

©Е.А. Трофимов, В.И. Мазуров, Е.С. Мельников, 2019

## КОМБИНИРОВАННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ГОНАРТРОЗА

**Е.А. ТРОФИМОВ, В.И. МАЗУРОВ, Е.С. МЕЛЬНИКОВ**

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



В рамках проведения собственного оригинального исследования выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с методикой цветового T2-картирования хряща для верификации в динамике структурных изменений хряща коленного сустава на ранних стадиях посттравматического гонартроза. Установлено, что особое значение на этом этапе заболевания имеет не только формирование остеофитов, но и уменьшение числа связей коллагено-протеогликанового комплекса и молекул воды. Оно отражается таким важным параметром, как изменение времени релаксации T2-сигнала, что и выявляют с помощью методики T2-картирования.

**Ключевые слова:** остеоартрит, цветовое T2-картирование хряща, хондроитина сульфат, гиалуронат натрия, хондропротективное действие.

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

**Для цитирования:** Е.А. Трофимов, В.И. Мазуров, Е.С. Мельников. Комбинированная медикаментозная терапия посттравматического гонартроза.

Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2019;6\[32\]:44-49](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2019;6[32]:44-49)

44

## COMBINED DRUG THERAPY OF POST-TRAUMATIC OSTEOARTHRITIS

**TROFIMOV E.A., MAZUROV V.I., MELNIKOV E.S.**

I.I. Mechnikov North-Western State medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

As part of the original research we performed magnetic resonance imaging (MRI) with the technique of color T2-mapping of cartilage for the verification in the dynamics of structural changes of the cartilage of the knee joint in the early stages of post-traumatic knee joint osteoarthritis. It was found that a significant importance at this stage of the disease is not only the formation of osteophytes but also a decrease in the number of bonds of the collagen-proteoglycan complex and water molecules, reflected by such an important parameter as a change in the relaxation time of the T2-signal, which is detected by the T2-mapping technique.

During the 6-month study, we evaluated the influence of combined schemes of osteoarthritis therapy with the disease-modifying drugs on the clinical manifestations, as well as on the MRI-parameters of the early stages of the disease. Combined therapy with the usage of chondroprotective action drugs leads to a significant clinical improvement according to the questionnaires and slows the progression of chondrogenesis according to the MRI data with the usage of color T2-mapping of cartilage.

**Key words:** osteoarthritis, color T2-mapping of cartilage, chondroitin sulfate, sodium hyaluronate, chondroprotective action.

**The authors declare no potential conflicts of interests.**

**For citation:** Trofimov E.A., Mazurov V.I., Melnikov E.S. Combined drug therapy of post-traumatic osteoarthritis.

Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.20196\[32\]:44-49](https://dx.doi.org/10.18565/Therapy.20196[32]:44-49)

В ходе 6-месячного исследования оценено влияние комбинированных схем терапии ОА болезнью-модифицирующими препаратами на клинические проявления, а также на лучевые показатели ранних стадий заболевания. Комбинированная терапия с применением препаратов хондропротективного действия приводит к значимому клиническому улучшению по данным опросников, а также замедляет прогрессирование хондродегенерации по данным МРТ с цветовым T2-картированием хрящевой ткани.

По актуальным данным, распространенность остеоартрита (ОА) составляет около 12% в популяции [1]. На долю ОА приходится 60–70% всех болезней костно-мышечной системы; в связи с хроническим прогрессирующим течением, нарушением функциональной способности опорно-двигательного аппарата и ухудшением качества жизни больных ОА представляет серьезную медико-социальную проблему [2].

Посттравматический гонартроз (ПТГА) – одно из самых частых и тяжелых заболеваний опорно-двигательного аппарата. Он развивается у лиц, перенесших травму в 35,5–69,75% случаев. Период формирования гонартроза в среднем составляет 3–5 лет. В основе развития ПТГА лежит повреждение суставного гиалинового хряща. Одним из факторов, способствующих его развитию, является чрезмерная механическая нагрузка. В результате воздействия травмирующего фактора происходит истончение, разволокнение суставного хряща, развивается посттравматическая хондропатия.

