin IYu, Reyer IA. Application of chondroprotective agents to inhibit osteodestructive processes in the subchondral bone in patients with osteoarthritis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2022;15(1):115-26 (in Russ.)].
59. Минасов ТБ, Лила АМ, Назаренко АГ и др. Морфологические проявления действия высокоочищенного хондроитина сульфата у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита коленных суставов. Современная ревматология. 2022; 16(6):55-63.
- [Minasov TB, Lila AM, Nazarenko AG, et al. Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):55-63. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-55-63
60. Сарвилина ИВ, Минасов ТБ, Лила АМ и др. Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периоперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов. Русский медицинский журнал. 2022;(7):7-16.
- [Sarvilina IV, Minasov TB., Lila AM et al. On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2022; (7):7-16. (In Russ.)].
61. Торшин ИЮ, Минасов ТБ, Загородный НВ и др. Периоперационная подготовка к эндопротезированию: потенциал хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022;15(1):162-9.
- [Torshin IYu, Minasov TB, Zagorodnyi NV, et al. Perioperative pharmacotherapy for endoprosthetics: potential of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2022;15(1):162-9. (In Russ.)].
62. Повзун АС, Костенко ВА, Повзун КА и др. Современная фармакотерапия посттравматического остеоартрита. Врач. 2022; (12):51-8.
- [Povzun AS, Kostenko VA, Povzun KA, et al. Modern pharmacotherapy for post-traumatic osteoarthritis. *Vrach*. 2021;(12):51-8. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.11.2022/10.01.2023/13.01.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. All the authors have approved the final version of the manuscript.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Черникова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-5256-7346>

Макаров М.А. <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>