

РЕВМАТОЛОГИЯ

№ 2, 2016

ОСТЕОАРТРИТ

Вопросы патогенеза, гетерогенности клинических проявлений, диагностики в соответствии с рекомендациями Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO), Европейской антиревматической лиги (EULAR), Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI), Консенсуса экспертов Российской Федерации

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клиническая анатомия суставов верхних конечностей, подробный алгоритм клинического исследования плечевого сустава (правила проведения специальных тестов, их значение для диагностики и дифференциальной диагностики)

ИНТЕРВЬЮ

С профессором Camil Castello Branco, гинекологом-эндокринологом Барселонского университета, и профессором С.С. Родионовой, руководителем Центра остеопороза Центрального института травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова



4 602009 279522



Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ «Ревматология»

Журнал «Ревматология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам ревматологии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщения о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.regmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во *введении* следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдения.

При описании *материала и методов* исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международно-го непатентованного наименования.

Необходимо изложить *результаты* исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различий полученных результатов.

При *обсуждении* результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравнивают с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставят «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на *книгу* следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in winning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белуос Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариabельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписанной подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: simbirtseva@doctormedia.ru.

Главный редактор

Каприн А.Д., член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Древалъ А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ГБОУ ДПО «РМАПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Барбараш О.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванковского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника МКНЦ ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РМЖ

№ 2, 2016
105066, г. Москва,
Спартакoвская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: http://www.rmj.ru
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

Шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

редактор-корректор

Т.В. Дека

медицинский редактор

А.С. Симбирцева

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.А. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича
Ю.В. Будильникова

дизайн

Ю.В. Перевиспа
В.П. Смирнов
Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков
П.А. Пучкова
Е.В. Федорова
Е.А. Шиндяпина

техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва,

Гарднерoвский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 50000 экз. Заказ № 21150

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции
не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений
с условием обязательного ознакомления
с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного
цитирования (РИНЦ)

▲ – на правах рекламы

Содержание:

РЕВМАТОЛОГИЯ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Алгоритм клинического исследования суставов
верхних конечностей (плечевой сустав)
Г.Р. Имамeтдинова

59

ИНТЕРВЬЮ

Современные аспекты диагностики и лечения остеопороза
Camil Castello Branco, С.С. Родионова

65

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Диациреин в терапии остеоартрита коленных
суставов: результаты сравнительного исследования
А.М. Ли́ла, Л.В. Мартынова, В.А. Ли́ла

70

Фасеточная артропатия: избранные вопросы
терминологии, диагностики и терапии
Л.Н. Долгова, И.Г. Красивина, Н.В. Кириллов

77

Поражение позвоночника при подагре
М.С. Елисеев

85

Ревматоидный артрит: клинические ситуации
и алгоритмы лечения
А.А. Мурадянц, Н.А. Шостак

89

Остеоартроз: современные проблемы терапии
С.А. Лапшина, Р.Г. Мухина, Л.И. Мясоутова

95

Анкилозирующий спондилит: диагностические аспекты
и значение нестероидных противовоспалительных
препаратов в его лечении (в помощь
врачу общей практики)
И.Б. Башкова, И.В. Мадянов

101

Терапия ревматологических заболеваний
с позиций биорегуляции: аналитический обзор
А.А. Марьяновский

108

Комплексный подход к терапии остеоартроза
Г.Р. Имамeтдинова, Е.В. Иголкина

115

СОБЫТИЕ

Конференция «Стратегия диагностики и лечения
заболеваний суставов в практике терапевта»
Yves Henrotin, Л.И. Алексеева

120

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Множественные нетравматические остеонекрозы
крупных суставов у молодого человека,
спровоцированные непродолжительным
лечением глюкокортикоидами
И.Б. Башкова, И.В. Мадянов

125

Алгоритм клинического исследования суставов верхних конечностей (плечевой сустав)

К.М.Н. Г.Р. Имамметдинова^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

РЕЗЮМЕ

Боль в плечевом суставе является частой причиной обращения пациентов к врачам различных специальностей. Многообразие причин, вызывающих поражение плечевого сустава, делает необходимым тщательное исследование суставов плечевого пояса, проведение углубленного диагностического поиска. В статье отмечено, что зачастую клиническое исследование является основным, а в некоторых случаях — и достаточным методом для установления диагноза. Для этого в первую очередь необходимо хорошее владение врачом навыками клинического исследования суставов, включающего осмотр, пальпацию, проведение специальных тестов. В статье кратко представлены особенности анатомического строения суставов плечевого пояса, рассмотрены причины появления боли в плечевом суставе. Показано, что боли в области плечевого сустава могут быть связаны с поражением собственно сустава, периартикулярных тканей, соседних анатомических областей, а также заболеваниями внутренних органов, что делает особенно актуальным проведение дифференциальной диагностики этих состояний. Представлен подробный алгоритм клинического исследования плечевого сустава, включающего опрос, осмотр, пальпацию, исследование объема движений, а также интерпретацию полученных данных. В статье рассмотрены правила проведения специальных клинических тестов, показано их значение для диагностики и дифференциальной диагностики поражения плечевого сустава.

Ключевые слова: анатомия, плечевой сустав, периартикулярные ткани, алгоритм клинического исследования, клинические тесты.

Для цитирования: Имамметдинова Г.Р. Алгоритм клинического исследования суставов верхних конечностей (плечевой сустав) // РМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 59–64.

ABSTRACT

Algorithm of clinical examination of the joints of the upper limb (shoulder joint)

Imametdinova G.R.^{1,2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Summary

Shoulder pain is a common reason for physician visits. Considering that shoulder problems can be caused by a number of conditions, careful and in-depth examination of the joints of the shoulder girdle is required. Clinical examination is often fundamental to and, sometimes, is sufficient for the diagnosis. Hence, the physician should be skilled in the clinical examination of joints, which includes palpation and special tests. The paper briefly reviews shoulder girdle anatomy and the causes of shoulder pain. Shoulder pain can be a result of the disorders of the shoulder joint itself, periarticular tissues, adjacent anatomic regions, and internal diseases as well. Therefore, differential diagnosis of these conditions is of special importance. Detailed algorithm of the examination of the shoulder joint which includes questioning, palpation, assessment of range of motions, special clinical tests, and interpretation of the findings is described. The paper discusses the rules of special clinical test performance and the role of these tests in the diagnosis and differential diagnosis of shoulder problems.

Keywords: anatomy, shoulder joint, periarticular tissues, algorithm of clinical examination, clinical tests.

For citation: Imametdinova G.R. Algorithm of clinical examination of the joints of the upper limb (shoulder joint) // RMJ. Rheumatology. 2016. № 2. P. 59–64.

Боль в плечевом суставе является частой причиной обращения пациентов к врачам различных специальностей. По некоторым данным, частота развития болей в области плечевых суставов варьирует от 7 до 26% [1]. Многообразие причин, вызывающих поражение плечевого сустава, делает необходимым тщательное исследование суставов плечевого пояса, соседних анатомических структур, проведение углубленного диагностического поиска. Для этого, в первую очередь, необходимо хорошее владение навыками клинического исследования суставов, включающими осмотр, пальпацию, проведение специальных тестов. Кроме того, знание особенностей анатомического строения суставов плечевого пояса помогает клиницисту не только грамотно проводить исследование, но и правильно интерпретировать полученные клинические данные.

Анатомия

Плечевой сустав — шаровидный синовиальный сустав. Он образован головкой плечевой кости и суставной впадиной лопатки. Суставная впадина лопатки плоская, мелкая, несмотря на то, что расширена хрящевой губой. Капсула плечевого сустава тонкая, растяжимая, имеет в нижней части глубокую складку, а также два отверстия. Одно позволяет сухожилию длинной головки двуглавой мышцы плеча проходить по межбугорковой борозде плечевой кости, где синовиальная оболочка сустава создает сухожилию влагалище. Через другое отверстие синовиальная оболочка выпячивается, образуя влагалище для сухожилия подлопаточной мышцы. Стабильность плечевого сустава обеспечивается, главным образом, сухожилиями мышц и связок вращательной манжеты плеча: надостной, подостной, малой круглой, подлопаточной мышцы. Подак-

ромиальная сумка и ее продолжение в латеральную сторону, носящее название поддельтовидной, позволяют совершать гладкое скольжение между большим бугорком плечевой кости, вращательной манжетой плечевого сустава и акромиальным отростком при движениях в плечевом суставе. Сверху сустав защищен сводом, образованным клювовидным и акромиальным отростками, клювовидно-акромиальной связкой. Объем движений в плечевом суставе превышает объем движений других суставов человека. Движения в плечевом суставе происходят вокруг 3-х осей, во всех 3-х плоскостях: отведение, приведение, сгибание, разгибание, наружная и внутренняя ротация, круговые движения. Однако стабильность сустава невысокая.

Грудино-ключичный сустав – плоский синовиальный сустав. Образован ключичной вырезкой рукоятки грудины и суставной поверхностью грудинного конца ключицы. Несоответствие суставных поверхностей выравнивается за счет находящегося в полости сустава хрящевого диска, который разделяет суставную полость на 2 половины.

Акромиально-ключичный сустав – плоский синовиальный сустав. Образован суставной поверхностью акромиального отростка лопатки и акромиальной суставной поверхностью ключицы. В ряде случаев в полости сустава находится внутрисуставной хрящевой диск.

Следует помнить, что клиническое исследование плечевого сустава проводят при одновременном исследовании грудино-ключичного, акромиально-ключичного суставов, соединения лопатки и грудной клетки. Эти суставы функционируют в закрыто-связанной манере: когда головка плечевой кости движется в суставной впадине лопатки, лопатка совершает движения по грудной клетке, а ключица двигается по грудине.

Причины поражения

Как правило, поражение плечевого сустава сопровождается болью и ограничением функции. Основными причинами боли являются:

1. Поражение непосредственно плечевого сустава при воспалительных и невоспалительных ревматических заболеваниях.

2. Поражение периартикулярных тканей плечевого сустава:

- тендинит мышц вращающей манжеты;
- тендинит двуглавой мышцы плеча;
- субакромиальный бурсит;
- разрывы сухожилий мышц вращающей манжеты;

- разрывы сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча;
- капсулит;
- импиджмент-синдром.

3. Поражение шейного отдела позвоночника.

4. Поражение локтевого сустава, суставов кисти.

5. Компрессионная нейропатия (синдром торакального отверстия, компрессия надлопаточного, подмышечного нервов).

6. Невралгическая амиотрофия (синдром Parsonage – Turner).

7. Заболевания внутренних органов (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, заболевания легких, печени, желчного пузыря, диафрагмы, почек, злокачественные новообразования).

Как видно, боли в области плечевого сустава могут быть связаны с поражением собственно сустава, периартикулярных тканей, соседних анатомических областей, а также с заболеваниями внутренних органов, что делает особенно актуальным проведение дифференциальной диагностики этих состояний. Следует отметить, что зачастую клиническое исследование является основным, а в некоторых случаях – и достаточным методом для установления диагноза.

Считают, что в большинстве случаев (90–95%) причиной боли в области плечевого сустава является поражение периартикулярных структур [2]. Патология периартикулярных тканей, периферических нервов может являться как одним из признаков ревматических заболеваний, так и самостоятельным заболеванием, а также результатом травмы.

Алгоритм клинического исследования

Включает: опрос, осмотр, пальпацию, исследование объема движений, проведение специальных клинических тестов.

Опрос

Для уточнения характера поражения плечевого сустава следует расспросить пациента о характере боли и ее локализации, причинах, вызвавших появление боли. При поражении плечевого сустава и/или периартикулярных тканей боль, как правило, локализуется в верхнем и наружном отделах плечевого сустава, может иррадиировать по лучевому краю предплечья до локтя, кисти, в область шейного отдела позвоночника, усиливается при движениях в плечевом суставе. Расспрашивая пациента, важно выяснить, какие именно движения провоцируют появление боли. Известно, что при поражении собственно плечевого сустава

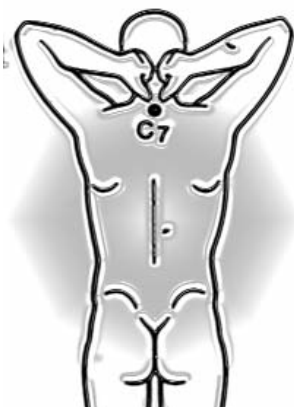


Рис. 1. Тест Apley



Рис. 2. Тест Apley 1

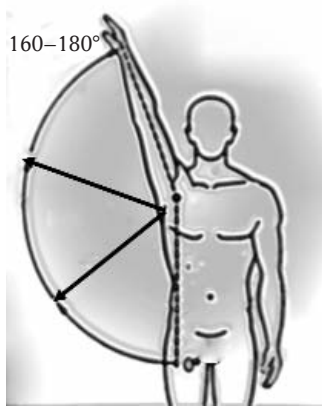


Рис. 3. Дуга Dowborn

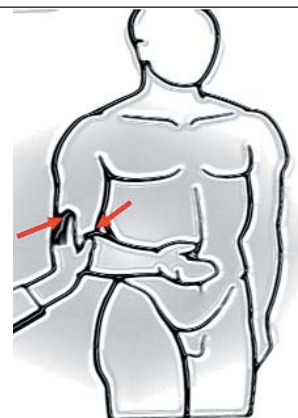


Рис. 4. Резистивное отведение в плечевом суставе

боль возникает при всех видах движений в суставе. Патология периапартулярных тканей характеризуется появлением боли при выполнении каких-либо конкретных движений. Следует помнить, что не всегда ощущение боли в суставе является признаком его поражения. Так, в область плечевого сустава может иррадиировать боль при поражении локтевого сустава, суставов кисти, шейного отдела позвоночника. Как правило, в этих случаях выраженность боли не изменяется при движениях в плечевом суставе, но может усиливаться при движениях в вышеуказанных структурах. При наличии компрессионной нейропатии боль сопровождается неврологической симптоматикой, включающей сенсорные и моторные нарушения.

Клиницистам хорошо известно, что ощущение боли в области плечевого сустава может быть связано с наличием заболеваний внутренних органов (отраженная боль). В этом случае движения в плечевом суставе также не провоцируют появление или усиление боли. Кроме того, имеется дополнительная клиническая симптоматика, позволяющая уточнить истинную причину возникновения боли. Боль в грудино-ключичном и акромиально-ключичном суставах локализуется непосредственно в области поражения, практически не иррадиирует.

Таким образом, уже на этапе сбора анамнеза врач может сделать предварительный вывод о локализации пораженной структуры.

Скрининговые тесты

Перед осмотром пациента, предъявляющего жалобы на боль в области плечевого сустава, проводят оценочные (скрининговые) тесты, основанные на выполнении комбинированных активных движений. Эти тесты не являются специфическими, с их помощью можно быстро оценить функцию и подвижность суставов плечевого пояса.

Тест «почесывания» Arley: пациенту предлагают заложить руку за голову и дотронуться до верхнего медиального края лопатки противоположной стороны. Можно предложить пациенту заложить руку за голову и дотронуться большим пальцем кисти до седьмого шейного позвонка (С7). В норме пациент полностью касается позвонка пальцем (рис. 1). При выполнении этих тестов можно одновременно оценить: отведение, наружную ротацию, сгибание в плечевом суставе, а также функцию надостной, подостной, малой круглой мышц.

Тест «почесывания» Arley 1: пациенту предлагают заложить руку за спину и попытаться дотронуться до нижне-

го угла лопатки. Можно использовать аналогичный тест: пациент закладывает руки за спину, а врач определяет расстояние от большого пальца кисти до С7. В норме это расстояние не превышает 20 см (рис. 2). При выполнении этих тестов можно одновременно оценить: приведение, разгибание и внутреннюю ротацию в плечевом суставе, а также функцию подлопаточной мышцы.

Выполнение пациентом указанных движений в полном объеме при отсутствии боли исключает поражение суставов и периапартулярных тканей плечевого пояса. Появление и/или усиление боли и/или затруднения при выполнении тестов свидетельствуют о наличии патологии в структурах плечевого пояса и требуют проведения дальнейшего тщательного исследования.

Осмотр

Проводят осмотр области плечевых, грудино-ключичных, акромиально-ключичных суставов. Важно помнить, что следует сравнивать симметричные участки тела. Осмотр пациента спереди позволяет визуализировать костные структуры, включающие грудино-ключичные, акромиально-ключичные суставы, ключицы, клювовидный отросток, мягкие ткани: переднюю и среднюю порции дельтовидной мышцы с обеих сторон; сзади – костные структуры, включающие грудной отдел позвоночника, лопатки, акромиально-ключичные суставы, мягкие ткани: трапециевидную, надостную, подостную, малую круглую мышцы, заднюю и среднюю порции дельтовидной мышцы с обеих сторон.

При осмотре следует обращать внимание на:

- **положение:**

уже во время осмотра врач может выявить признаки поражения плечевого сустава. Так, зачастую боль заставляет пациента принимать вынужденное положение, при котором ее выраженность уменьшается. Таким положением являются приведение и внутренняя ротация плечевого сустава, при этом рука расположена поперек живота (как на перевязи);

- **внешний вид:**

оценивают симметричность расположения плечевых суставов, ключиц, лопаток. В норме плечевые суставы расположены на одном уровне друг с другом, в ряде случаев плечо на доминирующей стороне может располагаться несколько ниже, чем противоположное, что не является патологией. Локальная припухлость над медиальной частью ключицы характерна для выпота в полость грудино-ключичного сустава. Смещение медиального края ключицы кпереди и кнутри, бо-



Рис. 5. Резистивная наружная ротация в плечевом суставе



Рис. 6. Резистивная внутренняя ротация в плечевом суставе



Рис. 7. Тест надостной мышцы

лее выпирающий грудино-ключичный сустав с одной стороны по сравнению с симметричным позволяют предположить наличие подвывиха грудино-ключичного сустава. Расположение ключицы выше акромиального отростка лопатки характерно для подвывиха акромиально-ключичного сустава. Чрезмерное выступание нижнего угла или медиального края лопатки позволяет предположить наличие патологии мышц вращательной манжеты плечевого сустава. Сглаженность контуров между латеральным краем ключицы, медиальным краем дельтовидной мышцы и большой грудной мышцей – характерный признак наличия выпота в полость плечевого сустава. Уплотнение нормальных округлых контуров дельтовидной мышцы возникает при вывихе плечевого сустава, а чрезмерно выпуклый ее контур может свидетельствовать о наличии поддельтовидного бурсита. Генерализованная гипотрофия мышц плечевого пояса характерна для поражения плечевого сустава, а локальная – для периапартулярной патологии и/или поражения периферических нервов.

Пальпация

После осмотра врач проводит пальпацию: на симметричных участках, в покое и во время активных и пассивных движений. При пальпации определяют болезненность, припухлость, температуру над областью суставов, наличие крепитации, мышечного спазма, пульсацию периферических сосудов. Начинать пальпацию следует со здоровой области, а затем пальпировать пораженную.

Врач проводит пальпацию следующих анатомических структур:

1. Лопатку: нижний угол, ость, позвоночный край лопатки, акромиальный отросток.
2. Латеральный и медиальный края ключицы в местах ее соединения с акромиальным отростком и рукояткой грудины соответственно.
3. Большой и малый бугорки плечевой кости, межбугорковую борозду, головку плечевой кости. Следует помнить, что передняя часть головки плечевой кости становится доступной для пальпации при заведении руки пациента за спину. Задняя часть головки плечевой кости пальпируется, когда пациент кладет кисть на противоположное плечо. Эти приемы помогают врачу обнаружить и про-

пальпировать большой и малый бугорки плечевой кости. В верхней части большого бугорка плечевой кости находится место прикрепления надостной мышцы, в задней – подостной и малой круглой мышц. В переднелатеральной области сустава находится малый бугорок плечевой кости, к которому прикрепляется подлопаточная мышца. Сухожилие длинной головки двуглавой мышцы плеча пальпируют между большим и малым бугорками плечевой кости, где оно проходит в межбугорковой борозде плечевой кости. При проведении пальпации можно обнаружить локальные точки болезненности, что позволяет предположить наличие энтезопатии мышц вращательной манжеты, двуглавой мышцы плеча.

4. Плечевой сустав. Наиболее доступна для пальпации передняя часть сустава, где можно диагностировать наличие болезненности и припухлости.

Для определения болезненности пальпацию проводят в области проекции суставной щели плечевого сустава большим или указательным пальцем, прикладывая определенную силу (чтобы слегка побелела ногтевая фаланга врача). Определение точной локализации болезненности при пальпации является важной информацией для выяснения характера поражения сустава. Болезненность на протяжении всей суставной щели плечевого сустава свидетельствует о его поражении. Наличие локальных точек болезненности, расположенных вне суставной линии, с большей вероятностью свидетельствует о поражении периапартулярных структур.

Исследование движений

После проведения пальпации проводят исследование движений в плечевых суставах, начиная со здорового сустава.

Движения в плечевом суставе:

- сгибание;
- разгибание;
- отведение;
- приведение;
- внутренняя ротация;
- наружная ротация.

При исследовании активных движений в плечевом суставе следует обратить внимание на движение лопатки. Поло-



Рис. 8. Тест Neer



Рис. 9. Тест Yocum (а – исходное положение; б – поднятие локтя)

жив одну руку на лопатку пациента, врач предлагает ему медленно отводить руку в сторону. При ограничении подвижности в плечевом суставе можно определить, что движение лопатки начинается раньше отведения руки на 90° (в норме движение лопатки происходит после отведения в плечевом суставе на 90°). При поражении плечевого сустава пациенты часто используют компенсаторное движение, поднимая плечо для того, чтобы облегчить отведение конечности. Клиницисты называют это движение «пожимание плечами».

Важным исследованием, позволяющим провести дифференциальную диагностику поражения собственно плечевого сустава и периартикулярных структур, является определение объема движений в суставе. Уменьшение объема всех видов движений во всех плоскостях характерно для поражения самого сустава или его капсулы. Уменьшение объема конкретного движения, происходящее в определенной плоскости, характерно для поражения определенной периартикулярной структуры.

Диагностическое значение имеет и локализация боли, возникающей при движении. При поражении сустава боль возникает при движении во всех или почти во всех направлениях, характерных для плечевого сустава. При поражении периартикулярных структур появление боли провоцируют конкретные движения в определенных плоскостях, связанные с нагрузкой на пораженную структуру.

Для получения более объективной информации о подвижности суставов необходимо оценить объем активных и пассивных движений. Большое значение для уточнения характера поражения и проведения дифференциальной диагностики имеет соотношение объема активных и пассивных движений в суставе. Одинаковое ограничение объема как активных, так и пассивных движений характерно для поражения собственно сустава. Превышение объема пассивных движений над объемом активных свидетельствует о поражении сухожилий вращающей манжеты или двуглавой мышцы плеча, периферических нервов.

Проведение специфических клинических тестов

Целый ряд специфических тестов позволяет проводить топическую диагностику поражения структур плечевого сустава. В данной статье приводятся некоторые из них.