Повреждение суставного хряща может происходить сразу после травмы, в ближайшее время или развиваться через несколько лет после нее. Даже при проведении жесткой фиксации внутрисуставных переломов, реконструкции поврежденных связок с успешным восстановлением биомеханики сустава риск развития ПТГА колеблется от 20 до 50% [2].

Сверхвысокопольные МР-томографы (3 Тесла) представляют собой современные диагностические системы экспертного класса на основе сверхпроводящего магнита и позволяют выполнять трехмерную изотропную импульсную последовательность с высоким пространственным разрешением и чувствительностью к мельчайшим патологическим нарушениям, меньшей по времени длительностью обследования и высоким отношением «сигнал–шум», что существенно улучшает точность оценки состояния хряща [3]. Методика цветового T2-картирования хряща включает проведение МР-исследования с последующей реконструкцией и построением цветных T2-карт. Количественная оценка времени T2-релаксации является неинвазивным маркером дегенерации суставного хряща, так как этот параметр зависит от степени гидратации ткани и ее биохимического состава. Вода

суставного хряща находится в связанном состоянии с окружающими макромолекулами, что обуславливает его низкую интенсивность на T2-взвешенных изображениях. Повреждение протеогликанового комплекса у пациентов с хондромалацией приводит к уменьшению микровязкости и соответственно увеличению содержания свободной жидкости, что отражается увеличением времени T2-релаксации [3].

Уменьшение выраженности симптомов ОА – далеко не единственная цель медикаментозной терапии. Ведется поиск лекарственных препаратов, обладающих доказанными структурно-модифицирующими эффектами, влияющими на основные проявления заболевания и замедляющими его прогрессирование. На сегодняшний день особенно актуально решение этой задачи на самых ранних этапах развития ПТГА [4, 6].

К лекарственным средствам, способным не только уменьшить болевой синдром, но и, возможно, замедлить прогрессирование остеоартрита, относится Алфлутоп. Этот препарат способен одновременно увеличивать синтез гиалуроновой кислоты и уменьшать ее деградацию путем снижения активности гиалуронидазы. Алфлутоп – биотехнологический препарат: его основой служит стерильный экстракт морских организмов, состоящий из аминокислот, пептидов, гликозаминогликанов и микроэлементов – ионов Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn. Помимо указанных свойств, препарат стимулирует регенераторные процессы в суставном хряще, восстанавливает гомеостаз хондроцитов в поврежденном хряще, ингибирует образование супероксидных радикалов. Алфлутоп способен уменьшать проявления вторичного синовита при ОА коленного сустава, который формируется в результате адсорбции провоспалительных цитокинов на крупных молекулах гиалуроновой кислоты [4].

Цель исследования – оценка эффективности влияния различных групп лекарственных препаратов на клиническое течение посттравматического гонартроза (ПТГА) и биохимическое состояние хрящевой ткани с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) с цветовым T2-картированием.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе ревматологического отделения Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Городской поликлиники № 114 (г. Санкт-Петербург), российско-финской клиники «Скандинавия». В исследование был включен 61 пациент с достоверным диагнозом ПТГА коленного сустава, давший письменное согласие на участие. В структуре больных подавляющее число занимали женщины – 45 (70,6%), мужчин

было 16 (29,4%). Средний возраст больных составил  $46,2 \pm 4,1$  лет, продолжительность заболевания  $3,3 \pm 1,4$  лет.

Рентгенологическая стадия 0 на момент рандомизации была зарегистрирована у 25 человек (43%), стадия I – у 36 (57%). Диагноз ОА устанавливался согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) [4, 5]. Рентгенологическую стадию оценивали в соответствии с классификацией Келлгрена–Лоуренса [4, 5]. В случае отсутствия рентгенологических признаков диагноз ОА устанавливался на основании совокупности клинических симптомов (боль механического характера, скованность в коленных суставах менее 30 мин, нарушение функции сустава).

