



## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ P1NP, CTX-1 И СООТНОШЕНИЯ P1NP/CTX-1 У ПАЦИЕНТОК С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского»  
Министерства высшего образования и науки России, 400138, Волгоград, Россия

*Нарушение минерализации костной ткани при ревматоидном артите (РА) является одним из наиболее частых внебуственных проявлений заболевания. Маркеры костного обмена – удобный инструмент оценки эффективности антиостеопоротической терапии, при этом, подверженные влиянию как системного воспаления, так и приема глюкокортикоидов (ГК).*

**Цель исследования** – изучить взаимосвязь маркеров костного обмена с показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ), клиническими и лабораторными характеристиками РА.

**Материал и методы.** Обследовано 88 пациенток с медианным возрастом 56,4 года и верифицированным РА. Методом ИФА определён сывороточный уровень С-концевого телопептида коллагена I типа (CTX-1), N-терминального пропептида проколлагена I типа (P1NP). Методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar DPX (США) определена МПКТ.

**Результаты и обсуждение.** У пациенток с остеопорозом, средний уровень P1NP (53,0 [45,9-63,8] против 44,1 [36,1-59,4], Z = -2,86; p = 0,004) и соотношения P1NP/CTX-1 (103,5 [68,6-159,9] против 66,5 [49,2-94,3], Z = -3,09; p = 0,002) выше, чем в группе без остеопороза. Сывороточный уровень P1NP отрицательно коррелировал с МПКТ в поясничных позвонках (ρ = -0,31, p = 0,003), шейке (ρ = -0,29, p = 0,006) и проксимальном отделе левой бедренной кости (ρ = -0,23; p = 0,030). У 47,5 % пациенток с остеопорозом, соотношение P1NP/CTX-1 более 100 ( $\chi^2 = 7,75$ ; p = 0,005). При соотношении P1NP/CTX-1 > 100 вероятность наличия остеопороза в 3,8 раза выше (OR = 3,8 (95 % ДИ = 1,45-9,96); p = 0,007). Доза ГК, принимаемая пациентами положительно коррелирует с P1NP (ρ = 0,38; p < 0,001). Продолжительность терапии ГК отрицательно коррелирует с CTX-1 (ρ = -0,4; p < 0,001) и положительно – с P1NP (ρ = 0,31; p = 0,005) и P1NP/CTX-1 (ρ = 0,47; p < 0,001). Продолжительность терапии ГК положительно коррелирует с возрастом пациенток (ρ = 0,27; p = 0,014) и длительностью РА (ρ = 0,405; p < 0,001).

**Заключение.** У пациенток с РА, уровень P1NP и соотношение P1NP/CTX-1 выше при наличие вторичного остеопороза. Среди пациенток, принимающих ГК, при соотношении P1NP/CTX-1 равном или более 100, встречааемость вторичного остеопороза в 3,8 раза выше. Терапия ГК оказывает выраженное влияние на уровень P1NP и CTX-1, приводя к повышению уровня маркеров костного ремоделирования при большей однократной дозе и длительности их приема.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; остеопороз; CTX-1; P1NP; маркеры костного обмена; глюкокортикоиды

**Для цитирования:** Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В., Заводовский Б.В. Клинико-диагностическое значение определения P1NP, CTX-1 и соотношения P1NP/CTX-1 у пациенток с ревматоидным артритом. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (12):850-856

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-850-856>

EDN: KZYKFT

**Для корреспонденции:** Папичев Евгений Васильевич, канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов; e-mail: E\_papichev@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 20.08.2025

Принята в печать 11.11.2025

Опубликовано 01.12.2025

Papichev E.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Y.R., Polyakova Y.V., Zavodovskiy B.V.

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF P1NP, CTX-1, AND P1NP/CTX-1 RATIO IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Research institute of clinical and experimental rheumatology n.a. A. B. Zborovsky, 400138, Volgograd, Russia

*Bone mineralization disorder in rheumatoid arthritis (RA) is one of the most frequent extra-articular manifestations of the disease. Markers of bone metabolism are a convenient tool for assessing the effectiveness of anti-osteoporetic therapy, while being affected by both systemic inflammation and glucocorticoid (GC) administration.*

**Aim.** To study the relationship of bone metabolism markers with bone mineral density (BMD), clinical and laboratory characteristics of RA.

**Material and methods.** 88 patients with a median age of 56,4 years with verified RA were examined. The serum level of C-terminal telopeptide of collagen type I (CTX-1), N-terminal propeptide of procollagen type I (P1NP) was determined by ELISA method. MPCT was determined by dual-energy X-ray absorptiometry on a Lunar DPX apparatus (USA).

**Results and discussion.** In patients with osteoporosis, the mean P1NP level (53.0 [45.9-63.8] vs. 44.1 [36.1-59.4], Z = -2.86; p = 0.004) and P1NP/CTX-1 ratio (103.5 [68.6-159.9] vs. 66.5 [49.2-94.3], Z = -3.09; p = 0.002) were higher than in the group without osteoporosis. Serum P1NP level was negatively correlated with BMD in the lumbar spine (ρ = -0.31, p = 0.003), neck (ρ = -0.29, p = 0.006) and proximal left femur (ρ = -0.23; p = 0.030). In 47.5% of patients with osteoporosis, the P1NP/CTX-1 ratio was greater than 100 ( $\chi^2 = 7.75$ ; p = 0.005). Patients with P1NP/CTX-1 ratio > 100 were 3.8 times more likely to have osteoporosis (OR = 3.8 (95 % CI = 1.45-9.96); p = 0.007). The dose of GC taken by patients correlated positively with P1NP serum levels (ρ = 0.38; p < 0.001). Duration of GC therapy correlated negatively with CTX-1 (ρ = -0.4; p < 0.001) and positively with P1NP (ρ = 0.31; p = 0.005) and P1NP/CTX-1 (ρ = 0.47; p < 0.001). The duration of GC therapy correlated positively with age of patients (ρ = 0.27; p = 0.014) and duration of RA (ρ = 0.405; p < 0.001).