Рис. 10. Реберно-ключичный тест

Дуга Dowborn: тест заключается в активном отведении и подъеме руки пациента, которая в норме описывает дугу в 180° (рис. 3). Появление боли при отведении руки в промежутке между $60-120^\circ$ (средняя дуга) свидетельствует о поражении сухожилия надостной мышцы и/или субакромиальной сумки. Появление боли при последних $20-30^\circ$ отведения (верхняя дуга) свидетельствует о поражении ключично-акромиального сустава.

Большое диагностическое значение имеет исследование активных резистивных (изометрических) движений. В их основе лежит выполнение пациентом определенных активных движений с преодолением сопротивления врача. Следует помнить, что исследуемый плечевой сустав должен быть зафиксирован, чтобы исключить движения в нем, при этом возникает изометрическое напряжение оцениваемой мышцы, передаваемой на ее сухожилие. Наличие поражения в этой структуре провоцирует появление боли в плечевом суставе.

Резистивное активное отведение в плечевом суставе: локтевой сустав пациента находится в положении сгибания под углом 90° и прижат к туловищу, рука находится в среднем положении между пронацией и супинацией и направлена вперед. Пациенту предлагают выполнить отведение (двигать локоть наружу), преодолевая сопротивление руки врача (рис. 4). Появление боли в верхней части плеча свидетельствует о поражении сухожилия надостной мышцы.

Следует отметить, что отсутствие боли при выполнении этого теста, но положительном результате, полученном при исследовании дуги Dowborn (средняя дуга), свидетельствует о поражении субакромиальной сумки.

Резистивная активная наружная ротация в плечевом суставе: положение пациента аналогично предыдущему исследованию. Пациенту предлагают выполнить наружную ротацию (двигать предплечье наружу) против сопротивления руки врача, расположенной в области латеральной поверхности дистальной части предплечья пациента (рис. 5). Боль, появляющаяся при попытке пациента выполнить наружную ротацию, свидетельствует о поражении сухожилий подостной и малой круглой мышц.

Резистивная активная внутренняя ротация в плечевом суставе: положение пациента аналогично предыдущему. Пациенту предлагают выполнить внутреннюю ротацию



Рис. 11. Тест Wright (чрезмерного отведения)

(двигать предплечье медиально) против сопротивления руки врача, расположенной в области медиальной поверхности дистальной части предплечья пациента (рис. 6). Появление боли в верхнем отделе плеча указывает на поражение подлопаточной мышцы и/или ее сухожилия.

Слабость при выполнении любого из этих движений может быть результатом частичного или полного разрыва вращающей манжеты или поражения периферического нерва.

Тест надостной мышцы (тест также носит название «пусть банка» вследствие сходства с позой человека, держащего банку и опорожняющего ее содержимое): плечевой сустав пациента находится в положении отведения на 90° и нейтральной ротации. Врач оказывает сверху давление на конечность пациента, а пациент сопротивляется этому давлению, сохраняя исходное положение. Затем пациенту предлагают провести внутреннюю ротацию на 30° (так, чтобы большой палец пациента был направлен вниз) и приведение плечевого сустава, а врач повторяет тестирование (рис. 7). Появление боли в верхней части плеча и/или слабости указывает на поражение сухожилия надостной мышцы или подлопаточного нерва.

Необходимо обращать внимание на появление значительного подъема плечевого пояса как на компенсаторную реакцию, осуществляемую пациентом как при установочном позиционировании, так и при проведении нагрузочной части теста.

Тест Speed: появление боли в области межбугорковой борозды плечевой кости при выполнении пациентом сгибания в локтевом суставе с преодолением сопротивления руки врача, расположенной на дистальной части предплечья пациента свидетельствует о наличии тендинита длинной головки двуглавой мышцы плеча.

Тест Yergason: исследуемая рука пациента находится в положении пронации, локтевой сустав – в положении сгибания под углом 90°. Пациенту предлагают выполнить супинацию предплечья, преодолевая сопротивление руки врача, расположенной на дистальной части предплечья пациента. Появление боли в плече при попытке супинировать предплечье свидетельствует о поражении сухожилия длинной головки двуглавой мышцы плеча.

Не следует забывать о том, что боль в области плечевого сустава может возникать при так называемом синдроме столкновения (импиджмент-синдроме). Проведение нижеприведенных тестов способствует диагностике этого состояния.

Тест Neer: при этом исследовании пациент находится в вертикальном положении. Врач охватывает конечность пациента одной рукой, другой рукой поддерживает среднюю часть туловища (для предотвращения сгибания пациента назад) и проводит форсированное сгибание плечевого сустава пациента до завершения полного объема движения (рис. 8). Появление боли в верхнем отделе плечевого сустава считается положительным результатом теста.

Тест Yocum: проводят для диагностики импиджмент-синдрома сухожилий вращательной манжеты плечевого сустава с клювовидно-акромиальной дугой.

Исследуемая рука пациента располагается на противоположном плече (рис. 9а). Затем врач предлагает пациенту поднять локоть, не допуская подъема плеча (рис. 9б). Появление боли при подъеме локтя считается положительным результатом теста.

Как было указано выше, причиной появления боли в области плечевого сустава может стать синдром торакального отверстия (СТО). Торакальное отверстие – простран-

ство, где проходят подключичная артерия и вена, плечевое сплетение. Первое ребро является местом начала или прикрепления лестничных, передней зубчатой, межкостных, подключичной мышц. СТО характеризуется компрессией нервно-сосудистого пучка, включающего подключичную артерию и вену, плечевое сплетение.

Существует целый ряд тестов, проведение которых способствует выявлению этой патологии.

Реберно-ключичный тест: пациент находится в положении сидя. Врач исследует пульс на лучевой артерии пациента. Затем пациенту предлагают отвести назад и опустить лопатки, выпятить грудную клетку вперед и опустить подбородок, сохраняя это положение в течение 1 мин (рис. 10). Врач снова исследует пульс на лучевой артерии, регистрируя изменения пульса и/или появление парестезий.

Ослабление или исчезновение пульса и/или появление парестезий свидетельствуют о положительном результате теста.

Тест Wright (синдром чрезмерного отведения): пациент находится в вертикальном положении. Врач исследует пульс на лучевой артерии пациента. Затем выполняет отведение руки с наружной ротацией плеча и разгибанием локтя без движений головы (рис. 11). Через 1 мин врач регистрирует изменения пульса и/или появление парестезий.

При проведении этого теста необходимо убедиться, что локтевой сустав разогнут более чем на 45°, для того, чтобы исключить компрессию локтевого нерва, что может способствовать появлению парестезий. Нельзя также исключить влияние силы тяжести на возможность ослабления пульса на лучевой артерии, в связи с чем желательно контрольное проведение теста в горизонтальном положении пациента. Ослабление или исчезновение пульса и/или появление парестезий считают положительным результатом теста.

Таким образом, тщательное, целенаправленное, грамотно проведенное клиническое исследование имеет важное значение для решения вопросов диагностики и дифференциальной диагностики патологии плечевого сустава, а также позволяет врачу определить необходимый комплекс лабораторно-инструментального обследования, который может быть показан в каждом конкретном случае.

Литература

1. Электронный ресурс <http://pharmedu.ru/prichiny-i-lrchenie-boli-v-pleche>.
2. Беленький А.Г. Патология плечевого сустава. Плечелопаточный периартрит. Прошание с термином: от приблизительности – к конкретным нозологическим формам // Consilium medicum. 2004. Т. 6. № 2. С. 15–20 [Belen'kij A.G. Patologija plechevogo sustava. Plechelopatocnyj periartit. Proshanie s terminom: ot priblizitel'nosti – k konkretnym nologicheskim formam // Consilium medicum. 2004. T. 6. № 2. S. 15–20 (in Russian)].
3. Доэрти М., Доэрти Д. Клиническая диагностика болезней суставов. Минск: ТИВАЛИ, 1993. 144 с. [Dojerti M., Dojerti D. Klinicheskaja diagnostika boleznej sustavov. Minsk: TIVALI, 1993. 144 s. (in Russian)].
4. Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В., Насонов Е.Л., Архипов С.В. Методы клинического исследования опорно-двигательного аппарата в ревматологии и ревмоортопедии. М.: ИМА-ПРЕСС 2011. 158 с. [Imametdinova G.R., Chichasova N.V., Nasonov E.L., Arhipov S.V. Metody klinicheskogo issledovanija oporno-dvigatel'nogo apparata v revmatologii i revmoortopedii // M.: IMA-PRESS, 2011. 158 s. (in Russian)].
5. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом. М.: ЗАО «Рош-Москва», 2001. 60 с. [Nasonov E.L., Chichasova N.V., Imametdinova G.R. Metody ocenki porazhenija sustavov, aktivnosti zabolevanija i funkcional'nogo sostojanija bol'nyh revmatoidnym artritom // M.: ZAO «Rosh-Moskva», 2001. 60 s. (in Russian)].
6. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М.: Медицина, 1989. 598 с. [Nasonova V.A., Astapenko M.G. Klinicheskaja revmatologija. M.: Medicina, 1989. 598 s. (in Russian)].
7. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека. Т. I. М.: Медицина, 1972. С. 458 [Sinelnikov R.D. Atlas anatomii cheloveka. T. I. M.: Medicina, 1972. S. 458 (in Russian)].
8. Bruhlman P., Michel B.A. Klinische Untersuchung. 1997.
9. Neer C.S.M., Welsh R.P. The shoulder in sports // Orthop. Clin. North Am. 1977. Vol. 8. P. 853–859.
10. Yergason R.M. Supination sign // J. Bone Joint Surg. 1931. Vol. 13. P. 160.

Современные аспекты диагностики и лечения остеопороза

Интервью с Camil Castello Branco, профессором Барселонского университета, председателем CAMS (Council of Affiliated Menopause Societies) и профессором Светланой Семеновной Родионовой, руководителем Центра остеопороза Центрального института травматологии и ортопедии (ЦИТО) им. Н.Н. Приорова.

РЕЗЮМЕ

Междисциплинарное обсуждение проблемы остеопороза (ОП) с участием гинеколога-эндокринолога и травматолога позволило врачам получить ответы на актуальные вопросы по профилактике и лечению данного заболевания. В ходе семинара рассмотрена роль препаратов кальция в лечении ОП. Так, суточная потребность в кальции составляет 1-1,2 г, и поступление данного количества при ОП обязательно, поскольку при дефиците кальция специфическая терапия будет неэффективна. Обсуждены особенности выбора препаратов кальция в различных клинических ситуациях, специфика назначения фиксированных комбинаций (с витамином D). Особое внимание уделено оссеин-гидроксиапатитному соединению (ОГС), его преимуществам по эффективности и безопасности, удобству приема и подбору дозировки (по данным европейских исследований). Так, при назначении ОГС, обладающего оптимальной фармакокинетикой, не возникает метеоризм и диспепсия; выше эффективность терапии; возможен индивидуальный подбор дозировки с учетом кальция, потребляемого с пищей. Рассмотрены ранние маркеры остеопороза у женщин в постменопаузе, индивидуализированные схемы лечения, особенности остеотропной фармакотерапии у больных группы риска замедленной консолидации.

Ключевые слова: оссеин-гидроксиапатитное соединение, препараты кальция, остеопороз, витамин D, менопауза, денситометрия, консолидация.

Для цитирования: Современные аспекты диагностики и лечения остеопороза. Интервью с С.С. Branco и С.С. Родионовой // РМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 65–70.

ABSTRACT

Current issues of the diagnosis and treatment of osteoporosis

An interview with Prof. Camil Castello Branco (University of Barcelona, Spain), the Chairman of the Council of Affiliated Menopause Societies of the International Menopause Society, and Prof. Svetlana S. Rodionova, the Head of the Center of Osteoporosis (N.N. Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia).

Interdisciplinary discussion of osteoporosis with the participation of gynecologist endocrinologist and traumatologist provided clinicians with relevant information on the prevention and treatment of this disorder. The role of calcium in osteoporosis treatment was highlighted. Recommended daily amount of calcium is 1-1.2 g. Intake of this amount of calcium in osteoporosis is required since the therapy is ineffective in calcium deficiency. Calcium supplement choice in different clinical conditions and specificity of fixed-dose combination (of calcium and vitamin D) prescription are discussed. Special attention is given to ossein-hydroxyapatite complex (OHC) and its advantages in terms of efficacy and safety, ease of use and dose selection (according to European study results). Thus, OHC does not provoke flatulence or dyspepsia. OHC dose can be adjusted for calcium intake with food. Early markers of osteoporosis in postmenopausal women, individual treatment regimens, and specificity of osteotropic pharmacotherapy in high risk of delayed consolidation are described.

Keywords: ossein-hydroxyapatite compound, calcium supplements, osteoporosis, vitamin D, menopause, densitometry, consolidation.

For citation: Current issues of the diagnosis and treatment of osteoporosis. An interview with C.C. Branco and S.S. Rodionova // RMJ. Rheumatology. 2016. № 2. P. 65–70.



В рамках цикла научно-образовательных семинаров для врачей «Современные аспекты диагностики и лечения остеопороза» прошло междисциплинарное обсуждение проблемы остеопороза: выступили гинеколог-эндокринолог, д.м.н., профессор Барселонского университета, председатель CAMS (Council of Affiliated Meno-

pause Societies) Camil Castello Branco с лекцией «Место кальцийсодержащих препаратов в лечении остеопороза: есть ли выбор?» и травматолог, д.м.н., профессор, руководитель Центра остеопороза Центрального института травматологии и ортопедии (ЦИТО) им. Н.Н. Приорова Светлана Семеновна Родионова с лекцией «Проблема остеопороза в травматологии».

После семинара корреспондент «РМЖ» побеседовал с обоими лекторами и задал наиболее важные для нашей аудитории – практикующих врачей вопросы, касающиеся современных аспектов лечения остеопороза.

– *Уважаемый профессор Врансо, скажите, пожалуйста, какие впечатления возникли у Вас при общении с российскими специалистами, занимающимися проблемой остеопороза (ОП)?*

– Это был мой первый визит в Россию, и на моей лекции присутствовали травматологи и ревматологи, у них свой взгляд на ведение пациентов с ОП, но по тому, как они слушали мое выступление и какие задавали вопросы, я понял, насколько важна проблема ОП для этой категории врачей.

– Насколько отличаются подходы в Европе и России к диагностике и лечению ОП?

– На мой взгляд, разнятся не подходы, а специалисты, которые диагностируют и лечат данное заболевание. В Испании данной категорией пациентов в основном занимаются врачи общей практики, гинекологи, ревматологи, терапевты, а травматологи – в значительно меньшей степени, в России же, они, напротив, активно вовлечены в процесс.

– Насколько важна роль препаратов кальция в лечении ОП?

– Кальций – элемент, необходимый для жизни всем людям, не только пациентам с ОП. Кальций играет важную роль в передаче сигнала по нервным волокнам, сокращении сердечной мышцы, обеспечивает стабильность клеточных мембран. Он находится не только в костях, скелете, но и в разных структурах человеческого организма. И при недостаточном потреблении кальция повышается риск не только развития ОП, но и ухудшения сократимости миокарда, развития нежелательных явлений в сосудистой стенке и сердечно-сосудистых заболеваний в целом.

Суточная потребность в кальции составляет около 1000–1200 мг, и пациенты с ОП обязательно должны получать это количество кальция. При его дефиците в организме специфическая терапия (бисфосфонаты, деносумаб, ралоксифен и другие) будет неэффективна, поскольку в основе действия этих препаратов лежит депонирование кальция в костях. Кроме того, в метаболизме кальция важную роль играет витамин D.

– Что, по Вашему мнению, важно учитывать при выборе того или иного препарата кальция? И какие препараты кальция вы наиболее часто используете в своей практике?

– Самое главное, надо помнить, что нет одинакового решения для всех больных, при подборе терапии необходимо учитывать потребности конкретного пациента.

Это касается не только препаратов кальция. Бисфосфонатов тоже много, и каждый препарат работает по-разному, специфическая терапия также подбирается с учетом особенностей каждого пациента.

Если говорить о препаратах кальция, то кальция цитрат предпочтителен при заболеваниях желудка, связанных с недостаточным содержанием соляной кислоты. На цитрат кальция не влияет рН желудка, а другим солям кальция нужна определенная кислотность для всасывания.

Например, если в диете пациента присутствуют оксалаты или фитаты, они затрудняют всасывание кальция, поэтому нужно подобрать препарат, который можно принимать вне зависимости от потребления пищи.

В основном соли кальция рекомендуют принимать с едой (поскольку кислотность в желудке снижается, и соли

кальция лучше всасываются). Преимуществом оссеин-гидроксиапатитного соединения (ОГС) является то, что его можно принимать вне зависимости от приема пищи, что, несомненно, более удобно для пациента.

С приемом солей кальция могут возникать некоторые нежелательные явления (НЯ), но они обычно слабо выражены. Однако для многих пациентов метеоризм или диспепсия, хотя и слабо выраженные, тем не менее создают дискомфорт, а значит, влияют на комплаентность. При приеме ОГС наблюдается наименьшая выраженность НЯ, что является его дополнительным преимуществом.

С одной стороны, всегда учитываются безопасность препарата, переносимость, а с другой стороны – эффективность. Все наши исследования показали, что ОГС имеет большую эффективность, чем другие соли кальция. И в нескольких исследованиях был отмечен его анальгезирующий эффект, который не выявлен у других препаратов кальция.

Еще одно серьезное преимущество данного комплекса – возможность подбирать дозировку препарата. В то время как другие соли имеют большую дозу (1 капсула – 1 г, 1 пакет – 1 г, 1 таблетка – 500 мг), в 1 таблетке ОГС содержится всего 178 мг кальция. И, оценивая потребление кальция с пищей, можно назначить столько кальция, сколько надо данному пациенту.

Крайне важно то, что ОГС превосходит другие соли кальция (карбонат, глюконат, цитрат и так далее) по фармакокинетике – в зависимости от конкретной соли концентрация кальция в сыворотке крови будет превышать физиологические уровни в течение длительного времени – до 12 часов. При приеме ОГС не наблюдается такого превышения, а значит, не повышается риск заболеваний, связанных с гиперкальциемией.

– В России при ОП чаще всего рекомендуются фиксированные комбинации препарата кальция с витамином D. Насколько оправданным, по Вашему мнению, является такой подход?

– Я считаю, что имеется некоторое недопонимание по данному вопросу. Да, пациенту нужны кальций и витамин D, но, назначив ему фиксированную комбинацию, например, 1 г кальция и 400–600 ЕД витамина D, мы не учитываем тот кальций, который пациент принимает с пищей. В сутки пациенту нужно 1–1,2 г кальция, но это не значит, что мы должны давать полную дозу препарата. Пациент может получать 500 мг кальция с пищей и 500 мг – с медикаментозным препаратом. Крайне важно учитывать по-



требление кальция. Представьте себе пациентку с ОП, которая пьет молоко на завтрак, йогурт – на полдник и дополнительно съедает 100 г сыра в сутки. Таким образом, она получает несколько сотен миллиграммов кальция с едой, а если мы назначим ей стандартную дозу кальция 1 г в сутки, то в целом это будет больше 2 г кальция в день! А это, в свою очередь, повышает риск развития нефролитиаза и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Поэтому, на мой взгляд, назначение фиксированных комбинаций кальция с витамином D неверно.

– С вашей точки зрения, насколько схема раздельного приема препарата кальция и витамина D является рациональным подходом?

– Когда кальций и витамин D назначаются раздельно – это индивидуализированный подход к пациенту, и это идеальное решение.

Важно учитывать, что витамин D усиливает всасывание кальция в ЖКТ, что может приводить к пиковому повышению концентрации кальция выше физиологической нормы. Известно, что некоторые соли кальция быстро всасываются и быстро выводятся, что, с одной стороны, приводит к пиковым гиперкальциемиям, а с другой стороны – к тому, что организм не получает необходимого количества кальция на протяжении суток. В этой связи раздельное применение ОГС и витамина D позволяет подобрать наиболее оптимальную дозу без риска развития пиковых гиперкальциемий, так как кальций из ОГС всасывается постепенно на протяжении 12 часов.

Важно отметить, что при приеме ОГС в организм поступает около 712 мг кальция, при этом его эффективность (увеличение МПК) выше, чем при приеме 1000 мг кальция в виде других солей. Это связано с лучшей фармакокинетикой и уникальным составом ОГС.

– ОГС в России чаще всего применяется травматологами у пациентов с переломами и ОП. Насколько оправданно его применение в других областях, например, в ревматологии, гинекологии-эндокринологии, акушерстве?

– В Испании, например, разные препараты по-разному назначаются травматологами, гинекологами и ревматологами. Почему так происходит – никто не знает, просто в каждой стране своя практика назначения. Главное не то, кем назначается препарат, а то, насколько адекватное лечение получает пациент.

ОГС исследован и используется не только в качестве адъювантной терапии для ускорения сращения переломов, но и для профилактики и лечения ОП в различных клинических ситуациях, а также для регуляции кальциево-фосфорного баланса в период беременности и кормления грудью.

– Часто возникает вопрос: можно ли применять ОГС у больных со злокачественными новообразованиями? Не увеличивает ли ОГС риск развития рака?

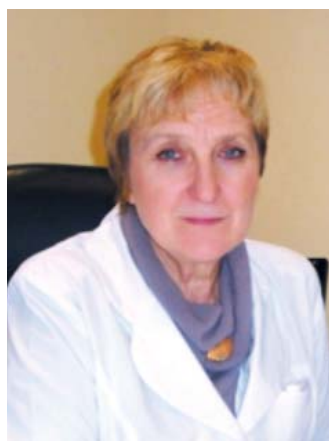
– Конечно, можно применять. Я понимаю, что многих врачей волнует органический компонент препарата, так как там есть факторы роста, но, по моему опыту, нет работ, которые бы показали повышение риска развития рака при использовании ОГС. Лишь у пациентов с новообразованиями костной ткани, у которых повышен риск гиперкальциемии, необходимо ограничить применение ОГС.

– Как вы считаете, если у женщины в постменопаузе произошел перелом, например, лучевой кости, когда следует начинать остеотропную терапию и как долго в этом случае необходимо продолжать лечение?

– В первую очередь этот перелом вызывает подозрение на наличие ОП у пациентки. При остеопоротическом переломе обязательно назначение активного антирезорбтивного препарата, кроме того, необходимы кальций и витамин D, поскольку данная группа препаратов хорошо работает только при достаточном количестве кальция и витамина D.

Вы задали очень важный вопрос, поскольку перелом лучевой кости у женщины – один из первых сигналов ОП, и эффективное лечение этого перелома может стать профилактикой перелома тазобедренной кости.

Как долго продолжать лечение – сложный вопрос. Есть множество препаратов с разными механизмами действия, при их назначении надо учитывать возраст пациентки. Мы можем использовать гормональную терапию (например, тамоксифен), деносумаб и другие препараты. Период лечения также может варьировать. В Испании для женщин незадолго до и вскоре после менопаузы обычно назначается гормональная терапия, через 3 года можно перейти на тиболон. Мы не рекомендуем применять эти препараты после 60–62 лет, так как они повышают риск тромбозов. Затем мы переходим на бисфосфонаты. Конечно, бисфосфонаты можно использовать и раньше, но их не рекомендуется принимать более 5 лет. Кроме того, в 69–70 лет повышается риск атипичных переломов. То есть в зависимости от периода жизни женщины мы можем сочетать разные препараты, поскольку препараты эффективны, но их прием может сопровождаться разными НЯ.