При отборе пациентов критериями исключения служили проводимая ранее терапия ОА препаратами SYSADOA (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), глюкокортикоидами, двусторонний ОА коленных суставов или односторонний ОА III, IV рентгенологической стадии, тяжелые коморбидные состояния, любые внутрисуставные инъекции, применение антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков.

Пациенты были рандомизированы слепым методом (метод конвертов) на 3 группы, которые были сопоставимы по полу, возрасту и основным клиническим проявлениям, но различались по назначенной фармакотерапии (табл. 1). Всем больным 2 и 3 групп при выраженном болевом синдроме дополнительно назначался парацетамол по требованию. Терапия больных проводилась согласно национальным стандартам лечения ОА, принятым в России.

Дизайн исследования включал 3 визита (исходно, через 3 и 6 мес), в ходе которых оценивали выраженность болевого синдрома, функциональной активности суставов, используя визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) боли в покое и при ходьбе в миллиметрах, а также индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index). Для определения влияния проводимого лечения на хрящевую ткань, а именно ее биохимического

состояния и степени гидратации, все пациенты прошли МР-исследование коленных суставов до и после терапии через 6 мес, которое включало проведение методики цветового Т2-картирования и измерения времени Т2-релаксации области медиальных мышечков бедренной и большеберцовой кости, отражающее количество свободных молекул воды в структуре хряща.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с Т2-картированием может выполняться в рутинной клинической практике, не требует введения контрастного препарата и увеличивает продолжительность исследования не более чем на 6–8 мин. Основное преимущество такой методики – возможность неинвазивного динамического наблюдения за состоянием хрящевой ткани на фоне консервативного лечения. На первом этапе проводится МР-исследование коленных суставов с последующим выбором зоны проведения картирования. В данном случае такой зоной интереса послужил бедренно-подколенный сегмент хрящевой ткани, хорошо отражающийся на сагиттальных срезах (SAG) (рис. 1).

В дальнейшем проводится реконструкция полученных изображений и построение цветных Т2-карт (T2MAP) с вычислением времени Т2-релаксации.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Статистическая значимость определялась как  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

К третьему месяцу во всех группах обследованных наблюдалось значимое снижение индекса WOMAC. У пациентов, получавших эторикоксиб, к концу исследования сохранилась тенденция уменьшения показателя WOMAC, однако она не достигла статистической значимости по сравнению с 12-й неделей наблюдения. В группах с применением алфлутопа и гиалуроната натрия

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование (M±SD)

Параметры	Группа 1 (n=20): перорально эторикоксиб по 60 мг/сут	Группа 2 (n=20): внутримышечно Алфутоп по 1 мл/сут (курс 20 инъекций)	Группа 3 (n=21): внутрисуставно гиалуронат натрия 1,5% по 2 мл трижды с интервалом в 7 дней
Пол (м/ж), n	16/4	15/5	14/7
Возраст, годы	$44,8 \pm 4,5$	$46,2 \pm 4,1$	$46,7 \pm 4,4$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$29,1 \pm 2,1$	$29,6 \pm 1,5$	$30,4 \pm 1,7$
Индекс WOMAC	$1005,89 \pm 69,69$	$1017,39 \pm 53,1$	$1024,44 \pm 64,06$
<b>ВАШ боли, мм:</b>			
в покое	$34,3 \pm 5,3$	$39,4 \pm 5,1$	$33,9 \pm 5,8$
при движении	$53,8 \pm 6,1$	$50,1 \pm 7,2$	$54 \pm 4,4$

Рис. 1. Сагиттальные срезы (SAG) на цветных T2-картах (T2MAP)



Комментарий: А – стандартная сагиттальная проекция коленного сустава и выбор исследуемого фрагмента тибιο-феморального сегмента хряща; Б – МРТ T2-картирование.