= 0.405;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** P1NP levels and P1NP/CTX-1 ratio are higher in patients with secondary osteoporosis on RA background than in patients without osteoporosis. The frequency of secondary osteoporosis is 3.8 times higher among patients with RA with P1NP/CTX-1 ratio more than 100. GC therapy has a pronounced effect on the level of P1NP and CTX-1, leading to an increase in the level of bone remodeling markers at a higher single-stage dose and duration of their administration.

**Key words:** rheumatoid arthritis; osteoporosis; CTX-1; P1NP; bone remodeling markers; glucocorticoids

**For citation:** Papichev E.V., Sivordova L.E., Akhverdyan Y.R., Polyakova Y.V., Zavodovskiy B.V. Clinical and diagnostic value of P1NP, CTX-1, and P1NP/CTX-1 ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (12): 850-856 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-12-850-856>

EDN: KZYKFT

**For correspondence:** Evgeniy V. Papichev, MD, Cand. Sci. (Med.), researcher of the laboratory of methods of treatment and prevention of joint diseases; e-mail: E\_papichev@mail.ru

**Information about authors:**

Papichev E.V., <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>;

Sivordova L.E., <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>;

Akhverdyan Y.R., <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>;

Polyakova Y.V., <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>;

Zavodovsky B.V., <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no sponsor support.

Received 20.08.2025

Accepted 11.11.2025

Published 01.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – тяжелое хроническое иммуновоспалительное (автоиммунное) ревматологическое заболевание [1], характеризующееся стойким синовитом, прогрессирующим разрушением симметричных суставов, развитием околосуставного остеопороза и генерализованным снижением минеральной плотности костной ткани [2]. У пациентов с РА распространенность остеопороза выше, чем в общей популяции, достигая по разным оценкам 27–50 % (почти вдвое выше, чем у пациентов аналогичного возраста без РА) [2]. Это сопровождается повышением частоты остеопоротических переломов, что часто становится причиной инвалидизации пациентов [3]. Хроническое воспаление в суставах сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и др.), которые через лиганд рецептора активатора ядерного фактора  $\kappa$ -В (RANKL) и блокаторов Wnt стимулируют дифференциацию и активацию остеокластов, приводя к резорбции костной ткани [4]. Аутоантитела (например, антитела к циклическим цитруленированным пептидам (АЦЦП)) способны прямо индуцировать остеокластогенез, усиливая системную потерю костной массы [5]. РА рассматривается как независимый фактор риска прогрессирующей потери костной массы и низкоэнергетических переломов.

Особую роль в развитии вторичного остеопороза у пациентов с РА играет глюкокортикоидная (ГК) терапия. Длительный прием системных ГК удваивает риск развития остеопороза у пациентов с РА [6]. Механизма нарушения костного обмена ГК включает: угнетение дифференцировки остеобластов и стимуляция апоптоза клеток костеобразования, при этом, одновременно усиливается активность остеокластов (в том числе опосредованно через гиперпаратиреоз [7]. В крупном мета-анализе установлено, что у пациентов с РА, полу-

чивших ГК, минеральная плотность костей позвоночника и шейки бедра значительно ниже, чем у пациентов без ГК, а распространенность остеопороза достигает 30–33 % [8]. Эти данные подтверждают, что сочетание активного воспаления при РА и длительной терапии ГК приводит к выраженной потере костной массы и высокому риску переломов [9].

Для оценки метаболизма костной ткани используются биохимические маркеры костного обмена. Международные организации предлагают N-терминальный пропептид проколлагена I типа (P1NP) и C-терминальный телопептид коллагена I типа (CTX-1) в качестве «рекференсных» маркеров образования и резорбции кости [10]. P1NP отражает активность остеобластов и синтез коллагена I, CTX-1 – активность остеокластов и деградацию костной ткани. Установлена связь между концентрациями этих маркеров и риском переломов: повышение P1NP и CTX-1 ассоциируется с увеличенным риском остеопоротических переломов [11]. Динамика P1NP и CTX-1 используется для оценки эффективности терапии: снижение резорбции и повышение P1NP в ответ на лечение объясняют значительную часть снижения риска переломов [12]. В международных рекомендациях отмечается, что регулярный мониторинг P1NP и CTX-1 позволяет прогнозировать ответ на антиosteопоротическое лечение и выявлять пациентов с плохой приверженностью терапии [13].

В контексте РА уровни маркеров костного обмена изменяются в зависимости от активности болезни и лечения. При высокой активности РА наблюдается повышение как P1NP [14], так и CTX-1 [15], что отражает усиленное ремоделирование кости под влиянием воспаления. В ряде клинических исследований у пациентов с РА обнаружена обратная корреляция между уровнями маркеров костного обмена и показателями минеральной плотности костей: более высокий резорбционный профиль (увеличенный CTX-1) связан