Профессор Светлана Семеновна Родионова

– Уважаемая Светлана Семеновна, позвольте задать Вам несколько вопросов. Насколько необходимым/полезным Вы считаете проведение подобных междисциплинарных семинаров с возможностью обмена международным опытом по проблеме ОП? Есть ли различия в подходах к лечению ОП?

– Совместное проведение лекций очень полезно не только для слушателей, но и для лектора, тем более по такой проблеме, как системный ОП – междисциплинарное заболевание с очень разнообразной клиникой и сложным нарушением метаболизма костной ткани.

У нас нет принципиальных различий в подходах к лечению патологии, но есть некоторые нюансы, которые могут влиять на результат лечения. Взять, к примеру, бисфосфонаты. Их широко используют для лечения системного ОП, и в последние годы все чаще стали отмечать развитие на этом фоне патологических (атипичных) переломов. Доктор Branco также отметил возможность их развития при

приеме бисфосфонатов. Я же считаю, что «вина» осложнения не в бисфосфонатах, а в том, что их назначают без четких показаний. Эти препараты являются антирезорбтивными, то есть они показаны не всем больным ОП, а только тем, у кого показатели резорбции превышают норму. В реальной клинической практике интенсивность резорбции не оценивают, а просто, без индивидуального подхода, назначают препарат. Возможно, в этом и есть различие подхода к лечению системного ОП. Кроме того, мы придаем большое значение в лечении ОП, тем более при назначении бисфосфонатов, препаратам кальция и витамина D. Недостаток этих препаратов или даже их отсутствие при назначении бисфосфонатов и является причиной атипичных переломов. Безусловно, важен и вопрос комплаентности, но для этого нужно не только обсудить с пациентом целесообразность их приема, но и мониторировать процесс лечения, что не всегда выполняется.

– *Травматологи в России редко рекомендуют фармакотерапию пациентам с ОП, при этом известно, что именно они наиболее часто впервые диагностируют ОП. Как Вы считаете, почему это происходит? Должен ли врач-травматолог назначать остеотропную фармакотерапию и в каких случаях?*

– Парадокс в том, что в нашей стране именно травматологи (ЦИТО имени Н.Н. Приорова) первыми начали заниматься проблемой ОП. Еще в 1975 году профессор Сергей Тимофеевич Зацепин, травматолог-ортопед, костный патолог, стоявший у истоков разработки сохранных операций при опухолевом поражении костей скелета, начал использовать фармпрепараты (активные метаболиты) у пациентов с переломами на фоне ОП. Сергей Тимофеевич показал, что ОП – одно из направлений работы травматолога. Правда, в повседневной практике даже сегодня не все травматологи-ортопеды с пониманием относятся к данному заболеванию. Я думаю, что, конечно, не все травматологи должны назначать лечение, но подумать о заболевании должен каждый, так как пациенты с ОП чаще всего впервые обращаются именно к травматологу по поводу боли в позвоночнике или с переломами. Низкоэнергетический перелом – сигнал для обследования на предмет ОП, а лечение должен назначать тот травматолог, который знает принцип лечения ОП. Есть центры ОП в институтах травматологии и многопрофильных больницах, где могут назначить лечение и проводятся обучающие школы по консервативной терапии ОП у пациентов с повреждениями и заболеваниями костей.

– *Когда, по Вашему мнению, врач-травматолог должен задуматься о рекомендации пациенту остеотропной терапии?*

– Травматолог всегда должен думать об ОП, так как почти 70% больных, которые поступают с переломами для стационарного лечения, имеют метаболические нарушения в костной ткани. По данным профессора С.П. Миронова (директора ЦИТО), 47% пациентов, которым проводится операция эндопротезирования по поводу деформирующего артроза, страдают ОП (они об этом не догадываются, так как не обследовались ранее по этому поводу). Это, естественно, сказывается на выживаемости имплантатов, так как у больных с ОП очень высок риск развития ранней асептической нестабильности.

– *Какие пациенты входят в группу риска замедленной консолидации? Когда врач-травматолог должен задуматься о назначении остеотропной фармакотерапии в качестве профилактики замедленной консолидации и последующих переломов?*

– Это люди с множественными или повторными переломами или факторами риска нарушений ремоделирования костной ткани. Это можно уточнить уже при сборе анамнеза. В группу риска ОП входят пациенты с заболеваниями внутренних органов, эндокринными нарушениями, курильщики, люди с низкой физической активностью, низким потреблением кальция. Очень важна двигательная активность – например, доказано, что ходьба в течение 30 минут в день имеет большую эффективность, чем прием некоторых лекарственных препаратов для лечения системного ОП.

– *Насколько оправданно применение остеотропной фармакотерапии в комплексном лечении переломов у пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани и риском замедленной консолидации?*

– Да, оправдан, поскольку в этом случае снижается риск развития ложных суставов, нормализуются сроки консолидации перелома, исключается возможность миграции металлоконструкций и рефрактора.

– *Когда необходимо начинать остеотропную терапию при переломах? И как долго следует ее применять?*

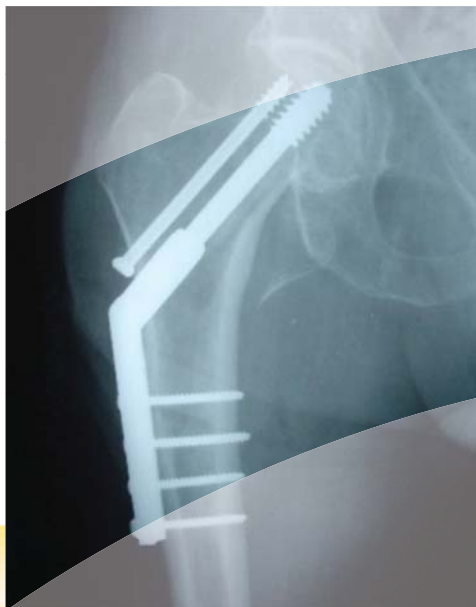
– При наличии факторов риска ОП или подтверждения заболевания (по данным денситометрии или при наличии низкоэнергетических переломов – маркеров ОП) целесообразно сразу назначать препараты кальция и витамина D. В настоящее время отмечается высокий риск замедленной консолидации, и сроки консолидации удлиняются именно из-за широкого распространения нарушений метаболизма костной ткани, в том числе дефицита витамина D или его недостаточности. О чем это говорит? Становится все больше людей с дефектами метаболизма костной ткани. И препараты кальция просто необходимы. Формирование костной мозоли протекает в несколько фаз. В 1–2 фазе роль кальция не так высока, так как его концентрация в зоне перелома низкая, в эти фазы имеют огромное значение локальные факторы активации. Любая клетка – остеокласт, остеобласт – имеет рецепторы к кальцию. И их дифференцировка, развитие, активизация требуют наличия кальция. Особенно важен кальций в 3–4 фазе перелома, когда происходит минерализация, поэтому необходимо назначение препаратов, содержащих как кальций, так и другие компоненты, необходимые для своевременного формирования полноценной костной ткани. К таким препаратам относится ОГС, который травматологам известен очень давно.

Немало исследований было ему посвящено. Например, работа профессора травматолога-ортопеда С.В. Гюльназаровой из г. Екатеринбурга, посвященная лечению ложных суставов. В исследование были включены пациенты, которые поступали в стационар для повторного оперативного вмешательства, причем в исследование вошли только пациенты, у которых в послеоперационном периоде был исключен системный ОП, но был регионарный. Пациентов разделили на 3 группы: в 1-й группе выполнялось только



Остеогенон

Оссеин-гидроксипатитное соединение



- Повышает минеральную плотность костной ткани¹⁻⁴
- Снижает вероятность повторных переломов⁵
- Оптимизирует время сращения переломов⁵⁻⁷
- Отличный профиль переносимости⁸

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Остеогенон.

Регистрационный номер: П N013182/01-300707

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой

Состав: Оссеин-гидроксипатитное соединение (ОГС) – 830 мг

Фармакотерапевтическая группа: кальциево-фосфорного обмена регулятор.

Код АТХ: M05BX

Фармакодинамика: Остеогенон оказывает двойное действие на метаболизм костной ткани: стимулирующее действие на остеобласты и ингибирующее действие на остеокласты. Остеогенон содержит необходимые компоненты для синтеза костной ткани. Кальций, входящий в состав препарата, содержится в нем в виде гидроксиапатита (в соотношении с фосфором 2:1), что способствует более полному его всасыванию из ЖКТ; кроме того, он ингибирует выработку паратормона и предотвращает гормонально обусловленную резорбцию костной ткани. Замедленное высвобождение кальция из гидроксиапатита обуславливает отсутствие пика гиперкальциемии. Фосфор, участвующий в кристаллизации гидроксиапатита, способствует фиксации кальция в кости и тормозит его выведение почками.

Органический компонент препарата (оссеин) содержит локальные регуляторы

ремоделирования костной ткани (трансформирующий фактор роста – бета (β-TGFβ), инсулиноподобные факторы роста I, II (IGF-I, IGF-II), остеонектин, коллаген первого типа), которые активизируют процесс костеобразования и угнетают резорбцию костной ткани. Коллаген первого типа обеспечивает формирование костной матрицы.

Показания для применения:

– профилактика и лечение остеопороза любой этиологии (в том числе первичного и вторичного);
– коррекция остеопении и нарушений кальциево-фосфорного баланса, в том числе в период беременности и лактации;

– ускорение заживления переломов костей.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата, гиперкальциемия, выраженная гиперкальциемия, детский возраст.

Применение в период беременности и грудного вскармливания: Применение в период беременности и лактации возможно по рекомендации врача.

Способ применения и дозы: Внутрь. При остеопорозе: по 2–4 таблетки 2 раза в сутки.

По другим показаниям: по 1–2 таблетки в сутки. Продолжительность лечения определяется состоянием пациента.

Побочные действия: В крайне редких случаях (1/1000000) возможны: аллергические реакции, гиперкальциемия и гиперкальциурия при длительном применении.

Передозировка: О случаях передозировки не сообщалось.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Остеогенон замедляет всасываемость препаратов железа и тетрациклинов, поэтому при совместном назначении интервал между их приемом должен составлять не менее 4 часов. Возможность риска гиперкальциемии ввиду усиления резорбции кальция при одновременном применении Остеогенона с витамином D или тиазидными диуретиками оценивается врачом.

Особые указания: У пациентов, предрасположенных к мочекаменной болезни, может потребоваться коррекция режима дозирования препарата врачом-специалистом в зависимости от лабораторных показателей.

У больных с нарушениями функции почек следует избегать длительного приема высоких доз.

Срок годности: 4 года.

Условия отпуска: По рецепту врача.

Произведено: Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Прогифарм, 45500 Жен, Франция.

Адрес в России: ООО «Пьер Фабр», 119435 Москва, Саввинская наб., д. 15,

Тел: (495) 789-95-33.

Перед применением следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Остеогенон.

Литература: 1. Fernández Pareja A et al. Clin Drug Invest. 2007. 2. Castelo-Branco, J The North American Menopause Society, 2009, Vol. 16, No. 5, pp. 984/991. 3. Castelo-Branco C et al. J Reprod Med., 1999. 4. DAMBACHER MA et al. Internist (Berl.), 1986 Mar; 27(3):206-13. 5. Родионова С. С., "Вестник травматологии и ортопедии им. Приорова", 2001, №4, 41–46. 6. Dr. Mills et al. 1982. 7. С. В. Гольназарова, "Проблемы остеопороза" 2011, том 14, №3, стр. 39–43. 8. Haya J et al. 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility. Vienna, Austria. 2013.



хирургическое вмешательство, во 2-й группе – хирургическое лечение (вне очагового остеосинтеза) дополнялось назначением препаратов кальция и витамина D, в 3-й группе хирургическое вмешательство сопровождалось приемом ОГС. Во всех 3-х группах наблюдалось сращение ложного сустава, но сроки сращения различались. Наилучшие результаты были отмечены в группе принимавших ОГС. Неплохие результаты применения ОГС были получены и профессором С.Н. Измалковым при лечении переломов, и другими авторами.

Мой опыт применения ОГС у пациентов с политравмой также свидетельствует о целесообразности назначения препарата уже с первых дней после оперативного вмешательства – сроки консолидации сокращались на 2–3 недели. Профессор Branco говорил об обезболивающем эффекте ОГС. Важно сделать ремарку: болевой синдром снимается за счет увеличения интенсивности костеобразования, уменьшения количества микропереломов. Почему возникают боли при ОП даже без переломов шейки бедра? Потому что накапливаются микропереломы трабекулы, это меняет прочность, амортизационные свойства костной ткани – возникает боль при статической нагрузке, а в положении лежа болевой синдром исчезает. При лечении ОГС болевой синдром уменьшается только через некоторый период времени, а не сразу, как, например, при приеме НПВП. Это обусловлено именно уменьшением числа микропереломов, так как количество и качество костной ткани улучшаются, и это приводит к уменьшению боли. При дозировании препаратов кальция всегда надо помнить о соотношении цена/эффективность. Необходимые в сутки 1000 мг кальция можно «набрать» одним ОГС, но важно помнить, что часть кальция (500–800 мг) организм получает с пищей, поэтому достаточно применять около 4 таблеток ОГС в сутки. В некоторых случаях, когда есть выраженный дефицит каль-

ция, множественные травмы, тяжелый ОП, риск гипокальциемии на фоне приема антирезорбтивных препаратов, можно увеличивать дозу до 6 таблеток на короткий период времени.

– На что бы Вы хотели обратить внимание врачей-травматологов в России при обсуждении проблемы ОП?

– Любой ортопед-травматолог должен знать, что его пациент с переломом или ортопедической патологией с большой вероятностью может страдать ОП. У него могут быть и нарушения метаболизма костной ткани, связанные с наличием целого ряда факторов риска, что, в конечном счете, удлинит срок лечения или даже станет причиной нарушений консолидации. Поэтому после выявления ранее перечисленных факторов риска необходимо назначить препараты кальция и витамина D. Правда, их назначение следует контролировать, определяя уровень кальция в крови. В сложных случаях надо направлять пациента к специалисту, который больше знает и разбирается в этом вопросе. В ЦИТО проводятся консультативные приемы, организуются выездные консультации, дистанционные круглые столы, есть сайт, куда можно прислать вопрос о тактике лечения. Травматолог, который игнорирует проблему ОП, – это доктор, который «играет» не только против пациента, но и против себя.

Если говорить о продолжительности лечения, то препараты необходимо принимать до момента полной консолидации перелома. Далее врач, который занимается лечением системного ОП (это может быть и травматолог, но специализирующийся на данной проблеме, как, например, травматологи центра ОП ЦИТО), продолжает лечение, так как системный ОП – это хроническое заболевание.

Интервью взяла Е.В. Каннер

Диацереин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования

Профессор А.М. Лила, Л.В. Мартынова, В.А. Лила

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) отличается как значительной гетерогенностью в плане клинических проявлений, так и различной скоростью прогрессирования структурных нарушений, поэтому основными задачами, стоящими в настоящее время перед клиницистами и исследователями, являются выделение контингента пациентов с быстропрогрессирующими вариантами течения заболевания и разработка оптимального эффективного алгоритма терапевтического воздействия.

Диацереин является одним из симптоматических препаратов медленного действия для лечения ОА (SYSADOA), механизм действия которого заключается в ингибировании продукции и патофизиологических эффектов ИЛ-1.

Целью данного исследования являлось изучение клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата Диафлекс (диацереин) в сравнении с хондроитина сульфатом натрия у больных с ОА коленных суставов при непрерывном приеме в течение 12 мес., а также оценка эффекта последствия препаратов.

Материалы и методы. В исследование было включено 30 больных (28 женщин и 2 мужчины) с ОА коленных суставов II–III стадии. Общая продолжительность исследования составила 15 мес. (12 мес. – прием препаратов и 3 мес. – наблюдение). Все пациенты были рандомизированы в 2 группы по 15 больных в каждой: 1-я принимала Диафлекс, 2-я – хондроитина сульфат натрия.

Результаты. Анализ результатов 12-месячного применения препаратов Диафлекс и хондроитина сульфата натрия у больных с ОА коленных суставов показал их эффективность в отношении купирования клинических симптомов заболевания (боль, скованность, ограничение движений) на фоне отмены НПВП и снижения дозы (или полной отмены) парацетамола. Диафлекс продемонстрировал более быстрый (через 2–4 нед.) клинический эффект в отношении симптомов ОА, в т. ч. при поражении мелких суставов кистей, что, вероятно, связано с особенностями механизма действия препарата. Более выраженный эффект последствия наблюдался при применении Диафлекса, что подтверждает нарастание положительной динамики индекса WOMAC и после окончания 12-месячного курса терапии.

Выводы. Назначение диацереина позволяет эффективно купировать симптомы остеоартрита, а также минимизировать развитие побочных эффектов терапии у коморбидных больных за счет уменьшения дозы (длительности назначения) НПВП и других лекарственных средств.

Ключевые слова: диацереин, SYSADOA, остеоартрит, коморбидность.

Для цитирования: Лила А.М., Мартынова Л.В., Лила В.А. Диацереин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования // РМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 70–77.

ABSTRACT

Diacerein in the treatment of knee osteoarthritis: comparative study

Lila A.M., Martynova L.V., Lila V.A.

Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov

Background. Osteoarthritis (OA) is characterized by clinical heterogeneity and different rate of structural changes. Hence, the most important goals for clinicians and scientists are to identify patients with rapidly progressive disease and to develop optimal effective therapeutic algorithm.

Diacerein is a symptomatic slow-acting drug for OA (SYSADOA) which inhibits production and effects of interleukin-1.

Aim. To compare clinical efficacy, tolerability, and safety of Diaflex/diacerein and sodium chondroitin sulfate taking continuously for 12 months as well as to evaluate the aftereffect of these drugs in knee OA.

Patients and methods. 30 patients (28 women and 2 men) with OA stages II–III were enrolled in the study. The overall duration of the study was 15 months (12 months of taking the drugs and 3 months of the follow-up). The patients were randomized into two groups (15 patients each) to receive either Diaflex (group 1) or sodium chondroitin sulfate (group 2).

Results and discussion. 12-month use of Diaflex and sodium chondroitin sulfate improves clinical signs of knee OA (pain, rigidity, movement limitation) even after NSAID or paracetamol withdrawal or decrease in dosage. Diaflex reduces OA symptoms more rapidly (in 2–4 weeks) including small hand joints. This phenomenon can be related to the mechanism of action of the drug. The aftereffect of Diaflex was superior to that of chondroitin thus indicating the improvement in WOMAC scale even after discontinuation of 12-month therapy.

Conclusions. In patients with comorbidities, diacerein effectively stops symptoms of osteoarthritis and minimizes side effects of the treatment due to the reduced dosage (duration of use) of NSAIDs and other drugs.

Keywords: diacerein, SYSADOA, osteoarthritis, comorbidity.

For citation: Lila A.M., Martynova L.V., Lila V.A. Diacerein in the treatment of knee osteoarthritis: comparative study // RMJ. Rheumatology. 2016. № 2. P. 70–77.

Остеоартроз – одно из наиболее распространенных заболеваний суставов, встречающееся преимущественно в средней и старшей возрастных группах. Поскольку в мире наблюдается постоянное увеличение числа людей пожилого возраста, остеоартроз становится все более значимой проблемой здравоохранения.

В последние годы активно изучается патогенез остеоартроза, при этом значительная роль отводится провоспалительным механизмам развития заболевания и, в частности, цитокиновой регуляции. В связи с этим обсуждается и сама дефиниция данной нозологической формы – большинство авторов предлагают пользоваться термином «остеоартрит», который мы и будем использовать в дальнейшем.

Основным клиническим проявлением остеоартрита (ОА) является боль в пораженном суставе, интенсивность которой зависит как от выраженности воспалительных изменений, так и от стадии ОА (структурных нарушений хрящевой ткани, субхондральной кости и окружающих сустав

мягких тканей). Заболевание отличается как значительной гетерогенностью в плане клинических проявлений, так и различной скоростью прогрессирования структурных нарушений, поэтому основными задачами, стоящими в настоящее время перед клиницистами и исследователями, являются выделение контингента пациентов с быстро прогрессирующими вариантами течения ОА и разработка оптимального эффективного алгоритма терапевтического воздействия.

Роль провоспалительных цитокинов в развитии остеоартрита

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенетических механизмов развития ОА, причинно-следственные связи в процессе его развития и прогрессирования окончательно не установлены. Консенсусным является понимание того, что ОА – это гетерогенное заболевание с различными факторами риска развития и его дальнейшего течения. При этом наиболее важной задачей является

установление механизмов быстрого прогрессирования ОА крупных суставов (с тяжелыми структурными повреждениями суставных тканей) и возможностей фармакологической коррекции таких нарушений, т. к. эта категория пациентов, как правило, уже через 5–7 лет нередко нуждается в хирургическом лечении.

В здоровом суставе гомеостаз хряща и кости поддерживается благодаря сбалансированности анаболических и катаболических процессов, которые регулируются про- и противовоспалительными медиаторами, в т. ч. интерлейкинами (ИЛ-1, -2, -6 и др.), фактором некроза опухоли- α (ФНО- α) и др. [1]. При ОА гиперпродукция ИЛ-1 приводит к смещению баланса в сторону катаболических и антианаболических процессов, следствием чего являются снижение синтеза компонентов хрящевого матрикса, усиление его деградации и ремоделирование субхондральной кости. В частности, доказана способность ИЛ-1 усиливать образование хондроцитами катаболических факторов – матриксных металлопротеиназ (ММП) и оксида азота (NO), а также снижать экспрессию специфических ферментов – тканевых ингибиторов металлопротеиназ (tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP)), ингибирующих активность ММП [2, 3]. ИЛ-1 также обладает способностью индуцировать синтез активаторов энзимов, одним из которых является урокиназоподобный активатор плазминогена. Плазминоген, в свою очередь, активирует про-ММП, что ведет к последующей деградации хрящевого матрикса [2].

Доказано, что ИЛ-1 опосредованно индуцирует апоптоз хондроцитов и синовиоцитов, а также играет ключевую роль в индукции воспалительных реакций, следствием чего является нарушение функциональной активности хондроцитов и уменьшение объема хрящевой ткани при ОА [1]. Наряду со стимуляцией продукции других провоспалительных цитокинов ИЛ-1 по механизму положительной обратной связи индуцирует повышенную собственную выработку клетками-продуцентами. Так, сигнал,

передаваемый на рецептор ИЛ-1, вызывает активацию фактора транскрипции и ядерного фактора κB (NF- κB), которые, в свою очередь, активируют экспрессию гена ИЛ-1, что ведет к дальнейшему образованию цитокина с развитием целого каскада патофизиологических реакций: деградации хряща, ремоделированию субхондральной кости и прогрессированию воспалительных изменений [4].