уменьшение индекса WOMAC продолжилось и оказалось значимым к 6-му месяцу наблюдения. При этом в группе Алфлутопа этот показатель достиг более низких показателей по сравнению с группами пациентов, получавших эторикоксиб и гиалуронат натрия ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Интенсивность болевого синдрома, оцениваемого по ВАШ в покое и при ходьбе, уменьшилась более значимо к 12 нед в группе эторикоксиба. В группе Алфлутопа к этому времени не удалось достигнуть значимого ВАШ. В группе гиалуроната натрия интенсивность боли снизилась, но не достигла уровня группы эторикоксиба (табл. 3).

К 6-му месяцу наблюдения в группе Алфлутопа показатели ВАШ боли в покое и при ходьбе оказались значительно ниже по сравнению с начальными периодами исследования, а также с другими груп-

пами обследованных ( $p < 0,05$ ). Динамика снижения уровня боли в покое и при движении наблюдалась также и в других группах обследованных, но более значимый уровень этих показателей был у пациентов, получавших гиалуронат натрия (табл. 4).

В ходе нашего исследования особо показательными были результаты T2-картирования хрящевой ткани в группах Алфлутопа и эторикоксиба, поскольку между этими препаратами изменения оказались самыми значимыми (рис. 2).

В группе эторикоксиба показатель времени T2-релаксации до лечения составлял  $33,3 \pm 10,4$  мс, в группе Алфлутопа –  $31,3 \pm 10,2$  мс, в группе гиалуроната натрия –  $32,9 \pm 11,8$  мс соответственно. Достоверных различий между группами до начала лечения не отмечалось ( $p > 0,05$ ). К 6-му месяцу наблюдения увеличение времени T2-релаксации

Таблица 2. Динамика индекса WOMAC на фоне терапии посттравматического остеоартрита (M±SD)

Индекс WOMAC	Эторикоксиб (n=20)	Алфлутоп (n=20)	Гиалуронат натрия (n=21)
Исходно	1005,89±69,69	1017,39±53,1	1024,44±64,06
6 мес	862,07±76,91*	860,42±60,31*	871,20±43,76*
12 мес	816,74±73,81*	619,24±40,13*	732,56±64,21*

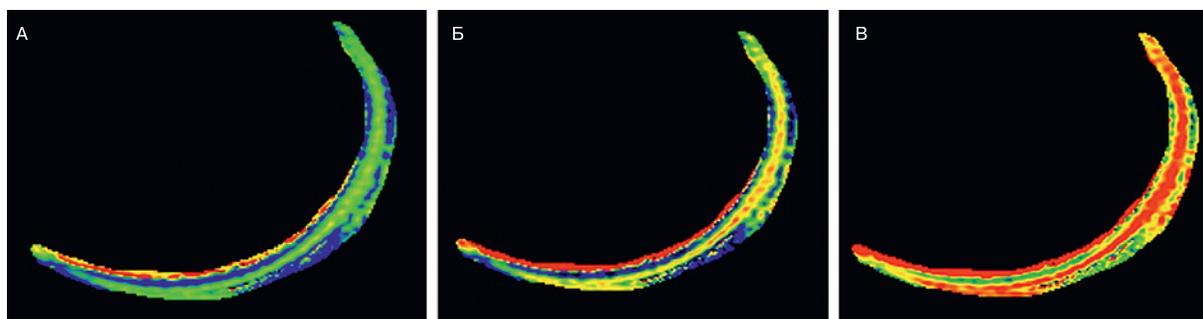
\* $p < 0,05$  – достоверность различий с исходными значениями.

Таблица 3. Динамика показателей визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли в покое на фоне терапии посттравматического остеоартрита (M±SD)

ВАШ боли в покое, мм	Эторикоксиб (n=20)	Алфлутоп (n=20)	Гиалуронат натрия (n=21)
Исходно	34,3±5,3	39,4±5,1	33,9±5,8
6 мес	25,7±3,9*	27,1±3,3	27,6±4,3*
12 мес	24,6±4,1*	16,2±5,1*	21,1±3,9*

\* $p < 0,05$  – достоверность различий с исходными значениями.