с более низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) [16]. Лечение, подавляющее воспаление (например, анти-ФНО- $\alpha$ ), приводит к смещению баланса в сторону образования кости и существенному росту маркеров костного ремоделирования при одновременном замедлении разрушению костной ткани и снижению уровня маркеров костной резорбции [17]. Изучалось соотношение P1NP/CTX-1 для оценки его диагностической и прогностической значимости; пациентов разделили на 6 подтипов по соотношению уровней CTX-1 менее или более 0,25 нг/мл, P1NP менее или более 32 нг/мл, P1NP/CTX-1 менее или более 100; предложили классификационную модель состояния костного обмена, показывающую, что у пациентов ортогериатрического профиля определенные подтипы тесно связаны с наличием внепозвонковых переломов (CTX-1 < 0,25 нг/мл, P1NP < 32 нг/мл и соотношение P1NP/CTX-1 < 100), большей госпитальной летальностью (при CTX-1 > 0,25 нг/мл, вне зависимости от других показателей) и большей частотой переломов (при CTX-1 > 0,25 нг/мл и соотношении P1NP/CTX-1 < 100) [18]. Представляет большой научный интерес изучение взаимосвязи маркеров костного обмена с показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ), клиническими и лабораторными характеристиками РА, что может потенциально улучшить раннюю диагностику остеопороза на фоне данного заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное ретроспективное исследование, в которое набрано 88 пациенток с медианным возрастом 56,4 года и РА, верифицированном на основании классификационных критериев ACR/EULAR 2010. Пациенты, включенные в исследование, проходили амбулаторное лечение в консультативно-диагностическом отделении ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» и стационарное – в ревматологическом отделении ГУЗ ГКБСМП № 25 гор. Волгограда в период с 2022 по 2024 гг. Все пациентки получали медикаментозную терапию по поводу РА, согласно действующими клиническими рекомендациями [19]. 82 пациентки (93,2 %) получали болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП): 49 – метотрексат, 7 – лефлуномид, 6 – сульфасалазин, 18 – гидроксихлорохин, 2 – генно-инженерную биологическую терапию (2 – инфликсимаб). 72 пациентки получали ГК в анамнезе, 59 из них продолжали прием на момент исследования. 64 пациентки периодически принимали нестероидные противовоспалительные препараты. Ни одна из пациенток на момент исследования не принимала антирезорбтивной или анаболической терапии для лечения остеопороза.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Международной медицинской ассоциации, принятой в 1996 г., и рекомендациями по этике биомедицинских исследований. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского (заключение № 2 комитета по биомедицинской этике о результатах этической экспертизы исследования на тему: «Изучение механизмов развития воспалительных ревматических заболеваний и ассоциированных с ними коморбидных состояний путем исследования цитокинов периферической кро-

ви» от 29.04.2021 г.) и проведено в рамках выполнения плановой научной темы института клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского. Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз РА, возраст от 18 до 75 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: злокачественные новообразования, беременность, хронические вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, хронические заболевания в стадии декомпенсации, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, терминальная стадия почечной недостаточности .

Всем пациенткам проведено стандартное клинико-лабораторное обследование и рентгенография пораженных суставов. Методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на аппарате Lunar DPX pro определена МПКТ в телах поясничных позвонков и одной бедренной кости и КСТ. Методом ИФА на фотометре Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, США) в сыворотке крови определены уровни АЦЦП (ORGENTEC Diagnostika GmbH (ФРГ, Cat. No.: ORG 301)), высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) (BIOMERICA (США, Cat. № 7033)) и P1NP (Cloud-Clone Corp. (США, Cat. № SEA957Hu)), CTX-1 (IDS GmbH (ФРГ, Cat. № AC-02F1)).

Женщинам старше 50 лет в постменопаузальном периоде диагноз остеопороза выставлялся на основании критерии ВОЗ [20]. Женщинам в постменопаузальном периоде, которым проводилось лечение ГК  $\geq$  3 мес, в дозе, эквивалентной 7,5 мг преднизолона и более диагноз остеопороза выставлялся согласно Российским клиническим рекомендациями [21]. Женщинам в пре-менопаузальном периоде диагноз остеопороза выставлялся на основании критерия Z и наличию патологических переломов костей согласно рекомендациям международного общества клинической денситометрии [22]. Диагностика остеопоротических переломов произведена согласно Федеральным клиническим рекомендациям. Наличие патологических переломов других локализаций выявлено путем сбора анамнеза.

Статистическая обработка произведена с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения включала 2 этапа – определение значения критерия Колмогорова-Смирнова и коэффициента вариации. Показатели, подверженные нормальному распределению, представлены в формате среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение и 95 % доверительный интервал (здесь и далее  $M \pm \sigma$  (95 % ДИ)), ненормальному – медиана и интерквартильный размах (здесь и далее  $Me (Q_1; Q_3)$ ). Внутригрупповой анализ количественных показателей для нормально распределенных данных произведён с помощью критерия Стьюдента (t), для ненормально распределенных – с применением U-критерия Манна-Уитни (в связи с тем, что число испытуемых превышало 30, использована Z-аппроксимация). Статистическая обработка качественных признаков произведена с определением значения  $\chi^2$  Пирсона с коррекцией по Йейтсу при необходимости. Корреляционный анализ для нормально распределенных показателей проведён и использованием критерия Пирсона (r), для ненормально распределенных – критерий Спирмена (ρ). Анализ множественной логистической регрессии проведён

методом форсированного ввода. Результаты приведены в виде отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, пациентки работоспособного возраста, со средним индексом массы тела в пределах избытка массы тела ( $27,9 \pm 5,76$  ( $26,9-29,0$ ) кг/м<sup>2</sup>), имели высокую среднюю длительность РА. Преобладала серопозитивная и АЦЦП-положительная формы заболевания, умеренная степень активности заболевания, выраженное нарушение функции суставов. Самое частое внесуставное проявление – наличие ревматоидных узелков, самое частое осложнение заболевания – остеопороз.