Таким образом, учитывая патогенетическое значение ИЛ-1 в индукции и поддержании воспалительного процесса при ОА посредством влияния на механизмы апоптоза хондроцитов, костное ремоделирование, снижение активности анаболических процессов в хрящевой ткани, приводящих к деградации внеклеточного матрикса и прогрессированию заболевания, следует отметить, что лекарственные препараты, влияющие на продукцию и активность ИЛ-1, могут потенциально способствовать замедлению процессов прогрессирования ОА.

Диацереин – компонент патогенетической терапии остеоартрита

Одним из симптоматических препаратов медленного действия для лечения ОА (SYSADOA – Symptomatic slow-activ drug in osteoarthritis) является диацереин, механизм действия которого заключается в ингибировании продукции и патофизиологических эффектов ИЛ-1. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что существенный положительный эффект от его применения наступает через 2–4 нед. от начала приема препарата с клинически значимыми отличиями от плацебо на 4–6-й нед. [5, 6]. Улучшение симптомов заболевания наблюдается также и через некоторое время после окончания курса терапии (так называемый «эффект последствия»), что является важным позитивным фактором, влияющим на долгосрочную стратегию лечения ОА (с учетом хронического течения заболевания).

Диацереин обладает уникальным механизмом действия, отличающим его от других лекарственных препаратов для лечения ОА. В частности, в многочисленных исследованиях было показано эффективное ингибирование диацереином продукции и активности ИЛ-1 и других катаболических цитокинов, которые экспрессируются при ОА, что сопровождалось уменьшением степени деградации хрящевой ткани [7, 8]. Этому способствовало также снижение активности плазмина, ММП и других протеаз, оказывающих отрицательное влияние на матрикс хряща. Кроме того, в исследовании N. Felisaz et al. (1999) было продемонстрировано, что диацереин обладает способностью увеличивать экспрессию трансформирующих факторов роста (TGF- β 1 и - β 2) в культуре хондроцитов, что приводило к увеличению числа и активности клеток с повышением образования гиалуронана, коллагена и протеогликанов [9]. Таким образом, диацереин, обладая проанаболическим воздействием на хрящ, может рассматриваться как важный фармакологический агент в комплексной терапии ОА.

Эта точка зрения подтверждена результатами исследования M. Dougados et al. (2001), которые провели оценку структурно-модифицирующего действия диацереина у больных с первичным коксартрозом [10]. Авторы установили, что рентгенографическое прогрессирование (сужение суставной щели тазобедренного сустава не менее чем на 0,5 мм) в группе больных, принимавших диацереин, было значительно менее выражено и развивалось позднее по

Таблица 1. Характеристика групп обследованных пациентов

Показатель	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 15)
Пол (ж/м)	13/2	15/0
Возраст, годы	61,2 $\pm$ 5,0	59,6 $\pm$ 7,4
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8 $\pm$ 5,2	31,3 $\pm$ 6,0
Длительность заболевания, годы	5,4 $\pm$ 4,0	6,5 $\pm$ 5,0
Рентгенологическая стадия:		
II	12	13
III	3	2

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у обследованных пациентов

Диагноз	Количество больных
Гипертоническая болезнь I–II стадии	20 (66,7%)
Дорсопатия	7 (23,3%)
Сахарный диабет 2-го типа	5 (16,7%)
Ожирение	5 (16,7%)
Гипотиреоз	4 (13,3%)
Диффузно-узловой зоб	3 (10%)
Остеопороз	2 (6,7%)

сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо. Важным преимуществом диацереина является также установленный факт наличия эффекта последствия при его применении, что было продемонстрировано в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании K. Pavelka et al. [11].

Диацереин в терапии ОА коленных суставов

Целью данного исследования явилось изучение клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата диацереин (Диафлекс) в сравнении с хондроитина сульфатом натрия у больных с ОА коленных суставов при непрерывном приеме в течение 12 мес., а также оценка эффекта «последствия» препаратов.

Материал и методы

В исследование было включено 30 больных (28 женщин и 2 мужчины) с ОА коленных суставов II–III стадии (по Kellgren – Lawrence), соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (АКР, 1986 г.). Средний возраст больных составил $60,4 \pm 6,2$ года, длительность заболевания – $5,9 \pm 4,5$ года.

Исследование проводилось в соответствии с основными принципами надлежащей клинической практики. Участие в исследовании допускалось только после добровольного подписания пациентом информированного согласия и получения разрешения локального этического комитета.

При включении пациентов в исследование учитывались следующие критерии:

- мужчины и женщины в возрасте 45–75 лет;
- первичный тибеофemorальный ОА коленного сустава (согласно критериям АКР, 1986 г.);
- боль при ходьбе > 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- рентгенологическая стадия II–III (по Kellgren – Lawrence).

Критерии исключения:

- вторичный гонартроз (в т. ч. при ревматоидном артрите, подагре, после внутрисуставного перелома и др.);
- внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, препаратов гиалуроновой кислоты в течение 3-х мес. до начала исследования;
- асептический некроз мыщелков бедренной и/или большеберцовой кости;
- предшествующие оперативные вмешательства на коленном суставе;
- сопутствующие тяжелые заболевания: артериальная гипертензия III стадии, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, тяжелые поражения печени и почек;
- острая язва желудка (12-перстной кишки) в течение последнего месяца перед исследованием.

Критериями исключения больного в ходе исследования являлись неэффективность терапии (сохранение или усиление болевого синдрома, требующее изменения тактики лечения), развитие серьезных нежелательных явлений, отказ пациента от исследования или нарушение протокола исследования.

Общая продолжительность исследования составила 15 мес. (12 мес. – прием препаратов и 3 мес. – наблюдение). Всего было запланировано 8 визитов: В.0 – скрининг, период «отмывки» (3–7 дней) в случае предшествующего приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); В.1 – рандомизация, начало терапии; В.2 – В.7 – плановые визиты через 2 нед., 1,5, 3, 6, 9 и 12 мес. после начала терапии соответственно и В.8 – заключительный осмотр через 3 мес. после окончания терапии (оценка последствия препаратов).

Для оценки эффективности и безопасности терапии использовались следующие критерии: интенсивность боли по ВАШ (мм), тест «Встань и иди» (в секундах), индекс WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность), опросник состояния здоровья EQ-5D, потребность в анальгетиках, оценка эффективности терапии врачом и пациентом, оценка переносимости проводимой терапии.

Все пациенты были рандомизированы в 2 группы по 15 больных в каждой: 1-я принимала диацереин (Диафлекс) в дозе 50 мг 2 р./сут в течение 12 мес., 2-я – хондроитина сульфат натрия (Хондроксид) в дозе 500 мг 2 р./сут. При наличии у пациента болевого синдрома в первые 7 дней терапии допускалось назначение парацетамола до 2 г/сут, а затем – по требованию. Характеристика групп обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Практически у всех обследованных пациентов были диагностированы коморбидные состояния (табл. 2).

Из 30 больных, включенных в исследование, полный курс лечения завершили 26 (86,7%); на протяжении исследования из каждой группы вышло по 2 пациента: из 1-й – из-за развития побочных явлений (диарея, кожная сыпь), из 2-й – в результате низкой эффективности терапии.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием стандартных методов, в т. ч. сравнение в группах по методу Вилкоксона для количественных показателей и χ^2 – для качественных.

Результаты

Основными жалобами больных, страдающих ОА, являются боли в пораженном суставе и последующее нарушение его функциональной активности, а само заболевание при этом нелетально, поэтому очень важными критериями оценки комбинированной терапии являются степень купирования болевого синдрома и улучшение функциональной активности пациентов, что в конечном итоге оказывает влияние на качество жизни больных. Также важным было изучить не только время

Таблица 3. Динамика индекса ВАШ боли у обследованных больных

Группа	Начало терапии (В.1)	Через 6 мес. (В.5)	Через 12 мес. (В.7)	Через 15 мес. (В.8)
1-я	$56,2 \pm 13,5^*$	$23,3 \pm 16,9^*$	$25,4 \pm 17,7^*$	$28,9 \pm 25,6^*$
2-я	$55,7 \pm 12,3^*$	$24,8 \pm 20,2^*$	$28,4 \pm 19,3^*$	$31,6 \pm 16,3^*$

* $p > 0,05$

наступления анальгетического эффекта, но и его продолжительность.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных на фоне приема исследуемых препаратов наблюдалось значимое уменьшение болевого синдрома, что выразилось в снижении индекса ВАШ (табл. 3). Следует обратить внимание на то, что, несмотря на отсутствие достоверных различий в группах в зависимости от длительности терапии, показатель ВАШ (боли) сохранялся < 30 на протяжении всего периода активного приема препаратов. Пациенты с сопутствующим ОА кистей (формирующиеся узелки Гебердена были диагностированы у 4-х пациентов 1-й группы и у 2-х из 2-й группы) отмечали значимое уменьшение болей в дистальных межфаланговых суставах уже на 7–10 сут от начала приема Диафлекса.

Для оценки функциональной активности пациентов использовался тест «Встань и иди», который проводился всем больным до начала лечения, в процессе терапии и спустя 3 мес. после завершения курса фармакотерапии. В соответствии с протоколом для проведения теста мы использовали кресло с подлокотниками, секундомер. Пациента просили встать с кресла, пройти 5 м, обойти предмет, расположенный на полу, вернуться и сесть на кресло. Время фиксировалось секундомером. Этот тест хорошо отражает реальные возможности пациента в повседневной жизни, т. к. в зависимости от выраженности стартовых болей в пораженном коленном суставе и интенсивности болей в целом можно оценить функциональные способности больного.

Согласно представленным данным (рис. 1), в динамике у обследованных больных время на выполнение данного теста сокращалось, что свидетельствует о повышении функциональной активности и уменьшении выраженности стартовых болей. Значимой разницы между группами выявлено не было. Следует отметить, что результаты данного теста оставались стабильными и после окончания фармакотерапии (период В.7 – В.8).

При анализе суммарного индекса WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность суставов) у больных 2-й группы отмечалось практически линейное его снижение на протяжении всего периода наблюдения, в то время как у пациентов 1-й группы (принимавших Диафлекс) динамика этого показателя существенно отлича-

лась (рис. 2). Так, в первые 6 мес. терапии наблюдалось выраженное снижение индекса WOMAC с последующей его стабилизацией и формированием «плато» на достаточно низком уровне вплоть до визита 8.

При изучении отдельных показателей индекса WOMAC (оценка боли, функциональной недостаточности суставов) у обследованных больных в 2-х группах наблюдалась такая же тенденция – более выраженный клинический эффект, включая и скорость его развития, при применении Диафлекса (рис. 3, 4). Таким образом, можно констатировать, что анальгетический эффект при использовании Диафлекса является более выраженным и развивается раньше, чем в случае применения хондроитина сульфата натрия.

С представленными данными коррелировала и общая оценка эффективности терапии исследуемыми препаратами (рис. 5). Так, «значительное улучшение» и «улучшение» констатировали 11 пациентов, принимавших Диафлекс, а «отсутствие эффекта» или «ухудшение» – 2 (во 2-й группе – 9 и 4 больных соответственно). На фоне применения исследуемых препаратов у больных обеих групп снизилась общая потребность в приеме парацетамола, при этом анальгетик был полностью отменен у 7 (46,7%) пациентов,

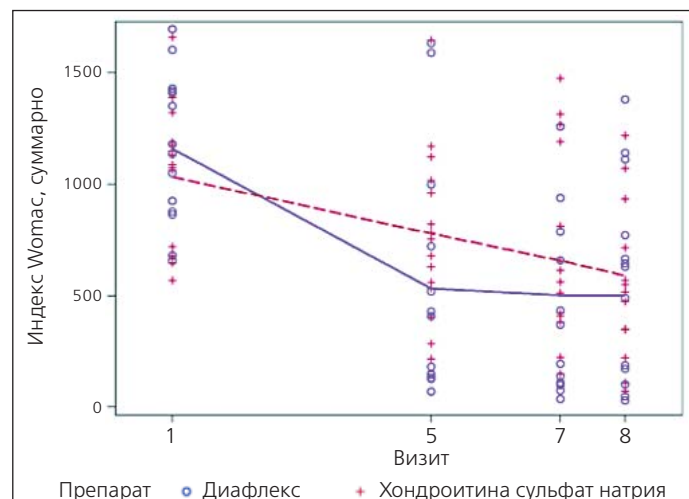


Рис. 2. Динамика суммарного индекса WOMAC у исследуемых пациентов

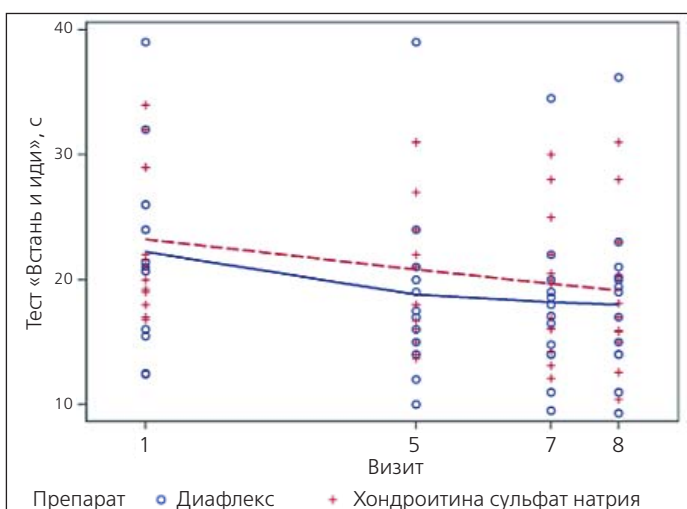


Рис. 1. Динамика показателей теста «Встань и иди» у исследуемых пациентов

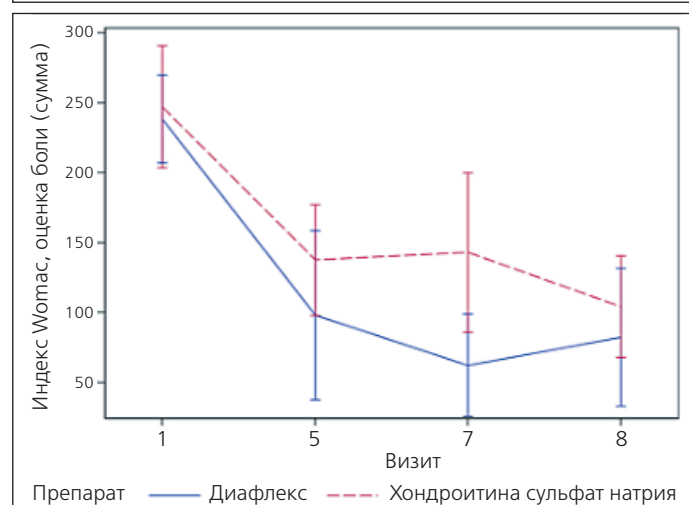


Рис. 3. Динамика индекса WOMAC (оценка боли) у исследуемых пациентов

ДИАФЛЕКС

ДИАЦЕРЕИН КАПСУЛЫ 50 МГ № 30

НПВП НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

*Курс на эффективность
и безопасность!*

Реклама



Для длительного контроля
хронической боли и воспаления
при заболеваниях
костно-мышечной системы



Без рисков развития
НПВП-гастропатий
и тромбозмболических
осложнений



ROMPHARM COMPANY

принимающих Диафлекс, и у 3 (20%), принимающих хондроитина сульфат натрия.

Можно констатировать, что больные, принимавшие Диафлекс, в целом лучше оценивали эффективность терапии, чем пациенты 2-й группы, что, возможно, было связано с субъективными ощущениями от более быстрого купирования болевого синдрома. В то же время, как уже было отмечено ранее, при сравнении итоговых результатов различных показателей как к концу терапевтической фазы (В.7 – 12 мес.), так и в период последующего наблюдения (В.8 – 15 мес.) достоверных различий между группами получено не было.

Переносимость исследуемых препаратов была удовлетворительной. За весь период из исследования выбыло 4 пациента: 2 больных из 1-й группы – по причине непереносимости исследуемого препарата и 2 больных из 2-й группы – в связи с неэффективностью терапии (ухудшение состояния, потребовавшее проведения внутрисуставных инъекций – больные были исключены на визитах В.6 и В.7 соответственно). Двое больных 1-й группы были исключены из исследования на 2 и 4 визитах (В.2 и В.4) из-за развития диареи (снижение дозы препарата до 50 мг/сут, как рекомендуется в таких случаях в инструкции по применению Диафлекса, не предусматривалось протоколом), также 3 (20%) пациента из этой группы отмечали незначительное потемнение мочи (метаболиты препарата преимущественно выводятся с мочой).

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что длительное применение симптоматических препаратов медленного действия (SYSADOA) – Диафлекса и хондроитина сульфата натрия является эффективным методом лечения ОА коленных суставов с учетом их влияния на боль и функциональную активность пациентов. Так как ОА, по сути, является нелетальным заболеванием, то различные существующие на сегодняшний день терапевтические методы (фармакологические и нелекарственные), обладающие минимальными побочными эффектами при высоком терапевтическом индексе, могут рассматриваться как наиболее перспективные у этих пациентов при долгосрочном использовании.

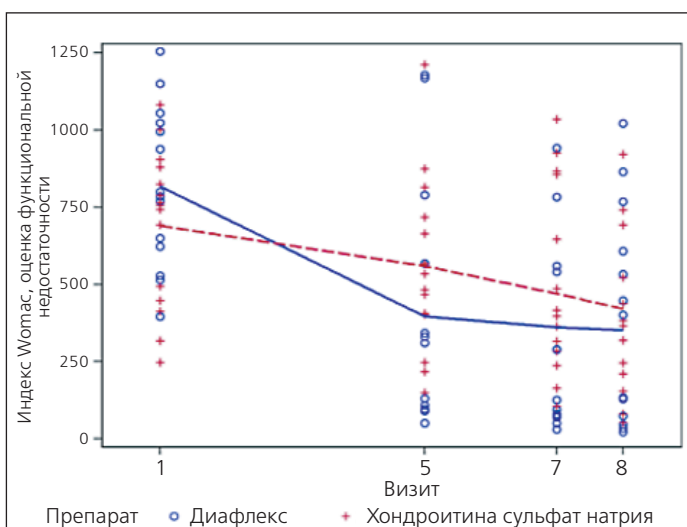


Рис. 4. Динамика индекса WOMAC (оценка функциональной недостаточности) у исследуемых пациентов

Анализ результатов 12-месячного применения препаратов Диафлекс и хондроитина сульфат натрия у больных с ОА коленного сустава показал их эффективность в отношении купирования клинических симптомов заболевания (боль, скованность, ограничение движений) на фоне отмены НПВП и снижения дозы (или полной отмены) парацетамола. Вместе с тем, с учетом данных проведенного исследования, применение Диафлекса может быть предпочтительным у пациентов с ОА коленного сустава из-за более быстрого нарастания клинического эффекта, а также у больных с полиостеоартритом с формирующимися узелками Гебердена в связи с хорошей анальгетической эффективностью препарата в отношении мелких суставов кистей. Прием Диафлекса у обследованных больных сопровождался положительным клиническим эффектом уже через 2–3 нед. от начала приема препарата и нарастал на протяжении всего периода лечения. Так, уже к 4-й нед. у пациентов отмечалась положительная динамика всех изучаемых клинических симптомов: выраженности болевого синдрома, в т. ч. стартовых болей, скованности, функции суставов.

Представленные результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что диацереин значительно улучшает симптомы болезни по сравнению с плацебо, обладает выраженным последствием и не вызывает тяжелых нежелательных явлений, в связи с чем он рекомендуется в качестве препарата для длительной терапии ОА [12].

Выводы

1. Применение симптоматических препаратов медленного действия – Диафлекса и хондроитина сульфата натрия у больных с ОА коленных суставов продемонстрировало высокую клиническую эффективность, безопасность, хорошую переносимость, редкое возникновение нежелательных реакций.

2. Диафлекс продемонстрировал более быстрый (через 2–4 нед.) клинический эффект в отношении симптомов ОА, в т. ч. при поражении мелких суставов кистей, что, вероятно, связано с особенностями механизма действия препарата.

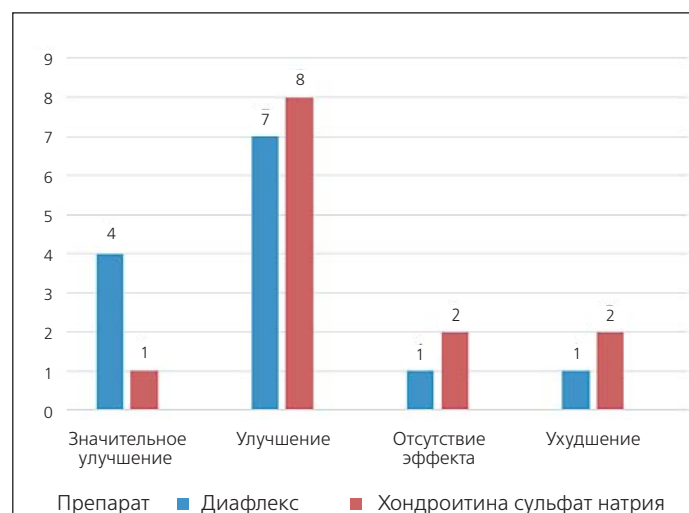


Рис. 5. Общая оценка эффективности терапии препаратом Диафлекс и хондроитина сульфатом натрия (мнение врача)

3. Назначение препаратов из группы SYSADOA позволяет минимизировать развитие побочных эффектов у коморбидных больных за счет уменьшения дозы (длительности назначения) НПВП и других лекарственных средств.

4. Более предпочтительными являются терапевтические курсы продолжительностью 6 мес. и более, а наличие у этих препаратов эффекта последствия позволяет проводить курсовую терапию ОА.

5. Более выраженный эффект последствия наблюдался при применении Диафлекса, что подтверждает нарастание положительной динамики индекса WOMAC и после окончания 12-месячного курса терапии. Полученные результаты мы связываем с механизмом действия диацереина.

Литература

1. Pelletier J.P., Di Battista J.A., Roughley P. et al. Cytokines and inflammation in cartilage degradation // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1993. P. 545–568.
2. Dozin B., Malpeli M., Camardella L. et al. Response of young, aged and osteoarthritic human articular chondrocytes to inflammatory cytokines: molecular and cellular aspects // *Matrix Biol.* 2002. Vol. 21 (5). P. 449–459.