Рис. 2. Результаты T2-картирования хрящевой ткани (SAG) в группах исследования



Комментарий: А – на фоне терапии Алфлутопом; Б – на фоне терапии гиалуронатом натрия; В – усиление хондродегенерации на фоне терапии эторикоксибом.

до  $34,7 \pm 11,4$  мс у пациентов, получавших лечение Алфлутопом, оказалось недостоверным ( $p > 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ), но имели статистически значимые различия в сравнении с данными в группах эторикоксиба ( $47,1 \pm 10,1$  мс) и гиалуроната натрия ( $41,2 \pm 10,6$  мс). При этом между группами эторикоксиба и гиалуроната натрия через 6 мес отмечалось достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокая скорость T2-релаксации у пациентов, получавших монотерапию эторикоксибом.

В ходе проведенного исследования в группе эторикоксиба нежелательные реакции отмечались у 3 (15%) человек: это были непродолжительные гастралгии, которые купировались на фоне временной отмены препарата, индивидуальной коррекции диеты и короткого курса приема ингибиторов протонной помпы (ИПП). При лечении ПТГА Алфлутопом нежелательные явления не наблюдались, а в группе пациентов, получавших гиалуронат натрия, у 2 (10%) человек развился умеренный синовит коленного сустава. После приема парацетамола в течение 5 сут симптоматика была полностью купирована и в дальнейшем не рецидивировала. Следует отметить, что переносимость препаратов была хорошей во всех группах обследованных и не требовала отмены лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что современные стратегии лечения ПТГА на начальных этапах включают комплекс различных нефармакологических мер (снижение массы тела, лечебная физкультура, ортопедические

изделия и пр.). При их неэффективности требуется лекарственная терапия, основная цель которой – не только уменьшение болевого синдрома, но и восстановление тканей сустава (хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки и др.).

Особая роль в стратегии лечения ОА отводится как можно более ранней его диагностике, что позволяет своевременно начать лечение заболевания [2].

Проведенное нами исследование показало значимую терапевтическую эффективность Алфлутопа. Ее показателями были не только уменьшение болевого синдрома, увеличение функциональной активности коленных суставов, но и структурно-модифицирующее действие в отношении хрящевой ткани, что нашло отражение в национальных рекомендациях по лечению ПТГА. Полученные результаты совпадают с большинством отечественных исследований, так как эти препараты положительно влияют на хрящевую матрикс [6]. Обезболивающий и противовоспалительный эффект применения Алфлутопа был максимально значим к концу 6 мес исследования, что подтверждает принадлежность этого препарата к средствам симптоматической терапии замедленного действия.

Прием эторикоксиба приводил к быстрому снижению ВАШ боли и увеличению объема движений в суставах. К важным достоинствам этого препарата относятся быстрый противовоспалительный и анальгезирующий эффекты, хорошая переносимость. В то же время монотерапия эторикоксибом не приводила к достоверному замедлению хондродегенерации.

Таблица 4. Динамика показателей визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли при движении на фоне терапии посттравматического остеоартрита (M±SD)

ВАШ боли при движении, мм	Эторикоксиб (n=20)	Алфлутоп (n=20)	Гиалуронат натрия (n=21)
Исходно	53,8±6,1	50,1±7,2	54,0±4,4
6 мес	42,7±3,8*	42,1±3,6	46,5±4,1*
12 мес	40,3±3,9*	30,2±4,8*	36,4±3,6*

\* $p < 0,05$  – достоверность различий с исходными значениями.