Мы провели внутригрупповой анализ взаимосвязь маркеров костного обмена и соотношения Р1NP/CTX-1 с классификационными критериями РА. Единственной статистически значимой взаимосвязью стал более высокий уровень Р1NP у пациенток серопозитивных по ревматоидному фактору ( $51,9$  [ $43,3$ ;  $62,2$ ] нг/мл против  $43,8$  [ $34,0$ ;  $54,4$ ] нг/мл,  $Z = 2,04$ ;  $p = 0,041$ ).

Проведено внутригрупповое сравнение средних уровней Р1NP, СТХ-1 и соотношения Р1NP/CTX-1 между пациентами с остеопорозом и без него в исследуемой группе (табл. 2).

Согласно полученным данным, у пациенток с остеопорозом, средний уровень маркера костного ремоделирования и соотношения Р1NP/CTX-1 выше, чем в группе без остеопороза. При этом, сывороточный уровень Р1NP, но не СТХ-1 отрицательно коррелировал с МПКТ в поясничных позвонках ( $\rho = -0,31$ ,  $p = 0,003$ ), шейке ( $\rho = -0,29$ ,  $p = 0,006$ ) и проксимальном отделе левой бедренной кости ( $\rho = -0,23$ ;  $p = 0,030$ ).

Согласно классификационной модели [15], мы разделили пациенток с РА на 2 группы – с уровнем Р1NP/CTX-1 более 100 (группа 1,  $n = 28$ ) и менее 100 (группа 2,  $n = 56$ ). У 4-х пациенток уровень СТХ-1 менее 0,25 нг/мл и они исключены из дальнейшего анализа. Проведен внутригрупповой анализ взаимосвязи соотношения Р1NP/CTX-1 с остеопорозом (рис. 1).

Как следует из рис. 1, практически у половины пациенток с остеопорозом, соотношение Р1NP/CTX-1 более

Таблица 1  
 Клинико-лабораторная характеристика пациенток с РА

Параметры	Значение
Возраст, годы, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	56,4 [47,5; 60,7]
Вес, кг, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	73,0 [61,0; 81,5]
Рост, см, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	161,0 [158,0; 164,0]
Длительность РА, лет, Ме [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	10,0 [4,5; 17,0]
Наличие РФ, н (%)	64 (72,7%)
Наличие АЦЦП, н (%)	59 (67%)
Клиническая стадия, н:	
очень ранняя	0
ранняя	12
развернутая	31
поздняя	45
Активность болезни по DAS28, баллы, $M \pm SD$ (95% ДИ)	3,50 $\pm$ 1,11 (3,27-3,74)
Рентгенологическая стадия по Штейнбрекеру, в модификации, н (%):	
I	8
II	34
III	42
IV	4
Наличие суставных эрозий, н (%)	62 (70,4%)
Функциональный класс, н (%):	
I	1 (1,1%)
II	22 (25%)
III	58 (65,9%)
IV	7 (7,9%)
Наличие внесуставных проявлений, н (%):	
ревматоидные узелки	10 (13,4%)
генерализованная амиотрофия	8 (9,1%)
лимфаденопатия	7 (7,9%)
кожный васкулит	1 (1,37%)
Наличие осложнений РА, н (%):	
остеопороз;	41 (46,6%)
вторичный остеоартрит	14 (15,9%)
анемия хронического воспалительного заболевания	17 (19,3%)
аваскулярный некроз головки одной из бедренных костей	1 (1,37%)

**Примечание:** РА - ревматоидный артрит; РФ - ревматоидный фактор; АЦЦП - антитела к циклическим цитруллинированным пептидам

Таблица 2  
 Внутригрупповое сравнение маркеров костного обмена и остеопороза

Показатель	Остеопороз, $n=41$	Без остеопороза, $n=47$	Статистика
CTX-1, нг/мл	0,51 [0,40-0,71]	0,68 [0,48-0,91]	$Z=1,91$ ; $p=0,056$
P1NP, нг/мл	53,0 [45,9-63,8]	44,1 [36,1-59,4]	$Z=-2,86$ ; $p=0,004$
P1NP/CTX-1	103,5 [68,6-159,9]	66,5 [49,2-94,3]	$Z=-3,09$ ; $p=0,002$

**Примечание:** СТХ-1 - С-концевой телопептид коллагена I типа; Р1NP - N-терминальный пропептид проколлагена I типа.

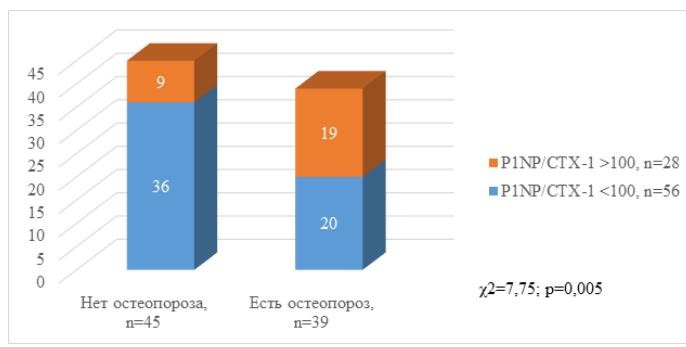


Рис. 1. Внутригрупповой анализ взаимосвязи соотношения Р1NP/CTX-1 и остеопороза.

100. По результатам логистического регрессионного анализа, обнаружено, что при соотношении P1NP/CTX-1 > 100 вероятность наличия остеопороза в 3,8 раза выше (OR = 3,8 (95 %ДИ = 1,45–9,96);  $p = 0,007$ ).

С целью изучения роли терапии ГК на уровень маркеров костного обмена и соотношения P1NP/CTX-1 проведен корреляционный анализ (рис. 2).