3. Rediske J., Koehne C.F., Zhang B., Lotz M. The inducible production of nitric oxide synthase in human chondrocytes // *Osteoarthritis Cartilage.* 1994. Vol. 2. P. 199–206.
4. Barnes P.J., Karin M. Nuclear factor-kappa B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases // *N. Engl. J. Med.* 1991. Vol. 336 (15). P. 1066–1071.
5. Nguyen M., Dougados M., Berdahl L., Amor B. Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip // *Arthritis Rheum.* 1994. Vol. 37 (4). P. 529–536.
6. Pelletier J.P., Yaron M., Haraoui B. et al. Diacerein in osteoarthritis of the knee // *Arthritis Rheum.* 2000. Vol. 43 (10). P. 2330–2348.
7. Martel-Pelletier J., Mineau F., Jolicoeur F.C. et al. In vitro effects of Diacerein and Rhe-in on IL-1 and TNF- systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes // *J.Rheumatol.* 1998. Vol. 25. P.753–762.
8. Sanchez C., Mathy-Hartert M., Deberg M.A. et al. Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads // *Biochem.Pharmacol.* 2003. Vol. 65 (3). P. 377–388.
9. Felisaz N., Boumediene K., Ghayor C. et al. Stimulating effect of Diacerein on TGF- 1 and 2 expression in articular chondrocytes cultured with and without IL-1 // *Osteo.Cart.* 1999. Vol. 7. P. 255–264.
10. Dougados M., Nguyen M., Berdahl L. et al. for the ECHODIAN Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year, placebo-controlled trial // *Art.Rheum.* 2001. Vol. 44 (11). P. 2539–2547.
11. Pavelka K., Trc T., Karpas K. et al. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three month treatment period // *Arthr.Rheum.* 2007. Vol. 56. P. 4055–4064.
12. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerhein in the treatment osteoarthritis // *Arch.Int.Med.* 2006. Vol. 166. P. 1899–1906.

Фасеточная артропатия: избранные вопросы терминологии, диагностики и терапии

Д.м.н. Л.Н. Долгова¹, д.м.н. И.Г. Красивина², Н.В. Кириллов³

¹НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ярославль ОАО «РЖД»

²ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ООО «Диагностический центр «Томоград-Ярославль»

РЕЗЮМЕ

Боль в спине является актуальной междисциплинарной медицинской проблемой. В обзоре литературы систематизированы современные классификационные подходы к терминологии и нозологической принадлежности данного широко распространенного синдрома. Предложена дифференциально-диагностическая таблица основных дорсопатических синдромов: миофасциального, артропатического, мышечно-тонического и сегментарной нестабильности. Основное внимание уделено фасеточной артропатии как одной из частых локализаций остеоартроза. Обсуждаются диагностические возможности комплексного интервенционного алгоритма ведения пациента с болью в спине, предполагающего выполнение фасеточной, эпидуральной либо крестцово-подвздошной инъекции местного анестетика и/или глюкокортикостероидного препарата. Демонстрирована доступность визуализации дугоотростчатых суставов при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). В лечении фасеточной артропатии в качестве первого ряда терапевтических мероприятий рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также медленнодействующих симптом-модифицирующих средств, содержащих хондроитина сульфат и глюкозамин. Приведены данные об эффективности и безопасности лечебных блокад дугоотростчатых суставов, о повышении точности выполнения манипуляций при ультразвуковом контроле. Систематизированы сведения о значении препаратов глюкокортикостероидного ряда в лечении синдрома болей в спине, адаптирована таблица сравнительной противовоспалительной и минералокортикоидной активности основных представителей глюкокортикостероидов (ГК) для локального введения. Обсуждается такой инновационный метод лечения болевого фасеточного синдрома, как радиочастотная денервация межпозвонковых суставов. Анализ современного состояния проблемы фасеточной артропатии позволяет говорить о высокой распространенности данной патологии среди пациентов с болью в спине, повышении эффективности лечебно-диагностических процедур при комплексном междисциплинарном подходе.

Ключевые слова: фасеточная артропатия, компьютерная томография дугоотростчатых суставов, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды, хондропротекторы, локальная терапия.

Для цитирования: Долгова Л.Н., Красивина И.Г., Кириллов Н.В. Фасеточная артропатия: избранные вопросы терминологии, диагностики и терапии // РМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 77–84.

ABSTRACT

Facet arthropathies: selected issues of nomenclature, diagnosis, and therapy

Dolgova L.N.¹, Krasivina I.G.², Kirillov N.V.³¹ Railway clinical hospital at the station Yaroslavl of Russian Railways² Yaroslavl State Medical University³ Diagnostic center «Tomograd-Yaroslavl»

Summary

Back pain is an actual interdisciplinary problem of modern medicine. The review summarizes current classification approaches to the nomenclature and nosology of this common syndrome. The paper includes the table of differential diagnosis of major dorsopathies (i.e., myofascial, arthropathic, myotonic, and segmental instability). The attention is mainly focused on facet arthropathy since facet joints are often affected by osteoarthritis. Diagnostic potentialities of the complex interventional management approach to a patient with back pain which includes facet, epidural, or sacroiliac injections of local anesthetic and/or glucocorticoid are discussed. Facet joints can be easily visualized with spiral computed tomography. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as well as symptom modifying slow-acting drugs (which contain chondroitin sulfate and glucosamine) are considered as a first-line treatment of facet arthropathy. The data on the efficacy and safety of therapeutic blocks of facet joints are presented. Performing manipulations under ultrasound control improves their accuracy. The role of glucocorticoids in the treatment of back pains is systematized. The table of comparative anti-inflammatory and mineralocorticoid activities of main glucocorticoids is adapted for local injections. An innovative method of facet pain syndrome treatment, radio-frequency denervation of intervertebral joints, is discussed. The current state of the field demonstrates that facet arthropathy is common amongst the patients with back pain. Complex interdisciplinary approach increases the effectiveness of therapeutic and diagnostic procedures.

Keywords: facet arthropathy, computed tomography of facet joints, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, chondroprotectors, local therapy.

For citation: Dolgova L.N., Krasivina I.G., Kirillov N.V. Facet arthropathies: selected issues of nomenclature, diagnosis, and therapy // RMJ. Rheumatology. 2016. № 2. P. 77–84.

Боль в спине знакома большинству населения земного шара — от подростков до престарелых. В течение жизни хотя бы однократно эпизод боли в спине отмечался у 70–80% людей [1]. Широкомасштабное эпидемиологическое исследование 2005 г. в США выявило рост числа больных остеоартритом с 21 млн в 1995 г. до 27 млн, а также сохранение преобладания синдромов болей в пояснице (59 млн) и шее (более 30 млн) в структуре всей ревматологической патологии [2]. Огромное количество публикаций с различными диагностическими и терминологическими подходами специалистов разного профиля (ревматологов, неврологов, нейрохирургов) может вызывать некоторые противоречия и разночтения.

Российским пациентам и врачам общей практики более привычен термин «остеохондроз» (M42 по МКБ-10) как причина болей в спине. В российской статистической отчетности по ревматологии отдельного учета синдромов болей в

спине не отражено, а количество больных с остеоартрозом всех локализаций на 2013 г. составило более 4 млн [3]. Между тем Национальное руководство по ревматологии [4] выделяет главу, посвященную синдрому болей в нижней части спины (БНС) (M 54.5 по МКБ-10) как регистрационной категории с высокой распространенностью и частой невозможностью уточнения конкретной нозологической причины боли. Введено понятие «дорсопатия», под которым понимают болевой синдром в области туловища и конечностей, связанный с дегенеративными заболеваниями позвоночника, но не с патологией внутренних органов. Дорсопатии — широкое понятие, объединяющее поражения собственно позвоночника и мышечно-связочных структур спины. В 1987 г. G. Waddell сформулирована диагностическая триада болей в спине (цит. по: Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, 2011), разделяющая их на 1) неспецифическую (механическую) патологию; 2) специфическую патологию; 3) радикулопатию [5]. Структура триады представлена на рисунке 1.

Наиболее распространенный первичный механический синдром может быть обусловлен дегенеративными и функциональными изменениями межпозвонковых дисков, фасций, мышц, сухожилий, связок, дугоотростчатых суставов. Остеоартроз последних (спондилоартроз, фасет-синдром, фасеточная артропатия) играет важнейшую роль в формировании хронической боли в спине — от 5 до 40% случаев в зависимости от диагностических критериев [6, 7]. Первичный спондилоартроз занимает 2-е место среди причин нарушения трудоспособности людей старше 50 лет [8].

Межпозвонковые суставы представляют собой классические синовиальные суставы с поверхностями, покрытыми суставным гиалиновым хрящом, с суставной капсулой, ограничивающей содержащуюся в их полости синовиальную жидкость [5]. Экспериментальная модель дегенеративного поражения фасеточных суставов поясничного отдела позвоночника у крыс создана традиционно — путем введения в них полного адъюванта Фрейнда. Помимо макроскопического соответствия остеоартриту и гистологи-

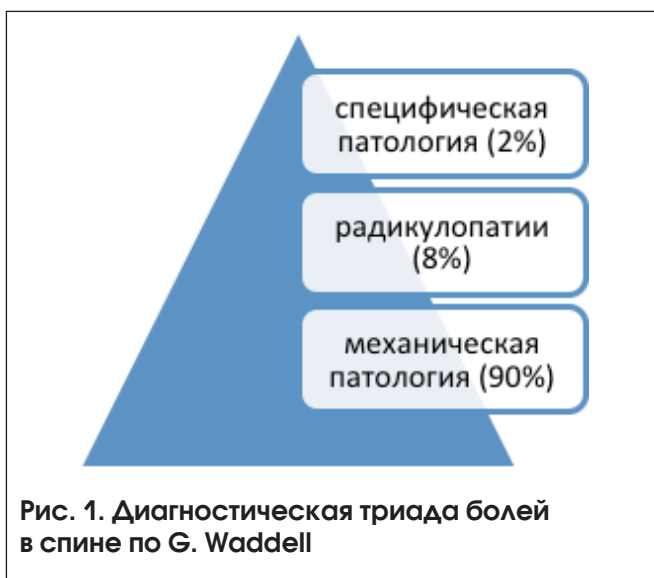


Рис. 1. Диагностическая триада болей в спине по G. Waddell

ческого балльного счета OARSI (рекомендации Международного научного общества по изучению остеоартроза) получено повышение уровня ИЛ-1-β и фактора некроза опухоли (ФНО)-α в синовиальной оболочке этих суставов, что подтверждает единство патогенеза фасеточной артропатии и остеоартрита других локализаций [9]. Дегенеративные изменения позвоночника могут развиваться уже с 25–30 лет, что может быть связано с врожденными аномалиями позвоночника (люмбализация, сакрализация), гипермобильностью позвоночных сегментов, травматизацией, избыточным передним наклоном таза из-за генетических и поведенческих особенностей [10–12].

Диагностика фасеточной артропатии первоначально предполагает клиничко-anamnestическое дифференцирование характерного для нее артропатического синдрома от синдрома сегментарной нестабильности, мышечно-тонического и миофасциального болевого синдрома (табл. 1).

На основе доказательств, базирующихся на большом количестве эпидемиологических и клинических данных, предложен комплексный интервенционный алгоритм ведения пациента с болью в спине. Так, при хронической БНС после оценки анамнеза и клинического обследования рекомендуется выполнение блокады фасеточного сустава либо эпидуральной, либо крестцово-подвздошной инъекции местного анестетика с (или без) ГК. При отсутствии эффекта от первой манипуляции рекомендуется выполне-

ние следующей, причем при неудаче и эпидуральной, и крестцово-подвздошной интервенции вторым шагом предлагается блокада дугоотростчатого сустава. При хронической торакальной или цервикальной боли алгоритм предполагает выбор между фасеточной и эпидуральной блокадой. Подчеркивается важность тщательной оценки клинических, анамнестических, психосоциальных сведений для исключения противопоказаний к применению интервенционного алгоритма. Предпочтителен 2-недельный интервал между диагностическими инъекциями [13]. Интервенционный алгоритм выполним в условиях доступности высококвалифицированной медицинской помощи.

Внедрение в практику МСКТ сделало доступной визуализацию дугоотростчатых суставов, которая была затруднительна при стандартной рентгенографии. Представляем серию томограмм (рис. 2 и 3), демонстрирующих различные стадии спондилоартроза.

Начальные проявления фасеточной артропатии заключаются в незначительном сужении суставных щелей, склерозировании суставных поверхностей, появлении единичных мелких остеофитов. Артропатия II стадии характеризуется сужением и деформацией суставной щели, выраженным остеосклерозом и остеофитозом. При артропатии III стадии определяются резкое сужение и деформация суставных щелей, остеосклероз с выраженным остеофитозом, деформирующим позвоночный канал.

Таблица 1. Клиничко-anamnestическая дифференциальная диагностика основных дорсопатических синдромов

Синдромы	Характеристика
Мышечно-тонический	Возникает после провокации (изометрическое напряжение при длительной стереотипной работе, переохлаждение) в мышцах – разгибателях спины, грушевидной и средней ягодичной мышцах. Порочный круг «боль – спазм»
Артропатический	Механический ритм болей (усиление при нагрузке и в конце дня, уменьшение в покое). Ротация и разгибание позвоночника позволяют локализовать болезненный сустав. Инъекция местного анестетика в проекцию сустава уменьшает боль
Миофасциальный болевой	Формирование зон повышенной раздражимости («триггерных») при наличии врожденных аномалий скелета, травмы мышц (сдавление, перегрузка, растяжение), физических нагрузок в нефизиологических позах, патологии внутренних органов и психических нарушений
Сегментарной нестабильности	Боль возникает после длительной статической нагрузки, носит эмоционально окрашенный характер. Вследствие смещения тела одного из позвонков относительно оси позвоночника при отсутствии ограничений сгибания значительно нарушено разгибание

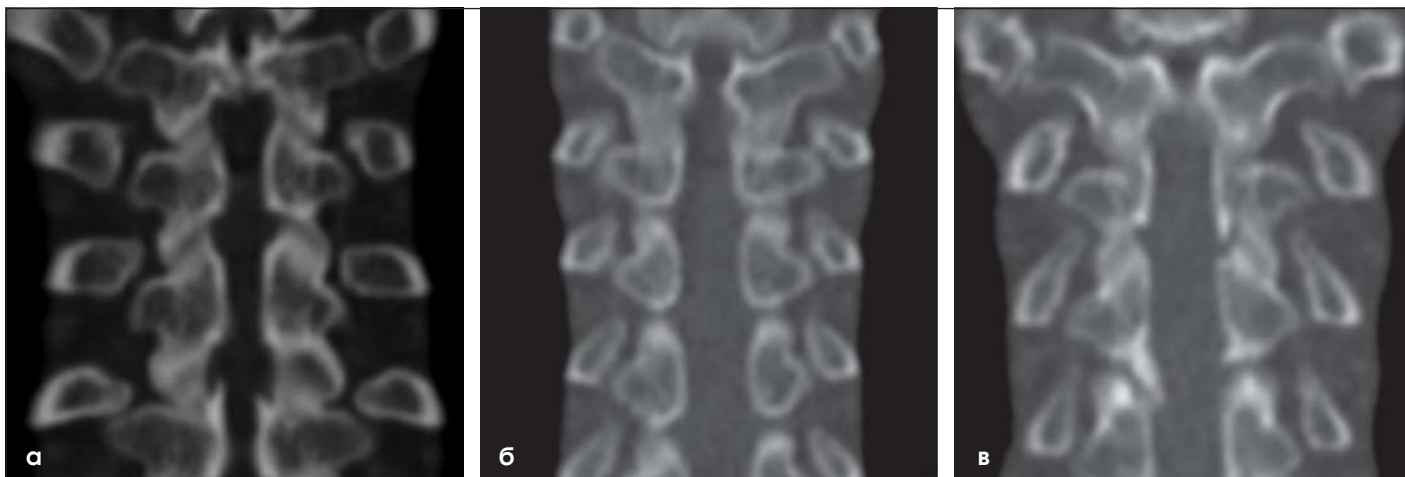


Рис. 2. Визуализация фасеточных суставов при МСКТ: а – норма; б – спондилоартроз I–II стадии; в – спондилоартроз III стадии

Лечение фасеточной артропатии является комплексной мультидисциплинарной проблемой. Назначение НПВП относится к первому ряду терапевтических мероприятий при болях в спине. Как показывают результаты многочисленных контролируемых исследований, отсутствуют убедительные данные о преимуществах какого-либо отдельного препарата данной группы для купирования болевого синдрома в спине. НПВП назначаются с момента развития клинических симптомов (с 1–2 сут от начала болевого синдрома). Рекомендуется начинать с более безопасных препаратов короткого действия в минимально эффективной дозе [14]. НПВП различаются по своей селективности в отношении циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2): неселективные (н-НПВП), селективные и высокоселективные (или специфические ЦОГ-2 ингибиторы) – так называемые коксибы. Блокада ЦОГ-1 (свойственная н-НПВП) приводит к существенному повышению риска развития серьезной, угрожающей жизни патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии. В этом плане коксибы значительно менее опасны. Селективное подавление ЦОГ-2 (без влияния на ЦОГ-1) может приводить к дисбалансу синтеза тромбоксана А₂ и простациклина, что повышает риск сосудистого тромбоза и развития кардиоваскулярных катастроф. В клинической практике наиболее целесообразно рекомендовать коксибы относительно молодым пациентам без клинически выраженной патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), имеющим факторы риска НПВП-гастропатии и/или диспепсию, нуждающимся в относительно кратковременном лечении боли. Неселективные НПВП (кроме кеторолака, пригодного лишь для очень кратковременного приема) целесообразно применять у пациентов старшей возрастной группы с умеренным кардиоваскулярным риском, но без существенных факторов риска НПВП-гастропатии. В большинстве случаев эти препараты могут быть использованы лишь в комбинации с мощными гастропротекторами, предпочтительно с ингибиторами протонной помпы [15, 16]. В практической деятельности лорноксикам с более коротким периодом полувыведения (3–4 ч) зарекомендовал себя лучше, чем другие оксикамы. Обладая способностью к сбалансированному ингибированию ЦОГ-1 и ЦОГ-2, лорноксикам проявляет выраженную анальгетическую и противовоспалительную активность в сочетании с низким риском развития нежелательных явлений [10, 17]. Подгруппа селективных НПВП, занимающих «промежуточное» положение между неселективными и специфическими, представлена

нимесулидом и мелоксикамом. Оба препарата заняли свою терапевтическую нишу в лечении больных остеоартрозом, в т. ч. пациентов с болью в спине [16, 18–20].

В исследовании сравнительной эффективности эторикоксиба в дозе 60 мг/сут и диклофенака в дозе 150 мг/сут при лечении пациентов с хронической болью в спине в течение 4 нед. отмечено, что эторикоксиб сопоставим по анальгетическому эффекту с диклофенаком [21]. Применение эторикоксиба в течение 3 мес. приводило к статически значимому снижению интенсивности боли и уменьшению ограничений движений по сравнению с таковыми при применении плацебо. Исследование по сравнению эффективности эторикоксиба в дозе 60 и 90 мг/сут не выявило преимуществ большей дозы препарата в этой популяции пациентов [22].

Различие между НПВП связано с их безопасностью, и это различие весьма существенно [16]. При длительном применении НПВП возрастает риск побочных явлений, в первую очередь желудочно-кишечных и кардиоваскулярных осложнений. Поэтому необходимо применять их недолго и с учетом индивидуальных особенностей пациента. Длительность применения НПВП при хронической боли в спине в клинических рекомендациях четко не оговаривается.

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) предлагает алгоритм ведения больных остеоартрозом, в котором подчеркивается осторожный подход к применению НПВП и эффективность медленнодействующих средств: хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина (ГА). При этом эксперты считают, что хондропротекторы следует назначать уже на первых этапах лечения ОА, а НПВП – в случае недостаточного симптом-модифицирующего действия ХС и ГА [23].

ХС и ГА являются естественными хондропротекторами. ГА необходим для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды, гликопротеины, гликозаминогликаны, гиалуронат и протеоглики, ХС – для формирования протеогликанов суставного хряща [24]. Совместное применение ХС и ГА гидрохлорида (ГАХ) увеличивает продукцию гликозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии [25]. Комбинацию ХС (400 мг) и ГАХ (500 мг) содержит лекарственный препарат для перорального приема Терафлекс, для старта терапии предложено сочетание ХС 200 мг, ГАХ 250 мг и низкой дозы относительно безопасного н-НПВП ибупрофена 100 мг (Терафлекс Адванс). В экспериментальном исследовании сочетание ГА и ибупрофена расценено как синергическое. Для



Рис. 3. Визуализация рентгенологических стадий спондилоартроза при МСКТ: а – стадия I; б – стадия II; в – стадия III

достижения адекватного обезболивающего эффекта больным ОА требуется в 2,4 раза меньшая доза ибупрофена [26]. Терафлекс Адванс рекомендуют в начале терапии по 2 капсулы 2 р./сут в течение 3 нед. с последующим переходом на Терафлекс [27, 28]. Согласно прогностической модели, максимальный эффект Терафлекса следует ожидать на начальных этапах поражения суставного аппарата позвоночника, особенно при наличии симптомов, подозрительных в отношении фасеточного синдрома [29].

Открытое рандомизированное клиническое исследование с целью оценки симптом-модифицирующего эффекта препарата Терафлекс, его переносимости и длительности последствий, проведено у 60 больных ОА коленных суставов и спондилоартрозом позвоночника в течение 6-месячного периода наблюдения. В первой группе пациенты получали Терафлекс по 1 капсуле 2 р./сут в течение 1-го мес., затем по 1 капсуле 1 р./сут еще 2 мес. в сочетании с диклофенаком в дозе 75 мг/сут, во 2-й – диклофенак в суточной дозе 75 мг. Через 1 мес. уменьшение боли при приеме Терафлекса соответствовало наблюдаемому при приеме диклофенака, причем данный эффект сохранялся на протяжении всего срока наблюдения [25, 30].

Имеются данные о высокой эффективности препарата Терафлекс в лечении вертеброгенных синдромов, обусловленных дегенеративно-дистрофическими изменениями в позвоночнике. Проведено клиническое наблюдение за 30 больными с рефлекторными и компрессионными синдромами спондилоартроза (средний возраст – 49 лет). 18 пациентов получали комплексную терапию, включающую Терафлекс, НПВП, витамины, сосудистые препараты, физиолечение, 12 – только Терафлекс. Значительное улучшение состояния с купированием болевого синдрома и положительной неврологической симптоматикой зарегистрировано у 28 человек. Высокая эффективность монотерапии Терафлексом отмечена у 9 пациентов. Переносимость препарата расценена как хорошая у 27 больных, у 1 пациента появились диспептические расстройства, у 1 – незначительное головокружение, у 1 больного препарат был отменен из-за выраженного головокружения [31].

40 пациентам (средний возраст – 48,5 года) с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, сопровождавшимися острой и хронической болью разной интенсивности, назначался Терафлекс. Значительное улучшение состояния (в частности, купирование боли и положительная динамика неврологической симптоматики) достигнуто у 75% пролеченных, преимущественно молодого возраста. У 20% уменьшалась интенсивность болевого синдрома, эффект отсутствовал только в 5% случаев. Восстановление объема движений соответствовало редукции болевого синдрома. Переносимость препарата у всех больных была хорошей [32].