Мнение экспертов о препаратах гиалуроновой кислоты до настоящего момента остается противоречивым, поскольку данные различных метаанализов свидетельствуют о небольшом эффекте от такой терапии; впрочем, этот эффект сохраняется длительное время [7]. В нашем исследовании было отмечено, что внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты сопровождалось уменьшением болевого синдрома и улучшением функционального состояния коленных суставов, однако ее структурно-модифицирующий эффект был ниже, чем в группе пациентов, получавших Алфлутоп.

Разработанные подходы к оценке состояния хряща коленных суставов с применением МРТ с цвето-

вым T2-картированием позволяют верифицировать самые ранние стадии ПТГА и проводить количественную диагностику состояния хрящевого матрикса на биохимическом уровне. Также они дают возможность оценивать степень гидрофильности ткани и анизотропию распределения коллагена [3]. В проведенном нами исследовании данная методика оказалась высоко информативной в рамках изучения хондропротективного действия лекарственных препаратов, а также контроля над проводимым лечением, особенно на начальных стадиях течения ПТГА. Можно предположить, что в дальнейшем МРТ с цветовым T2-картированием хряща может быть включена в алгоритм диагностики этой патологии.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. Вестн. СЗГМУ им. И. И. Мечникова. 2016; 2(8): 116–124.
2. Мазуров В.И., Лесняк О.М. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. М.: Е-нот. 2017. 528 с.
3. Трофимова А.С., Кахели М.А., Трофимов Е.А. Лучевая диагностика остеоартроза. Лучевая диагностика и терапия. 2016; 7(3): 25–32.
4. Лиля А.М., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Остеоартрит. СПб.: изд-во СЗГМУ. 2017. 48 с.
5. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J. P., Branco J., Luisa Brandi M., Guillemin F. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin. Arthritis Rheum. 2014; 44(3): 253–63.
6. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш., Бугрова О.В., Дыдыкина Е.С., Дубиков А.И., Меньшикова Л.В., Пешехонова Л.К., Ребров А.П., Торгашин А.Н., Трофимов Е.А., Якупова С.П., Зонина Е.В., Брюйер О., Купер С., Реджинстер Ж., Князева Л.А. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016; [54]6: 641–653.
7. Мазуров В.И., Трофимова А.С. Использование методики цветового картирования хрящевой ткани для оценки эффективности терапии остеоартрита. Вестник Новгородского Государственного Университета. 2016; 7(3): 44–48.

Поступила/Received: 03.09.2019

Принята в печать/Accepted: 28.09.2019



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Евгений Александрович Трофимов**, к.м.н., доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Тел.: 8 (921) 978-86-26. E-mail: Evgeniy.trofimov@szgmu.ru

**Вадим Иванович Мазуров**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Тел.: 8 (921) 951-71-88. E-mail: maz.nwgmud@yandex.ru

**Евгений Сергеевич Мельников**, врач-ревматолог ревматологического отделения клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Тел.: 8 (911) 267-58-36. E-mail: melnikovevgeni1993@yandex.ru

## ABOUT THE AUTHORS:

**Evgeniy A. Trofimov**, PhD, associate professor of the Department of therapy, rheumatology, temporary incapacity and medical care quality expertise named after E.E. Eichwald of I.I. Mechnikov North-Western State medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191015, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. Tel.: +7 (921) 978-86-26. E-mail: Evgeniy.trofimov@szgmu.ru

**Vadim I. Mazurov**, MD, professor, head of the Department of therapy, rheumatology, temporary incapacity and medical care quality expertise named after E.E. Eichwald of I.I. Mechnikov North-Western State medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, honored scientist of the Russian Federation, academician of RAS. Address: 191015, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. Tel.: +7 (921) 951-71-88. E-mail: maz.nwgmud@yandex.ru

**Evgeniy S. Melnikov**, rheumatologist of the Department of rheumatology of Clinic named after E.E. Eichwald of I.I. Mechnikov North-Western State medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 191015, Saint Petersburg, 41 Kirochnaya Str. Tel.: +7 (921) 951-71-88. E-mail: melnikovevgeni1993@yandex.ru