Полученные при корреляционном анализе результаты продемонстрировали, что более высокая доза ГК, принимаемая пациентками, положительно коррелирует с уровнем P1NP. При этом, продолжительность терапии ГК отрицательно коррелирует сCTX-1 и положительно – с P1NP и P1NP/CTX-1. Обнаружена положительная корреляция между продолжительностью терапии ГК с возрастом пациенток ( $\rho = 0,27$ ;  $p = 0,014$ ) и длительностью РА ( $\rho = 0,405$ ;  $p < 0,001$ ). Уровень маркеров костного обмена статистически значимо не различался между пациентками с разными БМАРП.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружено, что у пациенток с РА и вторичным остеопорозом, более высокий уровень маркера костного ремоделирования P1NP и соотношения P1NP/CTX-1, но не различается уровень маркера костной резорбции CTX-1, при сравнении с пациентками с РА, но без остеопороза. Известно, что костный обмен носит циклический характер [23] и определение повышенного уровня P1NP должно наблюдаться в группе пациентов, у которых прежде наблюдалась более высокая скорость костной резорбции [24]. Высокий уровень системного воспаления, прием ГК, снижение уровня физической активности, наблюдаемый у пациентов с активным РА, ассоциированы с ускорением костной резорбции [25] и развитием остеопороза, наблюдаемое в исследовании повышение уровня P1NP может быть отражением влияния вышеуперечисленных факторов в анамнезе.

Соотношение P1NP/CTX-1 – перспективный маркер обмена костной ткани, подробно описанный и изученный в работе Fisher A. от 2018 г. В нашем исследовании продемонстрировано, что в группе пациентов с P1NP/CTX-1 более 100, шанс наличия остеопороза в 3,8 раза выше. Следует учесть, что большая часть пациентов принимали ГК, и, вероятно, правильней говорить о столь значимом повышении шанса остеопороза именно для пациентов с РА, принимающих ГК. Значение P1NP/CTX-1 более 100 свидетельствует о преобладании сывороточного уровня маркера костного ремоделирования перед маркером костной резорбции. Вероятно, дисбаланс между образованием и разрушением костной ткани, достигающий критических значений при вторичном остеопорозе, стимулирует ускоренное образование коллагена I типа, однако это не сопровождается ростом МПКТ. В ряде работ продемонстрировано, что ФНО- $\alpha$  способен ингибировать функцию щелочной фосфатазы, фермента, необходимого для минерализации костного матрикса [26] на нескольких уровнях [27]. У пациенток с РА может ожидаться за-

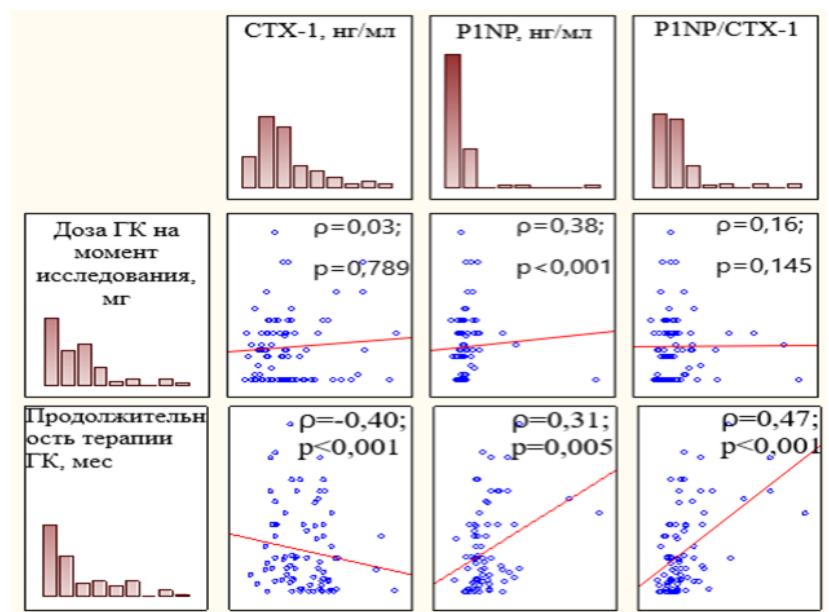


Рис. 2. Корреляция дозы ГК, принимаемой на момент исследования и продолжительности терапии ГК с уровнем маркеров костного обмена. CTX-1 – С-концевой телопептид коллагена I типа; P1NP – N-терминальный пропептид проколлагена I типа, ГК – глюокортикоиды.

медление минерализации новообразованных волокон [28]. Эта гипотеза косвенно подтверждается в нашей работе, поскольку обнаружена обратная корреляция между сывороточным уровнем P1NP и показателями МПКТ в пояснице, шейке и проксимальном отделе левой бедренной кости.

Другим важным результатом работы является демонстрация сложной взаимосвязи между ГК-терапией и маркерами костного обмена. Положительная корреляция между дозой ГК, принимаемой на момент исследования и уровнем P1NP, не соответствует ожиданиям, так как известно, ГК замедляют превращение стромальных мезенхимальных клеток в остеобlastы, что должно снижать уровень данного маркера [29]. При этом, в условиях *in vitro* [30], добавление дексаметазона к культуре остеобластов инициировало минерализацию матрикса. Вероятно, может наблюдаться разнонаправленное влияние ГК на пролиферацию и активность остеобластных клеток, особенно в условиях системного воспалительного процесса, когда эти препараты, с одной стороны, активируют остеобlastы и снижают выработку провоспалительных цитокинов, стимулирующих костную резорбцию, а с другой – активируют остеокласты и через внутриклеточные рецепторы замедляют пролиферацию остеобластов [31]. Отдельное внимание заслуживает отрицательная корреляция между продолжительностью терапии ГК и CTX-1. Поскольку пациенты с более продолжительной терапией ГК старше и дольше болели РА, то данная взаимосвязь может быть следствием замедления костного обмена, по причине уменьшения объема самой костной ткани и противовоспалительной активности лекарственных препаратов. Положительная корреляция между продолжительностью терапии ГК с P1NP и соотношением P1NP/CTX-1 может быть следствием более активного костного ремоделирования и оссификации костных

эрозий на фоне регулярной противоревматической терапии.