В настоящее время доказана эффективность сочетания ХС и ГС в дозировке 1200 мг/сут и 1500 мг/сут у больных ОА коленных суставов с выраженной болью (Western Ontario and McMaster osteoarthritis index (WOMAC) score ≥ 301 ; 0–500 scale) при длительности приема 6 мес. [33]. Параартикулярная блокада фасеточного сустава анестетиком (с или без ГК) имеет не только диагностическое значение. Инъекции в фасеточные суставы – распространенный и безопасный метод лечения боли в спине при фасеточной артропатии. В США данный способ интервенции занимает 2-е место среди всех вмешательств, выполняемых для купирования боли [34]. Как интервенционные процедуры они от-

личаются ничтожно малым риском развития осложнений, включая инфекционные, повреждение нервных стволов.

100 больным с установленным диагнозом «спондилоартроз» выполняли диагностические блокады дугоотростчатых суставов и провоцирование болевого синдрома введением химического раздражителя к суставам. В случаях воспроизведения характерных болевых проявлений делали спирт-новокаиновую блокаду с целью денервации (денервации) пораженного сустава. Отличные результаты лечения отмечены у 24% пациентов, значительное улучшение – у 65%, незначительное улучшение – у 11%. Неудовлетворительных результатов или осложнений при проведении данной процедуры не отмечено [35].

Несмотря на эффективность и надежность пункций фасеточных суставов, изредка могут встречаться осложнения при их выполнении, в т. ч. и жизнеопасные. При проведении диагностической пункции фасеточных суставов С6–С7 билатерально у мужчины 36 лет через 1–2 мин после введения местного анестетика справа появились плохое самочувствие, беспокойство, двусторонние парестезии в конечностях, грудной клетке, верхней части живота. При объективном обследовании выявлен дефицит чувствительности без двигательных нарушений, сохранявшийся 35–40 мин. Следовательно, блокады фасеточных суставов должны проводиться только при наличии готового к работе реанимационного оборудования, а персонал, проводящий интервенционные процедуры, должен быть обучен выполнению реанимационных мероприятий [34].

Для достижения большей клинической эффективности рекомендуется проводить пункции фасеточных суставов под контролем ультразвукового исследования (УЗИ). Проведенное сравнительное исследование клинической эффективности пункций фасеточных суставов «вслепую» и под контролем УЗИ [36] продемонстрировало, что время пункции было достоверно меньше ($p < 0,05$), а интенсивность боли по ВАШ через 30 мин после введения – значительно ниже ($p < 0,05$). Из 37 блокад фасеточных суставов под контролем УЗИ 32 были безошибочно выполнены с первой попытки, что составляет 86,5%. В то же время из 35 пункций, проведенных «вслепую», первая попытка была корректной только у 11 пациентов, что составляет 31,4%. Через 6 нед. после манипуляции ремиссия была достигнута у 72,3%, пролеченных под контролем УЗИ, и у 56,7% – без УЗ-контроля [36].

Введение ГК для лечения болей в спине остается дискуссионным вопросом. В рекомендациях 2005 г. по терапии БНС Агентства по здравоохранению и научным исследованиям США инъекции в фасеточные суставы при хронической БНС отнесены к неэффективным или даже вредным процедурам [13, 37]. Однако ряд исследований доказывают эффективность данной манипуляции у больных с поражением фасеточных суставов. Обсуждается применение разных техник введения ГК: внутрисуставного введения и блокады срединных ветвей нервных стволов [38]. При интраартикулярном введении триамцинолона и лидокаина при патологии поясничных фасеточных суставов отмечалось снижение боли и функциональной недостаточности по индексу Освестри [38]. Однако другие исследователи не рекомендуют интраартикулярные фасеточные инъекции для снижения БНС [39]. Основное преимущество параартикулярной блокады перед внутрисуставным введением лекарственных средств заключается в том, что вокруг дугоотростчатых суставов имеется большое количество ноцицептивных вегета-

тивных образований, которые играют основную роль в формировании многообразных рефлекторных синдромов спондилоартроза [35]. Поэтому сначала должны применяться параартикулярные блокады, т. к. они более эффективны и их легче выполнить. Периартикулярные инъекции 2% лидокаина были эффективны у всех 25 больных, тогда как интраартикулярные – только у 9 из 25 [40].

Определенная роль в лечении болей в спине отводится эпидуральному введению лекарственных препаратов (анестетиков, ГК). Больным с хронической болью в спине с отсутствием или наличием патологии фасеточных суставов, радикулопатии вводили 10 мл 0,5% лидокаина или 9 мл 0,5% лидокаина в смеси с 1 мл ГК (триамцинолон 40 мг). В 1-й группе пациентов значительное снижение интенсивности боли (на 50% и более) достигнуто в 72 и 81% случаев, среднее число повторных инъекций в течение года было 3,6 и 3,9 [41]. Во 2-й группе пациентов значительное уменьшение интенсивности боли (на 50% и более) через 12 мес. продемонстрировано в 79 и 81% случаев, функциональной недостаточности по опроснику Освестри (<40%) – в 83 и 91% [42].

При выборе конкретного ГК для локального введения должны учитываться основные фармакологические характеристики [13], которые представлены в таблице 2.

«Золотым стандартом» лечения фасеточной суставной боли на сегодняшний день считается радиочастотная невротомия. К преимуществам методики можно отнести контролируемый размер деструкции, контроль термического воздействия за счет постоянного мониторинга нагревания и электрического сопротивления тканей на конце иглы, подтверждение правильности расположения иглы методом электростимуляции, проведение манипуляции под местной анестезией в амбулаторных условиях, короткий восстановительный период после проведения денервации, низкую частоту осложнений, возможность повторного проведения деструкции [43]. Техника процедуры, впервые описанной в 1975 г. Shealy, неоднократно усовершенствовалась. Снижение интенсивности боли, связанной с фасеточной артропатией, после выполнения радиочастотной невротомии сохраняется в течение 9–12 мес. и более [44]. Как интервенционная процедура метод радиочастотной невротомии имеет ничтожно малый риск развития осложнений, включая инфекционные и повреждение нервных волокон [45, 46]. Положительный результат ме-

тодики радиочастотной денервации межпозвонковых суставов на поясничном уровне получен при лечении 124 пациентов с болью в поясничном отделе позвоночника, обусловленной фасеточным болевым синдромом. Оценка эффективности процедуры основывалась на применении шкалы оценки степени выраженности дегенеративного заболевания пояснично-крестцового отдела позвоночника, разработанной в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН. У 80% (112 человек) установлен регресс болевого синдрома. Таким образом, в алгоритм лечения болевых синдромов, обусловленных дегенеративными изменениями поясничных фасеточных суставов, была внесена радиочастотная денервация межпозвонковых суставов в качестве хирургической методики, применяемой при неэффективности консервативной терапии [47].

Ударно-волновая терапия – неинвазивный метод лечения различных мышечно-скелетных патологий, основанный на трансдукции механической энергии, приводящей к каскаду различных биомеханических процессов в тканях. Существуют доказательства эффективности данной процедуры и у пациентов с фасеточной артропатией. У 62 пациентов с болью в люмбальных фасеточных суставах проведен сравнительный анализ эффективности ударно-волновой терапии, радиочастотной невротомии, локального введения ГК. Максимальный по длительности эффект достигнут в группе ударно-волновой терапии. Переносимость ежедневных нагрузок увеличивалась статистически сопоставимо у больных после ударно-волновой терапии и радиочастотной невротомии. Побочных эффектов и осложнений манипуляции не зарегистрировано [48].

Таким образом, анализ современного состояния проблемы фасеточной артропатии позволяет говорить о высокой распространенности данной патологии среди больных с болью в спине, повышении эффективности лечебно-диагностических процедур при комплексном междисциплинарном подходе к ведению пациентов.

Литература

1. Цурко В.В., Хитров Н.А., Некрасова Н.И. Дорсопатия у пожилых: рекомендации по диагностике и лечению // PMЖ. 2013. № 21. С. 1059–1062. [Curko V.V., Hitrov N.A., Nekrasova N.I. Dorsopatiya u pozhilyh: rekomendacii po diagnostike i lecheniju // RMJ. 2013. № 21. S. 1059–1062 (in Russian)].
2. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G., Arnold L.M., Choi H., Deyo R.A. et al. National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 58(1). P. 26–35. Doi: 10.1002/art.23176.

Таблица 2. Сравнительная характеристика глюкокортикостероидных препаратов для локального введения (адапт. и цит. по: Manchikanti L. et al., 2009)

Препарат	Гидрокортизон	Метилпреднизолон	Триамцинолона ацетонид	Бетаметазон	Дексаметазон
Эквивалентная доза (мг)	20	4	4	0,6	0,75
Доза при эпидуральном введении (мг)	НД	40–80	40–80	6–12	8–16
Противовоспалительная активность (глюкокортикоидная)	1	5	5	33	27
Активность задержки натрия (минералокортикоидная)	1	0,5	0	0	1
<i>Длительность подавления функции надпочечников после введения</i>					
Внутримышечно	НД	1–6 нед.	2–6 нед.	1–2 нед.	НД
Однократно эпидурально	НД	1–3 нед.	НД	НД	НД
3-кратно эпидурально	НД	НД	2–3 мес.	НД	НД

Примечание: НД – нет данных

ТЕРАФЛЕКС®



Последовательная помощь суставам:
уменьшение боли, улучшение подвижности!¹

ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС:

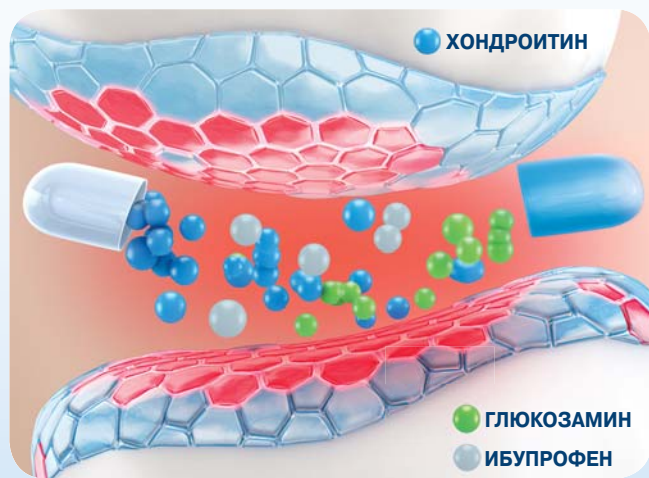
- уменьшение боли с первых дней применения¹
- одновременно обезболивающий и хондропротективный эффект²
- увеличение приверженности пациентов терапии¹



Терафлекс® Адванс 2 капсулы содержат:

- глюкозамина сульфат – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг
- ибупрофен – 200 мг

2 дней
2 капсулы 3 раза в сутки*



ТЕРАФЛЕКС®:

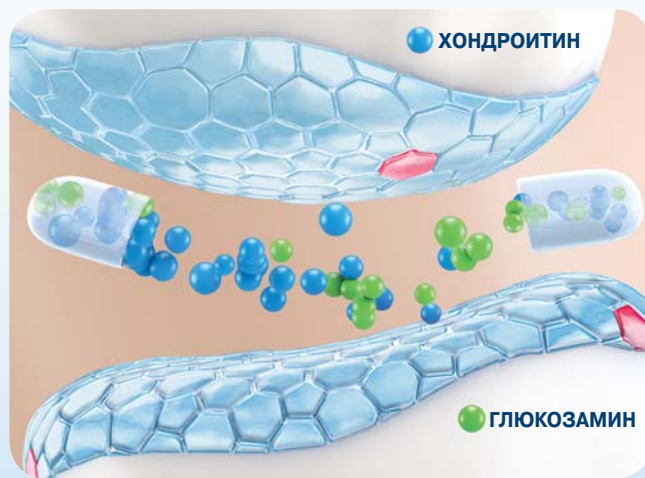
- комбинация эффективных доз глюкозамина и хондроитина³
- замедление прогрессирования остеоартроза³
- уменьшение приема НПВС⁴



Терафлекс® 1 капсула содержит:

- глюкозамина гидрохлорид – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг

9 дней
1 капсула 2-3 раза в сутки**



Реклама

Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс® Адванс. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: глюкозамина сульфат 250 мг, хондроитина сульфат натрия 200 мг, ибупрофен 100 мг. Показания к применению: остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата, к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе. Эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, язвенный колит). Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух. Подтвержденная гиперкалиемия. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы. Желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Тяжелая почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек. Тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени. Тяжелая сердечная недостаточность, период после проведения аортокоронарного шунтирования. Беременность, период лактации. Детский возраст до 18 лет. Побочное действие: При применении препарата Терафлекс® Адванс возможны: тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции; эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. Способ применения и дозы: Взрослым применять по 2 капсулы 3 раза в сутки после еды. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 недели. Дальнейшее применение препарата следует согласовывать с врачом. Подробная информация в полной инструкции по применению. Краткая инструкция по применению препарата Терафлекс®. Состав: 1 капсула содержит действующие вещества: глюкозамина гидрохлорид 500 мг, хондроитина сульфат натрия 400 мг. Показания к применению: дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I-III стадии, остеохондроз. Противопоказания: гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. Способ применения и дозы: Взрослым и детям старше 15 лет первые три недели назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет от 3 до 6 месяцев. Побочное действие: Терафлекс® хорошо переносится. Возможны нарушения функции со стороны ЖКТ (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции.

1. Занова Е.В., Глюкозамин и хондроитина сульфат с терапией остеоартроза, Эффективная фармакотерапия, Ревматология, травматология и ортопедия № 2 (52) | 2013. 2. Инструкция по применению препарата Терафлекс Адванс. 3. Лыгина Е.В., Мирошник С.В., Якушин С.С., Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника, РМЖ, Неврология и психиатрия, №10, 2014. 4. Инструкция по применению препарата Терафлекс.

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02

L.RU.MKT.CC.03.2016.1150

Реклама

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

3. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015. № 2 (53). С. 120–124 [Balabanova R.M., Jerdes Sh.F. Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevanij v Rossii v 2012–2013 gg. // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2015. № 2 (53). S. 120–124 (in Russian)].
4. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с. [Revmatologija. Nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. M.: GEOTAR-Media, 2010. 720 s. (in Russian)].
5. Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение / под ред. В.Н. Павловой, Г.Г. Павлова, Н.А. Шостак, Л.И. Служкого. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 552 с. [Sustav: morfologija, klinika, diagnostika, lechenie / pod red. V.N. Pavlovoj, G.G. Pavlova, N.A. Shostak, L.I. Sluckogo. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011. 552 s. (in Russian)].
6. Beresford Z.M., Kendall R.W., Willick S.E. Lumbar facet syndromes // Curr Sports Med Rep. 2010. Vol. 9 (1). P. 50–56.
7. Van Kleef M., Vanelderen P., Cohen S.P., Lataster A., Van Zundert J., Mekhail N. Pain originating from the lumbar facet joints // Pain Pract. 2010. Vol. 10 (5). P. 459–469.
8. Хабиров В.А., Девликамова Ф.И. Некоторые аспекты терапии спондилоартрозов // PMJ. 2002. № 25. С. 1187–1188 [Habirov V.A., Devlikamova F.I. Nekotorye aspekty terapii spondiloartrozov // RMJ. 2002. № 25. S. 1187–1188 (in Russian)].
9. Shuang F., Zhu J., Song K., Hou S., Liu Y., Zhang C., Tang J. Establishment of a rat model of adjuvant-induced osteoarthritis of the lumbar facet joint // Cell Biochem Biophys. 2014. Vol. 70 (3). P. 1545–1551.
10. Подымова И.Г., Данилов А.Б. Фасет-синдром // PMJ. Болевой синдром. 2014. С. 47–50 [Podymova I.G., Danilov A.B. Faset-sindrom // RMJ. Bolevoj sindrom. 2014. S. 47–50 (in Russian)].
11. Herrington L. Assessment of the degree of pelvic tilt within a normal asymptomatic population // Man Ther. 2011. Vol. 16 (6). P. 646–648.
12. Nam W.D., Chang B.S., Lee C.K., Cho J.H. Clinical and radiological predictive factors to be related with the degree of lumbar back muscle degeneration: difference by gender // Clin Orthop Surg. 2014. Vol. 6 (3). P. 318–323.
13. Manchikanti L., Helm S., Singh V., Benjamin R.M., Datta S., Hayek S.M., Fellows B., Boswell M.V. ASIPP. An algorithmic approach for clinical management of chronic spinal pain // Pain Physician. 2009. Vol. 12 (4). P. 225–264.
14. Эрдес Ш. Принципы диагностики и лечения болей в нижней части спины. // Научно-практическая ревматология. 2006. № 2. С. 37–44 [Jerdes Sh. Principy diagnostiki i lechenija bolej v nizhnej chasti spiny // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2006. № 2. S. 37–44 (in Russian)].
15. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и соавт. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с. [Karateev A.E., Jahno N.N., Lazebnik L.B. i sotr. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendacii. M.: IMA-PRESS, 2009. 167 s. (in Russian)].
16. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении мышечно-скелетной боли: время золотой середины // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013. № 1. С. 37–45 [Karateev A.E. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty pri lechenii myshečno-skeletnoj boli: vremja zolotoj serediny // Sovremennaja terapija v psihiatrii i neurologii. 2013. № 1. S. 37–45 (in Russian)].
17. Данилов А.Б., Гак С.Е. Ксефокам (лорноксикам): возможности применения для лечения болевых синдромов // PMJ. Болевой синдром. 2011. С. 37–39 [Danilov A.B., Gak S.E. Ksefokam (lornoksikam): vozmozhnosti primeneniya dlja lechenija bolevykh sindromov // RMJ. Bolevoj sindrom. 2011. S. 37–39 (in Russian)].
18. Raicford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // Inflamopharmacol. 2006. Vol. 14. P. 120–137.
19. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Хронические заболевания суставов // Лечащий врач. 2013. № 5. С. 34–36 [Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Igolkina E.V., Nasonov E.L. Hronicheskie zabolevaniya sustavov // Lechashhij vrach. 2013. № 5. S. 34–36 (in Russian)].
20. Гутянский О.Г. Применение препаратов Амелотекс и Комплигам В в поликлинической практике у больных с болевым синдромом в области спины // PMJ. 2010. № 18 (8). С. 483–486 [Gutjanskij O.G. Primenenie preparatov Ameloteks i Kompligam V v poliklinicheskoj praktike u bol'nykh s bolevym sindromom v oblasti spiny // RMJ. 2010. № 18 (8). S. 483–486 (in Russian)].
21. Zerbin C., Ozturk Z.E., Grifka J. et al. Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study // Curr Med Res Opin. 2005. Vol. 21. P. 2037–2049.
22. Pallay R.M., Seger W., Adlar J. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3-month, randomized, controlled trial // Scand J Rheumatol. 2004. Vol. 33. P. 257–266.
23. Bruyere O., Cooper C.C., Pelletier J.P. et al. 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. Vol. 44 (3). P. 253–263.
24. Поворозник В.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований // PMJ. 2006. № 14 (4). С. 1–5 [Povoroznjuk V.V. Glukozamin i hondroitin v lechenii osteoartroza: dannye literatury i rezul'taty sobstvennykh issledovanij // RMJ. 2006. № 14 (4). S. 1–5 (in Russian)].
25. Лила А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и позвоночника (результаты клинического исследования) // PMJ. 2005. № 13 (24). С. 1618–1622. [Lila A.M., Mazurov V.I., Shidlovskaja O.V., Shostak M.S. Terafleks v kompleksnoj terapii osteoartroza kolennykh sustavov i pozvonochnika (rezul'taty klinicheskogo issledovanija) // RMJ. 2005. № 13 (24). S. 1618–1622 (in Russian)].
26. Tallarida R.J., Cowan A., Raffa B. Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice // J. Pharmacol Exp Ther. 2003. Nov. 307 (2). P. 699–704.
27. Зонина Е.В. Остеоартроз. Выбор безопасной тактики лечения пациента с коморбидностью // Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. 2014. № 3 (56). С. 18–22 [Zonova E.V. Osteoartroz. Vybór bezopasnoj takтики lechenija pacienta s komorbidnost'ju // Jekfektivnaja farmakoterapija. Revmatologija, travmatologija i ortopedija. 2014. № 3 (56). S. 18–22 (in Russian)].
28. Светлова М.С. Оптимизация лечения остеоартроза // Лечащий врач. 2015. № 10. С. 74–76 [Svetlova M.S. Optimizacija lechenija osteoartroza // Lechashhij vrach. 2015. № 10. S. 74–76 (in Russian)].
29. Воробьева О.В. Роль суставного аппарата позвоночника в формировании хронического болевого синдрома. Вопросы терапии и профилактики // PMJ. 2010. № 16. С. 1008–1013 [Vorob'eva O.V. Rol' sustavnogo apparata pozvonochnika v formirovanii hronicheskogo bolevoogo sindroma. Voprosy terapii i profilaktiki // RMJ. 2010. № 16. S. 1008–1013 (in Russian)].
30. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Лечение больных остеоартрозом различной локализацией: место медленнодействующих препаратов // Современная ревматология. 2015. № 2. С. 66–74 [Chichasova N.V., Imametdinova G.R. Lechenie bol'nykh osteoartrozom razlichnoj lokalizacii: mesto medlennodejstvujushchih preparatov // Sovremennaja revmatologija. 2015. № 2. S. 66–74 (in Russian)].
31. Котов С.В., Якушина Т.И., Якушин М.А. Применение препарата Терафлекс в лечении вертеброгенных синдромов // Альманах клинической медицины. 2005. № 8-3. С. 164–166 [Kotov S.V., Jakushina T.I., Jakushin M.A. Primenenie preparata Terafleks v lechenii vertebrogennykh sindromov // Almanah klinicheskoy mediciny. 2005. № 8–3. S. 164–166 (in Russian)].
32. Орлова С.П., Любарский Е.А., Термалаян Н.В., Хозин А.А. Отчет о применении препарата Терафлекс в лечении вертеброгенных болей // Медицинская панорама. 2005. № 11. С. 77–78 [Orlova S.P., Ljubarskij E.A., Termalajan N.V., Hozin A.A. Otchet o primenении preparata Terafleks v lechenii vertebrogennykh bolej // Medicinskaja panorama. 2005. № 11. S. 77–78 (in Russian)].
33. Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib // Ann Rheum Dis. 2016. Vol. 75 (1). P. 37–44.
34. Ramos J.A. Spinal injection of local anesthetic during cervical facet jointinjection // Rev Bras Anesthesiol. 2014. Vol. 14. P. 127–125.
35. Луцик А.А., Колотов Е.Б. Диагностика и лечение спондилоартроза // Хирургия позвоночника. 2004. № 1. С. 55–59 [Lucik A.A., Kolotov E.B. Diagnostika i lechenie spondiloartroza // Hirurgija pozvonochnika. 2004. № 1. S. 55–59 (in Russian)].
36. Wen C.B., Li Y.Z., Sun L. et al. A clinical trial of ultrasound-guided facet joint block in the lumbar spine to treat facet joint related low back pain // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2014. Vol. 45 (4). P. 712–716.
37. Пизова Н.В., Лаврухин В.В., Носков С.М. Локальная глюкокортикоидная терапия при боли в нижней части спины // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. № 4. С. 48–52 [Pizova N.V., Lavruhin V.V., Noskov S.M. Lokal'naja glukokortikoidnaja terapija pri boli v nizhnej chasti spiny // Nevrologija, nejropsihiatrija, psichosomatika. 2010. № 4. S. 48–52 (in Russian)].
38. Ackerman W.E., Ahmad M. Pain relief with intraarticular or medial branch nerve blocks in patients with positive lumbar facet joint SPECT imaging: a 12-week outcome study // South Med J. 2008. Vol. 101. P. 931–934.
39. Watters W.C., Resnick D.K., Eck J.C. et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 13: injection therapies, low-back pain, and lumbar fusion // J Neurosurg Spine. 2014. Vol. 21 (1). P. 79–90.
40. Murakami E., Tanaka Y., Aizawa T. Effect of periarticular and intraarticular lidocaine injections for sacroiliac joint pain: prospective comparative study // J Orthop Sci. 2007. Vol. 12. P. 274–80.
41. Manchikanti L., Cash K.A., McManus C.D. et al. Preliminary results of a randomized, equivalence trial of fluoroscopic caudal epidural injections in managing chronic low back pain: Part 1 — Discogenic pain without disc herniation or radiculitis // Pain Physician. 2008. Vol. 11. P. 785–800.
42. Manchikanti L., Singh V., Cash K.A. et al. Preliminary results of a randomized, equivalence trial of fluoroscopic caudal epidural injections in managing chronic low back pain: Part 2 — Disc herniation and radiculitis // Pain Physician. 2008. Vol. 11. P. 801–815.
43. Barbieri M., Bellini M. Radiofrequency neurotomy for the treatment of chronic pain: interference with implantable medical devices // Anaesthesiol Intensive Ther. 2014. Vol. 46 (3). P. 162–165.
44. Cho J., Park Y.G., Chung S.S. Percutaneous radiofrequency lumbar facet rhizotomy in mechanical low back pain syndrome // Stereotactic & Functional Neurosurgery. 1997. Vol. 68 (1–4 Pt 1). P. 212–217.
45. Geurts J.W., Van Wijk R.M., Stolker R.J., Groen G.J. Efficacy of radiofrequency procedures for the treatment of spinal pain: A systematic review of randomized clinical trials // Regional Anesthesia & Pain Medicine. 2001. Vol. 26 (5). P. 394–400.
46. Houra K., Ledi D., Kvesi D., Perovi D., Rado I., Kapural L. First guidelines of Croatian interest group in diagnosing and treating pain conditions of cervical and thoracic spine using minimally invasive procedures // Lijec Vjesn. 2014. Vol. 136 (9–10). P. 245–252.
47. Коновалов Н.А., Прошутинский С.Д., Назаренко А.Г., Королишин В.А. Радиочастотная денервация межпозвонковых суставов при лечении болевого фасеточного синдрома // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2011. Т. 75. № 2. С. 51–55 [Konovalov N.A., Proshutinskij S.D., Nazarenko A.G., Korolishin V.A. Radiochastotnaja denervacija mezhpозvонkovykh sustavov pri lechenii bolevogo fasetchnogo sindroma // Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko. 2011. T. 75. № 2. S. 51–55 (in Russian)].
48. Nedelka T., Nedelka J., Schlenker J., Hankins C., Mazanec R. Mechano-transduction effect of shockwaves in the treatment of lumbar facet joint pain: comparative effectiveness evaluation of shockwave therapy, steroid injections and radiofrequency medial branch neurotomy // Neuro Endocrinol Lett. 2014. Vol. 35 (5). P. 393–397.

Поражение позвоночника при подагре

К.м.н. М.С. Елисеев

ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена изучению поражения позвоночника при подагре. Рассмотрены исторические аспекты клинического течения, диагностики и лечения поражений позвоночника при подагре. В статье приведены исследования, посвященные трудности диагностики поражений данной локализации. При подагре обычно поражаются суставы конечностей, чаще нижних. Суставы, располагающиеся ближе к туловищу, вовлекаются довольно редко. До последнего времени к атипичным, едва ли не казуистическим, случаям относили и поражение позвоночника при подагре. Представлены данные о возможных причинах формирования тофусов в данной области, частоте их выявления, особенностях диагностического поиска, клинических проявлениях, характерных для данной локализации тофусов. Обсуждены достоинства отдельных методов визуализации (компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ)), используемых для выявления аксиальных тофусов, а также особенности лекарственной терапии.

Ключевые слова: подагра, поражение позвоночника, тофусы.

Для цитирования: Елисеев М.С. Поражение позвоночника при подагре // РМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 85–89.

ABSTRACT

Gouty lesions in the spine

Eliseev M.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Summary

The paper describes spinal involvement in gout. Historical aspects of the clinical course, diagnosis, and treatment of spinal gout are summarized. A number of studies demonstrate that this condition is difficult to diagnose. Gout usually affects limb joints (typically, joints of the lower limb) while joints which are localized near to the trunk are affected rarely. Until recently, spinal gout was considered as atypical, almost casuistic, lesion. The data on potential causes of gouty tophi formation in the spine, their identification rate, specificity of diagnostics, and clinical manifestations which are typical of spinal tophi are reviewed. The advantages of certain imaging techniques, i.e., computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) used to visualize axial tophi as well as some aspects of drug therapy are discussed.

Keywords: gout, spinal gout, tophi.

For citation: Eliseev M.S. Gouty lesions in the spine // RMJ. Rheumatology. 2016. № 2. P. 85–89.

Давно известно, что основным клиническим проявлением подагры является возникающий внезапно острый приступ артрита, характеризующийся, как правило, сочетанием всех основных проявлений острого воспаления. При этом обычно поражаются суставы конечностей, чаще нижних, суставы, располагающиеся ближе к туловищу, вовлекаются довольно редко. До последнего времени к атипичным, едва ли не казуистическим, случаям относили и поражение позвоночника при подагре. И если подагру принято описывать как заболевание, известное с глубокой древности, то первое упоминание о вовлечении позвоночника у пациента с подагрой было приведено в работе G.D. Kersley et al. только в 1950 г., когда, казалось бы, ничего принципиально нового в клинической картине болезни не могло быть найдено [1].

Поражает, насколько тяжелым и быстротечным оказалось течение болезни у этого пациента: ранний дебют (в 18-летнем возрасте), очень высокий сывороточный уровень мочевой кислоты (МК); к моменту первого поступления в клинику (всего через 3 года от дебюта заболевания) – хронический артрит, резистентный к терапии колхицином, а в последующем – и адренокортикотропным гормоном (АКТГ), формирование огромных размеров тофусов (вклю-

чая тазобедренные и плечевые суставы), контрактур и, наконец, гибель спустя еще 3 года вследствие инфекционных осложнений. Кроме болей в суставах и функциональных нарушений ближе к фатальному исходу пациента стали беспокоить боли в шее, и результаты рентгенографии показали деструкцию 1-го шейного позвонка тофусными массами. Анализируя результаты патологоанатомического исследования, авторы обсуждали, помимо необычной локализации тофусов, и то, насколько она могла быть опасной, и предположили, что если бы пациент продолжил жить дальше, то поражение шейного отдела позвоночника привело бы к сдавлению шейного отдела спинного мозга увеличивающимися в размерах тофусами, расположенными в т. ч. интрадурально, или к внезапной смерти при давлении на спинной мозг зуба 2-го шейного позвонка.

Рассматривали тофусное поражение позвоночника как тяжелое осложнение заболевания и Y.D. Koskoff et al., в 1953 г. сообщившие о случае параплегии у пациента с подагрой [2]. В последующие десятилетия были описаны несколько десятков случаев поражения позвоночника при подагре – от клинически интактных до приводящих к тяжелым осложнениям, таким как пара- и тетраплегия [3, 4]. Сегодня такая локализация по-прежнему считается редкой, однако следует предположить, что это обусловлено

не столько ее низкой распространенностью, сколько недостаточной информированностью и настороженностью врачей общей практики относительно возможности возникновения данной проблемы у пациента с подагрой и, как следствие, включения ее в диагностический поиск.

Первое исследование, посвященное анализу частоты аксиального расположения тофусов при подагре, было выполнено лишь в 2009 г. R.M. Konatalapalli et al., проведшим ретроспективный анализ историй болезни 630 пациентов с предполагаемой подагрой [5]. Выбрав из них 92 истории пациентов с кристалл-верифицированным диагнозом, затем – 64 с выполненной КТ, авторы выявили, что рентгенологические изменения, которые могут быть непосредственно связаны с подагрой (эрозии, прежде всего, дисковертебральных сочленений и фасеточных суставов, костные тофусы и эрозии тел позвонков, тканевые тофусы, локализующиеся в перидуральном пространстве, желтой связке, периартикулярно), наличествовали у 14% пациентов. На следующем этапе, проведя кросс-секционное исследование, включившее 48 пациентов с подагрой длительностью более 3-х лет, основываясь на результатах КТ шейного и поясничного отделов позвоночника, крестцово-подвздошных суставов, авторы выявили рентгенологические симптомы подагры у 17 (35%) больных [6]. В 16 случаях был поражен поясничный отдел позвоночника, в 7 – шейный, в 1 – крестцово-подвздошные суставы, в 14 – отмечалось более 1 локализация.

Заподозрить поражение позвоночника при подагре довольно трудно, в подавляющем большинстве случаев исходно причину болей в позвоночнике трактуют у пациентов с подагрой как угодно, но не в контексте основного заболевания, с учетом того, что боли в спине – одна из наиболее частых причин для визита к врачу [7]. Среди множества возможных причин болей в спине подагра, как правило, не фигурирует.

Обычно тофусная подагра с вовлечением позвоночника клинически проявляется болями, но при большом объеме тофусных масс в случае эпи- и интрадуральной локализации могут возникать компрессионные синдромы [8–10]. Неврологические симптомы при этом зависят от уровня и тяжести поражения и могут проявляться, помимо болей, одно- или двусторонним параличом, парезами, задержкой мочеиспускания, синдромом конского хвоста, сенсорными нарушениями, туннельными синдромами, мышечной слабостью и другими симптомами миелопатии. Тофусы в позвоночнике могут имитировать метастазы, инфекционные процессы (септический артрит фасеточных суставов, перидуральные абсцессы), спондилит. Особенно трудны для диагностики случаи с наличием хронических, сохраняющихся порой на протяжении многих лет изолированных болей, часто с симптомами миело-, радикулопатии. Так, например, симптомы радикулопатии в течение жизни испытывают до 43% населения [11], тогда как к 2001 г. было описано всего 32 случая поражения позвоночника при подагре [12].

Кроме того, прямой корреляции между болями в спине и ассоциированным с подагрой поражением позвоночника не отмечено, что в купе с редким использованием КТ и МРТ позвоночника укрепляет предположение о глобальной недооценке возможности поражения позвоночника у таких пациентов.

Действительно, клиническая симптоматика подагры, включающая формирование тофусов, макроскопически

определяемых конгломератов, состоящих из моноурата натрия, предполагает их выявление прежде всего при визуальном осмотре или пальпаторно. Тофусы образуются при «естественном» течении подагры и отсутствии адекватной уратснижающей терапии в среднем через 10 лет от дебюта заболевания, частота их выявления достигает 34% и нарастает параллельно длительности болезни, хотя иногда они могут быть первым клиническим проявлением подагры, предшествуя типичным приступам артрита [13, 14].

Гистологически тофус представляет собой мелоподобный (белого цвета в центральной его части) узел, состоящий из кристаллов моноурата натрия, белков и мукополисахаридов; отложения окружены гистиоцитами, лимфоцитарным валом, фибробластами. При обработке формалином кристаллы моноурата натрия могут растворяться, что может быть причиной отсутствия в препарате кристаллов при проведении поляризационной микроскопии [15].

Хотя патогенез аксиального формирования кристаллов не изучен, есть данные, что среди предрасполагающих факторов могут быть дегенеративные заболевания позвоночника, травмы в анамнезе, тканевые некрозы, а также факторы, влияющие на риск формирования тофусов в целом: пожилой возраст, длительность заболевания, гипотермия, низкие значения pH крови, почечная недостаточность, IgA-нефропатия, прием мочегонных препаратов, циклоспорина, потребление алкоголя в больших дозах, гемодиализ, выраженность гиперурикемии [16–21]. Однако, по данным R.M. Konatalapalli et al., наличие эрозий или тофусов в позвоночнике не коррелирует ни с длительностью болезни, ни с сывороточным уровнем мочевой кислоты, ни с болью в спине [6]. По мнению Zheng Z.-F. et al., анализировавших данные литературы и собственный опыт ведения пациентов с подагрическим поражением грудного отдела позвоночника, наиболее частая локализация тофусов коррелирует с большей вероятностью механического по-



Рис. 1. КТ поясничного отдела позвоночника пациента с хронической тофусной подагрой (собственное наблюдение). Визуализируется объемное мягкотканное образование овальной формы, с нечеткими границами (тофус), деструкция L3-L5 позвонков

вреждения, т. е. наиболее часто страдают участки, в которых выше частота развития ассоциированных с таким повреждением воспалительных процессов (в большинстве случаев грудной отдел поражен на уровне Т7-Т10) [15].

Обычно тофусы локализуются в области ушных раковин, локтевых сумок, ахилловых сухожилий, коленных суставов, пальцев кистей и стоп, препателлярных сумок, редко – на веках, крайне редко – в области голосовых связок [22]. При этом наличие подкожных тофусов, определяемых при осмотре, коррелирует с более высокой частотой внутрикостных и периартикулярных тофусов, которые не могут быть обнаружены при осмотре, но могут определяться с помощью различных методов визуализации, среди которых в сравнении с рентгенографией более чувствительны к выявлению тофусов ультразвуковое исследование (УЗИ), МРТ и двухэнергетическая КТ [23–25]. Поэтому наличие определяемых при осмотре подкожных тофусов нужно считать лишь верхушкой айсберга, предполагая наличие тканевых отложений кристаллов моноурата натрия, структурного повреждения костной ткани, функциональных нарушений [26, 27]. Очевидно, что и при тофусном поражении позвоночника визуальный осмотр бесполезен, и информативными могут быть исключительно методы лучевой диагностики, прежде всего КТ и МРТ.

Применение КТ при подагре может быть более информативно в сравнении с рентгенографией в отношении по-



Рис. 2. МРТ поясничного отдела позвоночника пациента с хронической тофусной подагрой (собственное наблюдение). В мягких тканях в области дуг и остистых отростков на уровне L4-L5 позвонков визуализируется объемное образование неправильной формы с пониженной интенсивностью МР-сигнала в режиме T1

Найз®



**Нестероидный
противовоспалительный
препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)**



Доверие, основанное на опыте



*<http://Int.imshealth.com>

ООО «Др. Редди'с Лабораторис» 115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр. 1.
Тел.: +7 (495) 783 29 01, e-mail: inforus@drreddys.com
С полной инструкцией по медицинскому применению препарата «Найз»
Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru

вреждения костной ткани: эрозий, внутрикостных тофусов, а также мягкотканых тофусов, особенно в случае их больших размеров и кальцификации (рис. 1) [25, 28–31]. КТ позволяет довольно точно дифференцировать тофусные массы, т. к. средний показатель по шкале Хаунсфилда (шкала ослабления рентгеновского излучения) для депозитов кристаллов моноурата натрия достаточно стабилен и существенно отличается от такового для депозитов основных кристаллов кальция, причем независимо от степени кальцификации тофуса [32]. Хотя, по некоторым данным, информативность метода для выявления мягкотканых тофусов в области периферических суставов уступает информативности УЗИ [25]. На рисунке 1 представлена КТ пациента, страдающего подагрой с наличием тофусных масс в поясничном отделе позвоночника.

Основное значение для визуализации мягкотканых тофусных масс, прежде всего при их атипичном расположении, имеет МРТ. Наиболее информативными являются режимы T1 и T2. В режиме T1 тофусы выглядят как однородные области с сигналом промежуточной или низкой интенсивности, в режиме T2 изображения тофусов также характеризуются различной интенсивностью сигнала, которая может быть как гомогенно высокой, так и низкой. Причина, по которой интенсивность сигнала варьируется, может меняться в зависимости от содержания жидкости в тофусе: в случае острого воспалительного процесса, при значительном количестве жидкостного содержимого в формирующемся, воспаленном тофусе отмечается высокая интенсивность сигнала, а при малом количестве жидкости и большом числе кристаллов моноурата натрия, кальцификации тофуса, развитии фиброза, в результате хронического воспаления, обусловленного кристаллами моноурата натрия, или при отложении гемосидерина – низкая [16, 33, 34]. На рисунке 2 представлена МРТ пациента с подагрой.

Кроме того, МРТ позволяет контролировать эффективность уратснижающей терапии благодаря возможности оценивать размеры и количество тофусов в динамике. Еще в 1996 г. R. Dhôte et al. сообщали об успешном лечении пациента с эпидурально расположенными тофусами, редуцировавшими после 1 года медикаментозного лечения подагры, что было подтверждено результатами МРТ [35]. Был описан и клинический случай быстрой редукции эпидурально расположенных тофусов огромных размеров, оцениваемых при помощи МРТ и КТ, у молодого пациента с хронической подагрой после проведения адекватной уратснижающей терапии менее чем через 1 год от ее начала [4]. Поражение позвоночника характеризует подагру как тяжелую, и даже в случае отсутствия тофусов другой локализации, при редких приступах артрита, проведении уратснижающей терапии целевым уровнем МК в сыворотке должен быть уровень <300 мкмоль/л (5 мг/дл). При этом дозы аллопуринола, как правило, должны быть средними или высокими (300–900 мг/сут) [13]. В некоторых случаях, например, при развитии симптомов конского хвоста, проводится хирургическое лечение.

Симптоматическая терапия, назначаемая с целью купирования боли в позвоночнике, стандартна: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) либо колхицин, либо короткий курс глюкокортикоидов в средних суточных дозах (30–35 мг/сут). Так, применение нимесулида в дозе 200 мг/сут приводило к полному купированию болей в позвоночнике у 2-х молодых пациентов с аксиальными тофу-

сами, что позволяло им на протяжении длительного времени самостоятельно назначать данный препарат при острых приступах подагры, характеризующихся в т. ч. болями в позвоночнике и радикулопатией [4]. Выбор данного препарата этими пациентами, проживающими в разных регионах РФ, косвенно подтверждает данные о наибольшей в сравнении с другими НПВП популярности нимесулида (Найз®) среди пациентов с подагрой в случае самостоятельного выбора ими противовоспалительной терапии, связанной с большей эффективностью препарата в отношении купирования боли при остром приступе артрита [36].

В заключение следует констатировать, что поражение позвоночника при подагре – не столь редкое проявление болезни. И при наличии соответствующей симптоматики, особенно в случае наличия у пациента тофусной формы заболевания, оно должно быть основанием для проведения соответствующей диагностики, включая МРТ и КТ.

Литература

- Kersley G.D., Mandel L., Jeffrey M.R. Gout; an unusual case with softening and subluxation of the first cervical vertebra and splenomegaly // *Ann Rheum Dis*. 1950. Vol. 9 (4). P. 282–304.
- Koskoff Y.D., Morris L.E., Lubic L.G. Paraplegia as a complication of gout // *J Am Med Assoc*. 1953. Vol. 152 (1). P. 37–38.
- Hasegawa E.M., de Mello F.M., Goldenstein-Schainberg C., Fuller R. Gout in the spine // *Rev Bras Reumatol*. 2013. Vol. 53 (3). P. 296–302.
- Елисеев М.С., Мукагова М.В., Смирнов А.В. и др. Атипичная подагра: тофусное поражение позвоночника // *Научно-практическая ревматология*. 2013. № 5. С. 586–589 [Eliseev M.S., Mukagova M.V., Smirnov A.V. i dr. Atipichnaja podagra: tofusnoe porazhenie pozvonocznika // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2013. № 5. С. 586–589 (in Russian)].
- Konatalapalli R.M., Demarco P.J., Jelinek J.S. et al. Gout in the axial skeleton // *J Rheumatol*. 2009. Vol. 36. P. 609–613.
- Konatalapalli R.M., Lumezanu E., Jelinek J.S. et al. Correlates of axial gout: a cross-sectional study // *J Rheumatol*. 2012. Vol. 39. P. 1445–1449.
- Wolsko P.M., Eisenberg D.M., Davis R.B. et al. Patterns and perceptions of care for treatment of back and neck pain: results of a national survey // *Spine*. 2003. Vol. 28. P. 292–297.
- Bonaldi V.M., Duong H., Starr M.R. et al. Tophaceous gout of the lumbar spine mimicking an epidural abscess: MR features // *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996. Vol. 17 (10). 1949–1952.
- Thornton F.J., Torreggiani W.C., Brennan P. Tophaceous gout of the lumbar spine in a renal transplant patient: a case report and literature review // *Eur J Radiol*. 2000. Dec. Vol. 36 (3). P. 123–125.
- Ntsiba H., Makosso E., Moyikou A. Thoracic spinal cord compression by a tophus // *Joint Bone Spine*. 2010. Mar. Vol. 77 (2). P. 187–188.
- Health Care Guidelines: Adult low back pain. Fourteenth Ed., November 2010. Institute for Clinical Systems Improvement. P. 1–74.
- Barrett K., Miller M.L., Wilson J.T. Tophaceous gout of the spine mimicking epidural infection: case report and review of the literature // *Neurosurgery*. 2001. Vol. 48. P. 1170–1173.
- Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения) // *Терапевтический архив*. 2015. № 5. С. 10–15 [Eliseev M.S., Barskova V.G., Denisov I.S. Dinamika klinicheskikh pojavlenij podagry u muzhchin (dannye 7-letnego retrospektivnogo nabljudenija) // *Terapevticheskij arhiv*. 2015. № 5. С. 10–15 (in Russian)].
- Wernick R., Winkler C., Campbell S. Tophi as the initial manifestation of gout. Report of six cases and review of the literature // *Arch Intern Med*. 1992. Vol. 152. P. 873–876.
- Zheng Z.-F., Shi H.-L., Xing Y. et al. Thoracic cord compression due to ligamentum flavum gouty tophus: a case report and literature review // *Spinal Cord*. 2015. Vol. 53. P. 881–886.
- King J.C., Nicholas C. Gouty arthropathy of the lumbar spine: a case report and review of the literature // *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997. Vol. 22. P. 2309–2312.
- Beier C.P., Hartmann A., Woertgen C. et al. A large, erosive intraspinal and paravertebral gout tophus. Case report // *J Neurosurg Spine*. 2005. Vol. 3. P. 485–487.
- Draganescu M., Leventhal L.J. Spine gout: case report and review of the literature // *J Clin Rheumatol*. 2004. Vol. 10. P. 74–79.
- Mahmud T., Basu D., Dyson P.H. Crystal arthropathy of the lumbar spine // *J Bone Joint Surg Br*. 2005. Vol. 87. P. 513–517.
- Hou L.C., Hsu A.R., Veeravagu A., Boakye M. Spinal gout in a renal transplant patient: a case report and literature review // *Surg Neurol*. 2007. Vol. 67 (1). P. 65–73.
- Motohisa Y., Tetsuya T., Yoshihary M. Tophaceous gout in cervical spine // *Intern Med*. 2012. Vol. 51. P. 325–328.
- Neogi T., Hunter D.J., Chaisson C.E. et al. Frequency and predictors of inappropriate management of recurrent gout attacks in a longitudinal study // *J Rheumatol*. 2006. Vol. 33. P. 104–109.
- Perez-Ruiz F., Naredo E. Imaging modalities and monitoring measures of gout // *Curr Opin Rheumatol*. 2007. Vol. 19. P. 128–133.