Нарушение минерализации костной ткани, и, как следствие, развитие вторичного остеопороза у пациентов с РА является одной из важных причин инвалидизации и смертности в данной группе пациенток [32]. Предлагаемые в настоящее время методы диагностики остеопороза (снижение МПКТ, наличие остеопоротического перелома, высокий риск остеопоротических переломов) имеют свои ограничения, в связи с чем продолжается активный поиск новых, удобных и точных подходов к выявлению данного состояния. Маркеры костного обмена представляются одними из перспективных направлений для развития лабораторного метода диагностики данного состояния.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток РА, уровень P1NP и соотношение P1NP/CTX-1 выше при наличие вторичного остеопороза. Среди пациенток, принимающих ГК, при соотношении P1NP/CTX-1 равном или более 100, встречаемость вторичного остеопороза в 3,8 раза выше. Терапия ГК оказывает выраженное влияние на уровень P1NP и CTX-1, приводя к повышению уровня маркеров костного ремоделирования при большей одномоментной дозе и длительности их приема.



## ЛИТЕРАТУРА (пп. 2-14, 16-18, 20, 22-32 см. REFERENCES)

1. Насонов Е.Л., Лила А.М. Достижения ревматологии в XXI веке: вклад российской ревматологии. *Клиническая медицина*. 2024;102(3):197-204 DOI:10.30629/0023-2149-2023-102-3-197-204.
15. Раскина Т.А. Биохимические маркеры костного метаболизма у больных ревматоидным артритом с сохраненным менструальным циклом и в постменопаузе. *Научно-практическая ревматология*. 2002;40(3):13-7. DOI:10.14412/1995-4484-2002-1209.
19. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» [Электронный ресурс]. 2021. Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775973/> (дата обращения 18.10.2021г)
21. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы Эндокринологии*. 2017; 63(6):392-426. DOI:10.14341/probl2017636392-426.
1. Nasonov E.L., Lila A.M. Achievements of rheumatology in the XXI century: contribution of Russian rheumatology. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(3):197–204. DOI:10.30629/0023-2149-2023-102-3-197-204 (in Russian)
2. Moshayedi S., Tasorian B., Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2022; 12(1):15844. DOI: 10.1038/s41598-022-20016-x.
3. Wysham K.D., Baker J.F., Shoback D.M. Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2021; 33(3):270–6. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000789.
4. Llorente I., García-Castañeda N., Valero C., González-Álvaro I., Castañeda S. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Dangerous Liaisons. *Frontiers in medicine*. 2020; 7:601618. DOI: 10.3389/fmed.2020.601618.
5. Bugatti S., Manzo A., Montecucco C., Caporali R. The Clinical Value of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in medicine*. 2018;5:339. DOI:10.3389/fmed.2018.00339
6. Tanaka Y. Managing Osteoporosis and Joint Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(6):1241. DOI:10.3390/jcm10061241.
7. Wang Y., Zhao R., Gu Z., Dong C., Gou G., Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2020;31(8):1401-09 DOI:10.1007/s00198-020-05360-w.
8. Hamar A., Szekanecz Z., Pusztai A., Czókolayová M., Végh E., Pethő Z., Bodnár N., Gulyás K., Horváth Á., Soós B., Bodoki L., Bhattoa H. P., Nagy G., Taji G., Panyi G., Szekanecz É., Domján A., Hodosi K., Szántó S., Szűcs G., Szamosi S. Effects of one-year tofacitinib therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Osteoporosis international*. 2021;32(8):1621-29. DOI:10.1007/s00198-021-05871-0.
9. Humphrey M.B., Russell L., Danila M.I., Fink H.A., Guyatt G., Cannon M., Caplan L., Gore S., Grossman J., Hansen K.E., Lane N.E., Ma N.S., Magrey M., McAlindon T., Robinson A.B., Saha S., Womack C., Abdulladi B., Charles J.F., Cheah J.T.L., Chou S., Goyal I., Haseltine K., Jackson L., Mirza R., Moledina I., Punni E., Rinden T., Turgunbaev M., Wysham K., Turner A.S., Uhl S. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & rheumatology*. 2023;75(12), 2088-102. DOI:10.1002/art.42646.
10. Szulc P., Naylor K., Hoyle N.R., Eastell R., Leary E.T. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporosis International*. 2017;28(9):2541-56. DOI:10.1007/s00198-017-4082-4
11. Qu X., Wang Q., Luo C., Li Y., Tian L., Xu L., Sheng Z. Association between bone turnover markers and FRAX predicted fracture risk in Chinese adults: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2025;26(1):467. DOI:10.1186/s12891-025-08571-6
12. Panchagnula R., Amarnath S.S. Osteoporosis: Investigations and monitoring. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2023;57(1):70-81. DOI:10.1007/s43465-023-01019-w.
13. Bhattoa H.P., Vasikaran S., Trifonidi I., Kapoula G., Lombardi G., Jørgensen N.R., Pikner R., Miura M., Chapurlat R., Hiligsmann M., Haarhaus M., Evenepoel P., Jørgensen H.S., Herrmann M., Kaufman J.M., Clark P., Tuzun S., Al-Daghri N., Silverman S., Alokaile M.S., Ormarsdóttir S., Yerro M.C.P., Matijevic R., Laslop A., da Silva Rosa M.M.C., Zakraoui L., Burlet N., McCloskey E., Harvey N.C., Radmermecker R.P., Fusaro M., Torre C., Kanis J.A., Rizzoli R., Reginster J.-Y., Makris K., Cavalier, E. Update on the role of bone turnover markers in the diagnosis and management of osteoporosis: a consensus paper from The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), International Osteoporosis Foundation (IOF), and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). *Osteoporosis international*. 2025;36(4):579-608. DOI:10.1007/s00198-025-07422-3
14. Pusztai A., Hamar A., Czókolayová M., Gulyás K., Horváth Á., Végh E., Pethő Z., Szamosi S., Balogh E., Bodnár N., Bodoki L., Szentpéteri Á., Bhattoa H.P., Kerekes G., Juhász B., Szekanecz É., Hodosi K., Domján A., Szántó S., Raterman H.G., Lems W.F., Szekanecz Z., Szűcs G. Associations of vascular and bone status in arthritis patients. *Scientific reports*. 2021;11(1):19504. DOI:10.1038/s41598-021-99071-9
15. Raskina T.A. Biochemical markers of bone metabolism in rheumatoid arthritis patients with menstrual cycle and postmenopausal. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2002; 40(3):13-7. DOI:10.14412/1995-4484-2002-1209. (in Russian)
16. Khoshroo A., Ramezani K., Moghimi N., Bonakdar M., Ramezani, N. The effect of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) on bone homeostasis in rheumatoid arthritis (RA) patients. *Inflammopharmacology*. 2023; 31(2):689-97. DOI:10.1007/s10787-022-01088-7.
17. Seriolo B., Paolino S., Sulli A., Ferretti V., Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF- $\alpha$  therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006; 1069(1):420-7. DOI:10.1196/annals.1351.040.
18. Fisher A., Fisher L., Srikusalanukul W., Smith P.N. Bone Turnover Status: Classification Model and Clinical Implications. *International journal of medical sciences*. 2018;15(4), 323-38. DOI:10.7150/ijms.22747.
19. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines



## REFERENCES

1. Nasonov E.L., Lila A.M. Achievements of rheumatology in the XXI century: contribution of Russian rheumatology. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(3):197–204. DOI:10.30629/0023-2149-2023-102-3-197-204 (in Russian)
2. Moshayedi S., Tasorian B., Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2022; 12(1):15844. DOI: 10.1038/s41598-022-20016-x.
3. Wysham K.D., Baker J.F., Shoback D.M. Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2021; 33(3):270–6. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000789.
4. Llorente I., García-Castañeda N., Valero C., González-Álvaro I., Castañeda S. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Dangerous Liaisons. *Frontiers in medicine*. 2020; 7:601618. DOI: 10.3389/fmed.2020.601618.
5. Bugatti S., Manzo A., Montecucco C., Caporali R. The Clinical Value of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in medicine*. 2018;5:339. DOI:10.3389/fmed.2018.00339
6. Tanaka Y. Managing Osteoporosis and Joint Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Journal of clinical medicine*. 2021; 10(6):1241. DOI:10.3390/jcm10061241.
7. Wang Y., Zhao R., Gu Z., Dong C., Gou G., Li L. Effects of glucocorticoids on osteoporosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*. 2020;31(8):1401-09 DOI:10.1007/s00198-020-05360-w.
8. Hamar A., Szekanecz Z., Pusztai A., Czókolayová M., Végh E., Pethő Z., Bodnár N., Gulyás K., Horváth Á., Soós B., Bodoki L., Bhattoa H. P., Nagy G., Taji G., Panyi G., Szekanecz É., Domján A., Hodosi K., Szántó S., Szűcs G., Szamosi S. Effects of one-year tofacitinib therapy on bone metabolism in rheumatoid arthritis. *Osteoporosis international*. 2021;32(8):1621-29. DOI:10.1007/s00198-021-05871-0.
9. Humphrey M.B., Russell L., Danila M.I., Fink H.A., Guyatt G., Cannon M., Caplan L., Gore S., Grossman J., Hansen K.E., Lane N.E., Ma N.S., Magrey M., McAlindon T., Robinson A.B., Saha S., Womack C., Abdulladi B., Charles J.F., Cheah J.T.L., Chou S., Goyal I., Haseltine K., Jackson L., Mirza R., Moledina I., Punni E., Rinden T., Turgunbaev M., Wysham K., Turner A.S., Uhl S. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & rheumatology*. 2023;75(12), 2088-102. DOI:10.1002/art.42646.
10. Szulc P., Naylor K., Hoyle N.R., Eastell R., Leary E.T. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporosis International*. 2017;28(9):2541-56. DOI:10.1007/s00198-017-4082-4
11. Qu X., Wang Q., Luo C., Li Y., Tian L., Xu L., Sheng Z. Association between bone turnover markers and FRAX predicted fracture risk in Chinese adults: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2025;26(1):467. DOI:10.1186/s12891-025-08571-6
12. Panchagnula R., Amarnath S.S. Osteoporosis: Investigations and monitoring. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2023;57(1):70-81. DOI:10.1007/s43465-023-01019-w.
13. Bhattoa H.P., Vasikaran S., Trifonidi I., Kapoula G., Lombardi G., Jørgensen N.R., Pikner R., Miura M., Chapurlat R., Hiligsmann M., Haarhaus M., Evenepoel P., Jørgensen H.S., Herrmann M., Kaufman J.M., Clark P., Tuzun S., Al-Daghri N., Silverman S., Alokaile M.S., Ormarsdóttir S., Yerro M.C.P., Matijevic R., Laslop A., da Silva Rosa M.M.C., Zakraoui L., Burlet N., McCloskey E., Harvey N.C., Radmermecker R.P., Fusaro M., Torre C., Kanis J.A., Rizzoli R., Reginster J.-Y., Makris K., Cavalier, E. Update on the role of bone turnover markers in the diagnosis and management of osteoporosis: a consensus paper from The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), International Osteoporosis Foundation (IOF), and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). *Osteoporosis international*. 2025;36(4):579-608. DOI:10.1007/s00198-025-07422-3
14. Pusztai A., Hamar A., Czókolayová M., Gulyás K., Horváth Á., Végh E., Pethő Z., Szamosi S., Balogh E., Bodnár N., Bodoki L., Szentpéteri Á., Bhattoa H.P., Kerekes G., Juhász B., Szekanecz É., Hodosi K., Domján A., Szántó S., Raterman H.G., Lems W.F., Szekanecz Z., Szűcs G. Associations of vascular and bone status in arthritis patients. *Scientific reports*. 2021;11(1):19504. DOI:10.1038/s41598-021-99071-9
15. Raskina T.A. Biochemical markers of bone metabolism in rheumatoid arthritis patients with menstrual cycle and postmenopausal. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2002; 40(3):13-7. DOI:10.14412/1995-4484-2002-1209. (in Russian)
16. Khoshroo A., Ramezani K., Moghimi N., Bonakdar M., Ramezani, N. The effect of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) on bone homeostasis in rheumatoid arthritis (RA) patients. *Inflammopharmacology*. 2023; 31(2):689-97. DOI:10.1007/s10787-022-01088-7.
17. Seriolo B., Paolino S., Sulli A., Ferretti V., Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF- $\alpha$  therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006; 1069(1):420-7. DOI:10.1196/annals.1351.040.
18. Fisher A., Fisher L., Srikusalanukul W., Smith P.N. Bone Turnover Status: Classification Model and Clinical Implications. *International journal of medical sciences*. 2018;15(4), 323-38. DOI:10.7150/ijms.22747.
19. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines



# BUTTERBUR БЕЛОКОПЫТНИК



Профилактика  
приступов  
мигри



Снижение  
воспалительных  
процессов



Помощь  
при аллергическом  
рините



АО «ЭКОЛАБ»  
142530, Московская обл., г.о. Павловский Посадский,  
г. Электрогорск, ул. буденного, д.1  
ИНН 5035025076, ОРГН 1035007106958



Покупайте на маркетплейсах

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА  
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- "Rheumatoid arthritis" [Internet]. 2021. Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775973/> (date of access 18.10.2021). (in Russian).
- 20. Kanis J. A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporosis international*. 1994;4(6):368-81. DOI:10.1007/BF01622200
  - 21. Mel'nicenko G.A., Belya Z.E., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V. et al, Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii*. 2017; 63(6):392-426. DOI: 10.14341/probl2017636392-426 (in Russian)
  - 22. Binkley N., Bilezikian J.P., Kendler D.L., Leib E.S., Lewiecki E.M., Petak S.M. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *Journal of Clinical Densitometry*. 2006;9(1):4-14. DOI:10.1016/j.jocd.2006.05.002.
  - 23. Väänänen H.K. Mechanism of bone turnover. *Annals of medicine*. 1993;25(4):353-59. DOI: 10.3109/07853899309147297
  - 24. Gillett M.J., Vasikaran S.D., Inderjeeth C.A. The Role of PINP in Diagnosis and Management of Metabolic Bone Disease. *The Clinical biochemist. Reviews*. 2021;42(1):3-10. DOI:10.33176/AACB-20-0001
  - 25. Maeda K., Yoshida K., Nishizawa T., Otani K., Yamashita Y., Okabe H., Hadao Y., Kayama T., Kurosaka D., Saito M. Inflammation and Bone Metabolism in Rheumatoid Arthritis: Molecular Mechanisms of Joint Destruction and Pharmacological Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(5):2871. DOI:10.3390/ijms23052871
  - 26. Vimalraj S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization *Gene*. 2020;754:144855. DOI:10.1016/j.gene.2020.144855
  - 27. Nanes M.S. Tumor necrosis factor- $\alpha$ : molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene*. 2003;321:1-15. DOI:10.1016/S0378-1119(03)00841-2.
  - 28. Panagopoulos P.K., Lambrou G.I. Bone erosions in rheumatoid arthritis: recent developments in pathogenesis and therapeutic implications. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*. 2018;18(3):304-19. URL:<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6146189/>
  - 29. Epsley S., Tadros S., Farid A., Kargilis D., Mehta S., Rajapakse C.S. The Effect of Inflammation on Bone. *Frontiers in physiology*. 2021;11:511799. DOI:10.3389/fphys.2020.511799.
  - 30. Eijken M., Koedam M., van Driel M., Buurman C.J., Pols H.A.P., van Leeuwen J.P.T.M. The essential role of glucocorticoids for proper human osteoblast differentiation and matrix mineralization. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2006;248(1-2):87-93. DOI:10.1016/j.mce.2005.11.034.
  - 31. Martin C. S., Cooper M. S., Hardy R. S. Endogenous glucocorticoid metabolism in bone: friend or foe. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:733611. DOI:10.3389/fendo.2021.733611.
  - 32. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: A review. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 3361. DOI: 10.3390/jcm9103361.

**Победа  
нал кашлем  
вместе с**

**ЭКОЛАБ**  
красота и здоровье

**КАШЕЛОТИК\***

**ПЕРТУССИН**

**СОЛОДКИ СИРОП**

\*БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ  
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОДУКТЫ СЛУЖАТ СРЕДСТВОМ  
САПОЖНИКА