24. Taylor W., Brown M., Fransen J. et al. Study for Updated Gout Classification Criteria (SUGAR): identification of features to classify gout // *Arthritis Care & Research*. 2015. Vol. 67 (9). P. 1304–1315.
25. Владимиров С.А., Елисеев М.С., Божьева Л.А. и др. Информативность различных методов лучевой диагностики при сочетании подагры и болезни депонирования пирофосфата кальция // *Доктор.ру*. 2015. № 8–9. С. 40–43 [Vladimirov S.A., Eliseev M.S., Bozh'eva L.A. i dr. Informativnost' razlichnykh metodov luchevoj diagnostiki pri sochetanii podagry i bolezni deponirovaniya pirofosfata kal'cija // *Doktor.ru*. 2015. № 8–9. С. 40–43 (in Russian)].
26. Dalbeth N., Clark B., McQueen F.M. et al. Validation of a radiographic damage index in chronic gout // *Arthritis Rheum*. 2007. Vol. 57. P. 1067–1073.
27. Dalbeth N., Collis J., Gregory K. et al. Tophaceous joint disease strongly predicts hand function in patients with gout // *Rheumatology*. 2007. Vol. 46. P. 1804–1807.
28. Gerster J.C., Landry M., Duvoisin B., Rappoport G. Computed tomography of the knee joint as an indicator of intraarticular tophi in gout // *Arthritis Rheum*. 1996. Vol. 39 (8). P. 1406–1409.
29. Gerster J.C., Landry M., Rappoport G. et al. Enthesopathy and tendinopathy in gout: computed tomographic assessment // *Ann Rheum Dis*. 1996. Vol. 55 (12). P. 921–923.
30. Gerster J.C., Landry M., Rivier G. Computed tomographic imaging of subcutaneous gouty tophi // *Clin Rheumatol*. 1998. Vol. 17 (1). P. 62–64.
31. Kim Y.S., Kim H.S. Clinical Images: Bead-like gouty tophi in the hand and foot // *Arthritis Rheum*. 2010. Vol. 62 (12). P. 3624.
32. Gerster J.C., Landry M., Dufresne L., Meuwly J.Y. Imaging of tophaceous gout: computed tomography provides specific images compared with magnetic resonance imaging and ultrasonography // *Ann Rheum Dis*. 2002. Vol. 61 (1). P. 52–54.
33. Hsu C.Y., Shih T.T., Huang K.M. et al. Tophaceous gout of the spine: MR imaging features // *Clin Radiol*. 2002. Vol. 57. P. 919–925.
34. Khoo J.N., Tan S.C. MR imaging of tophaceous gout revisited // *Singapore Med J*. 2011. Vol. 52 (11). P. 840–847.
35. Dhôte R., Roux F.X., Bachmeyer C. et al. Extradural spinal tophaceous gout: evolution with medical treatment // *Clin Exp Rheumatol*. 1997. Vol. 15 (4). P. 421–423.
36. Барскова В.Г., Гильмутдинова Е.В. Применение нимесулида при подагрическом артрите: эффективность, безопасность и приверженность больных к лечению // *Справочник поликлинического врача*. 2007. № 7. С. 40–45 [Barskova V.G., Gil'mutdinova E.V. Primenenie nimesulida pri podagricheskom artrite: jeffektivnost', bezopasnost' i priverzhennost' bol'nyh k lecheniju // *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2007. № 7. С. 40–45 (in Russian)].

Ревматоидный артрит: клинические ситуации и алгоритмы лечения

К.м.н. А.А. Мурадянц, профессор Н.А. Шостак

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических иммуновоспалительных заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации больных, отмечается высокий уровень преждевременной смертности вследствие РА. Улучшить прогноз и исходы болезни способны только своевременная диагностика и раннее активное лечение больных РА.

В статье рассмотрены клинические ситуации и алгоритмы ведения больных РА на различных стадиях заболевания (ранней, развернутой и поздней), подходы к лечению и профилактике остеопоротических переломов, а также кардиоваскулярных и гастроинтестинальных осложнений у пожилых больных. Главной целью терапии РА является достижение ремиссии или, как минимум, низкой активности заболевания. Выбор тактики лечения определяется стадией РА, активностью болезни, наличием факторов неблагоприятного прогноза, коморбидных состояний, а также эффективностью предшествующего лечения. Ранняя стадия РА является наиболее благоприятной для проведения эффективной базисной терапии. В соответствии с принципом «Тreat to target» необходимы тщательное мониторинг активности заболевания (ежемесячно при умеренной и высокой активности, и каждые 3 мес. при низкой активности) и своевременная коррекция базисной терапии. В случае недостаточной эффективности стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, диагностика, алгоритмы лечения, остеопороз, переломы, НПВП-гастропатия.

Для цитирования: Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Ревматоидный артрит: клинические ситуации и алгоритмы лечения // *РМЖ. Ревматология*. 2016. № 2. С. 89–95.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis: clinical situations and treatment algorithms

Muradyants A.A., Shostak N.A.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is one of the most common and severe chronic immune-mediated inflammatory diseases which result in early disability and high early mortality. Early diagnosis and active treatment of RA can improve prognosis and outcomes. The paper reviews clinical situations and management strategies of RA at different stages of the disease (i.e., early, advanced, and late), treatment algorithms, and approaches to prevent osteoporotic fractures, cardiovascular, and gastrointestinal complications in elderly patients. The main goal of RA therapy is to achieve remission or, at least, low disease activity. Treatment approach depends on RA stage, disease activity, factors associated with unfavorable outcome, comorbidities, and the efficacy of prior treatment. Basic therapy is the most effective in early RA. Treat-to-target approach recommends careful monitoring of RA activity (every month in high disease activity and every 3 months in low disease activity) and proper correction of basic therapy. In low efficacy of standard therapy with basic anti-inflammatory drugs, bioengineered drugs are recommended.

Keywords: rheumatoid arthritis, diagnostics, treatment approaches, osteoporosis, fractures, NSAID gastropathy.

For citation: Muradyants A.A., Shostak N.A. Rheumatoid arthritis: clinical situations and treatment algorithms // *RMJ. Rheumatology*. 2016. № 2. P. 89–95.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное иммуновоспалительное заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся развитием симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита и внесуставными проявлениями [1]. РА ассоциирован с высоким риском кардиоваскулярных событий, остеопоротических переломов, ранней инвалидизацией и преждевременной смертностью пациентов. Улучшить прогноз и исходы болезни способны только своевременная диагностика и раннее активное лечение больных РА.

Течение болезни складывается из нескольких последовательных стадий: ранней, развернутой и поздней, каждая из них имеет свои клинические особенности и подходы к терапии.

Базовые принципы терапии РА («Тreat to target» или «Лечение до достижения цели») [2, 3]:

1. Достижение ремиссии (DAS28 (суммарный индекс (включает упрощенный счет из 28 суставов), позволяет многократно оценивать активность РА и может быть использован для контроля его активности в повседневной практике) $< 2,6$) или как минимум низкой активности заболевания (DAS28 $< 3,2$).
2. Ранняя активная терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), не позднее первых 3 мес. от начала болезни.
3. Лечение должно быть максимально активным, с быстрой эскалацией дозы МТ и последующим изменением (при необходимости) схемы лечения в течение 3 мес. до достижения ремиссии (или низкой активности) болезни.
4. Тщательный контроль изменений активности заболевания и коррекция терапии не реже 1 раза в 3 мес. или ежемесячно у больных с высокой и умеренной активностью РА.
5. В случае недостаточной эффективности стандартной терапии БПВП показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).
6. Определение тактики терапии должно быть согласовано с пациентом.

К факторам неблагоприятного прогноза (ФНП) у больных РА относятся [4]:

- молодой возраст;
- женский пол;
- высокие титры ревматоидного фактора (РФ) и/или антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП);
- эрозивный процесс в суставах по данным рентгенографического исследования или магнитно-резонансной томографии (МРТ);

- повышение уровней острофазовых показателей: скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или С-реактивного белка (СРБ);
- высокая активность заболевания согласно индексам DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index) или CDAI (Clinical Disease Activity Index);
- внесуставные проявления (синдром Шегрена, поражение легких и т. д.).

Оценка эффективности лечения РА по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) представлена в таблице 1. Общепризнанным методом оценки активности РА является расчет индекса DAS28, который можно автоматически произвести на сайте www.das-score.nl.

Критерии эффективности терапии РА [5]:

- хороший клинический ответ ($\approx$ ACR 70) (критерии Американской коллегии ревматологов);
- низкая активность болезни (DAS28 $\leq 3,2$) или ремиссия (DAS28 $\leq 2,6$);
- улучшение функции (HAQ (Health Assessment Questionnaire, опросник состояния здоровья, позволяющий оценить функциональные способности больных РА) $< 1,5$) и качества жизни;
- предотвращение прогрессирования деструкции:
 - замедление нарастания рентгенологических индексов (Sharp, Larsen);
 - отсутствие появления новых эрозий;
 - стабилизация или улучшение состояния по данным МРТ.

У пациентов, находящихся в состоянии ремиссии более 1 года после отмены глюкокортикостероидов (ГКС), следует рассмотреть вопрос о возможности прекращения лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП. Важное значение при определении тактики лечения имеет выбор пациентов.

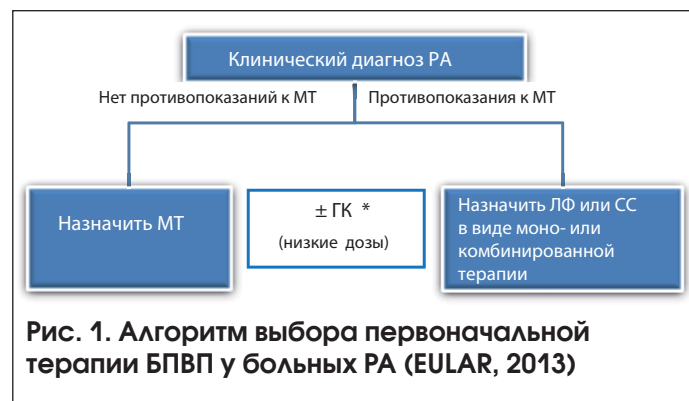
Рассмотрим отдельные клинические ситуации и подходы к терапии при РА.

I. Пациент с впервые установленным ранним РА

Ранняя стадия РА – условно выделенная, клинико-патогенетическая стадия заболевания с длительностью активного синовита до 1 года, характеризуется преобладанием экссудативных изменений в пораженных суставах, частым атипичным течением и хорошим ответом на лечение. Выделение понятия «ранний РА» связано со сложившимися представлениями о патогенезе болезни и необходимости проведения ранней активной терапии РА. Ранний РА может дебютировать как недифференцированный артрит.

Таблица 1. Оценка ответа на лечение больных РА по критериям EULAR (3)

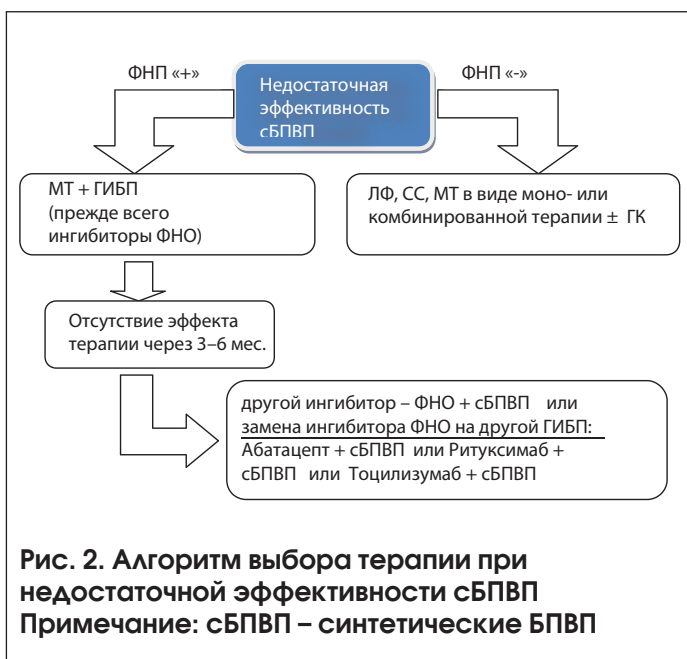
Исходное значение DAS28	Уменьшение DAS28		
	$> 1,2$	$0,6 - 1,2$	$< 0,6$
$< 3,2$	Хороший	Удовлетворительный	Без эффекта
$3,5 - 5,1$	Удовлетворительный	Удовлетворительный	Без эффекта
$> 5,1$	Удовлетворительный	Без эффекта	Без эффекта



рит, что требует динамического наблюдения за больными и проведения тщательного дифференциально-диагностического поиска. На ранней стадии РА наиболее информативными являются диагностические критерии Американского и Европейского ревматологических сообществ, предложенные в 2010 г. (табл. 2).

Диагноз РА может быть установлен при общем счете не менее 6 баллов.

Доказано, что адекватная базисная терапия на ранней стадии РА позволяет предотвратить структурные повреждения, что способствует сохранению функциональной активности пациентов и улучшает отдаленный прогноз. БПВП необходимо назначать не позднее 3 мес. от начала РА с быстрой эскалацией дозы для достижения оптимального эффекта ($DAS < 2,4$) и последующей заменой препарата в течение 3–6 мес. при его неэффективности [1]. Терапию БПВП следует продолжать даже при снижении активности заболевания и достижении ремиссии.



К БПВП первого ряда отнесены МТ, лефлуномид (ЛФ) и сульфасалазин (СС) (табл. 3), т. к. доказана их эффективность в отношении предотвращения деструктивных изменений суставов (уровень доказательности А). Препараты «второй линии» (гидроксихлорохин, препараты золота и др.) применяются при неэффективности препаратов первого ряда либо в комбинации с ними.

МТ – «золотой стандарт» терапии активного РА. При необходимости назначения МТ в дозе > 15 мг/нед. рекомендуется использовать парентеральный путь введения (в/м или п/к). Также с целью минимизации побочных явлений необходимо назначение фолиевой кислоты 1 мг/сут (5 мг/нед.), исключая дни приема МТ.

Основные стратегии лечения раннего РА (рис. 1) [7]:

1. Монотерапия МТ с последующей заменой на другие БПВП (ЛФ, СС) через 3–6 мес. в случае неэффективности или плохой переносимости).
2. Комбинированная базисная терапия, в т. ч. в сочетании с высокой дозой ГК. Используются комбинации БПВП как первого ряда (МТ + СС или МТ + ЛФ), так и второго ряда (МТ + Плаквенил) и т. д.
3. Комбинированная терапия синтетическими БПВП + ГИБП (в первую очередь ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) при сохраняющейся > 3 –6 мес. высокой активности РА, а также при наличии ФНП. Например, МТ 25 мг/нед. + Инфликсимаб 3 мг/кг массы тела.

II. Пациент с развернутым РА, не отвечающий на традиционные БПВП

Развернутая стадия РА – заболевание с отчетливо выраженной симптоматикой и длительностью болезни более 1 года. Суставной синдром имеет стойкий, симметричный и полиартикулярный характер с преимущественным поражением суставов кистей и стоп, выявляются признаки высокой или умеренной лабораторной активности, серопозитивность по РФ, эрозивный процесс в суставах по данным рентгенографии. Если диагноз устанавливается впервые, то стратегия ведения больного та же, что и при раннем РА. В случае уже проводившегося лечения с недостаточным эффектом или непереносимостью синтетических

Таблица 2. Классификационные критерии РА (ACR/EULAR, 2010) (6)

Критерии	Баллы
А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0–5 баллов)	
• 1 крупный сустав	0
• 2–10 крупных суставов	1
• 1–3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
• 4–10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
• > 10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
В. Тесты на РФ и АЦЦП (0–3 балла, требуется как минимум 1 тест)	
• Отрицательные	0
• Слабопозитивные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза)	2
• Высокопозитивные для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	3
С. Острофазовые показатели (0–1 балл, требуется как минимум 1 тест)	
• Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
• Повышение СОЭ или уровня СРБ	1
Д. Длительность синовита (0–1 балл)	
• < 6 нед.	0
• ≥ 6 нед.	1

БПВП (как в виде монотерапии, так и при комбинированном их использовании), а также наличием ФНП прибегают к назначению ГИБП (рис. 2). Использование ГИБП позволяет максимально избирательно воздействовать на отдельные звенья иммунопатогенеза РА и существенно улучшить состояние больных РА, резистентных к стандартным БПВП и ГК [8]. Установлено, что комбинация традиционных БПВП с ГИБП более эффективна, чем монотерапия.

Назначение ГИБП показано:

- при длительно сохраняющейся (> 3–6 мес.) высокой активности РА;
- при высокой активности заболевания < 3 мес., только при наличии у больных ФНП.

Препаратами первого ряда среди ГИБП являются ингибиторы ФНО- α . Другие ГИБП назначаются больным РА с неадекватным ответом на блокаторы ФНО- α или при невозможности их применения (табл. 4).

Противопоказания к назначению ГИБП: отсутствие лечения одним или более БПВП (в первую очередь МТ) в полной терапевтической дозе; купирование обострений; тяжелые инфекционные заболевания (сепсис, септический артрит, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулезная и грибковая инфекции, вирус иммунодефицита человека), злокачественные новообразования; беременность и лактация.

Таблица 3. БПВП первого ряда для лечения РА

БПВП	Доза и схемы назначения
Метотрексат	Назначают 1 р./нед. перорально (или парентерально). Начальная доза – 7,5 мг/нед. (дробный 3-разовый прием по 2,5 мг с 12-часовым интервалом). Максимальная доза – 25 мг/нед.
Лефлуномид	По 100 мг/сут первые 3 дня, затем по 20 мг/сут. При развитии побочных эффектов – снижение дозы препарата до 10 мг/сут
Сульфасалазин	1-я нед. – 0,5 г/сут (1 табл.), 2-я нед. – 1,0 г/сут, 3-я нед. – 1,5 г/сут, 4-я нед. – 2,0 г/сут. Средняя доза – 2–3 г/сут внутрь в 2 приема после еды

III. Пациент с поздним РА и остеопоротическими переломами

Поздняя стадия РА определяется как стадия необратимых структурных изменений (деформаций, подвывихов) суставов при длительности болезни > 2-х лет, с выраженными признаками активного воспаления или без них (рис. 3). Неуклонное прогрессирование болезни приводит к формированию различных видов подвывихов и контрактур суставов, в связи с чем возрастает роль реабилитационных и ортопедических мероприятий.

Развитие остеопороза (ОП) и ассоциированных с ним переломов является одним из наиболее тяжелых осложнений РА, определяющим неблагоприятное течение и прогноз болезни. Частота остеопоротических переломов среди больных РА в 1,5–2,5 раза выше, чем в общей популяции [9]. Предполагается, что развитие ОП и суставной деструкции при РА имеет единые патогенетические механизмы, в основе которых лежит цитокин-зависимая активация остеокластогенеза, приводящая к повышению костной резорбции [10]. Развитие ОП при РА определяется множеством общих и специфических, ас-



Рис. 3. Рентгенологическая картина позднего РА

Таблица 4. Генно-инженерные биологические препараты при РА

Препараты	Схемы назначения
<i>Ингибиторы ФНО-α</i>	
Инфликсимаб	1-е введение – по 3 мг/кг в/в капельно на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 р./сут; затем в той же дозе через 2 и 6 нед.; далее – каждые 8 нед.
Адалимумаб	40 мг п/к каждые 2 нед.
Этанерцепт	25 мг п/к 2 р./нед. или 50 мг п/к 1 р./нед.
Цертолизумаб пэгол	400 мг/сут п/к в виде 2-х инъекций по 200 мг в один день на 1-й, 2-й и 4-й нед. лечения, в дальнейшем – 200 мг 1 р./2 нед. Поддерживающая терапия (после достижения низкой активности) – 400 мг 1 р./4 нед.
Голимумаб	50 мг п/к ежемесячно в один и тот же день месяца
<i>Блокаторы CD20-рецепторов В-лимфоцитов</i>	
Ритуксимаб	в/в инфузии по 1000 мг (1-й и 15-й день) с введением 100 мг метилпреднизолона до инфузии. Проведение повторных курсов возможно через 6–12 мес.
<i>Ингибиторы рецепторов интерлейкина-6</i>	
Тоцилизумаб	В/в капельно в дозе 8 мг/кг разводится до 100 мл стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида; 1 инфузия каждые 4 нед.
<i>Блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов</i>	
Абатацепт	В/в инфузии препарата в дозе 10 мг/кг (500 мг – при весе пациента <60 кг, 750 мг – при весе 60–100 кг, 1000 мг – при весе >100 кг), затем через 2 и 4 нед., ежемесячно

социированных с заболеванием и лечением, факторов риска.

РА-ассоциированные факторы риска ОП и переломов [11]:

- активность воспалительного процесса,
- рентгенологическая стадия,
- тяжесть функциональных нарушений ($HAQ > 1,25$),
- длительность болезни,
- прием ГК,
- высокий риск падений.

У больных РА прием ГК в 4–5 раз повышает риск вертебральных переломов и удваивает риск переломов бедра. При этом доказано, что не существует безопасной дозы ГК. Также следует помнить, что развитие переломов у больных, получающих ГК, происходит при более высоких значениях минеральной плотности ткани (МПК), чем при первичном ОП, поэтому антиостеопоротическую терапию следует начинать при значениях Т-критерия $< -1,5$ стандартного отклонения от референсных значений.

Программа ведения больных РА с остеопоротическими переломами включает контроль активности РА, коррекцию модифицируемых факторов риска ОП и переломов, предупреждение падений, антиостеопоротическую терапию, диету и физические упражнения. Всем больным РА необходимы проведение расчета абсолютного риска переломов (FRAX-алгоритм) (fracture risk assessment tool, 10-летний абсолютный риск перелома – инструмент оценки риска перелома ВОЗ) и профилактическое назначение препаратов кальция и витамина D. Назначение антиостеопоротической терапии без учета данных МПК проводится у пациентов в возрасте 65 лет и старше при наличии в анамнезе переломов при минимальной травме. Препаратами первой линии в лечении ОП у больных РА являются бисфосфонаты (БФ) и антитела к RANKL (лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа бета), обладающие антирезорбтивным действием (табл. 5). Привлекательность БФ при РА заключается еще и в том, что, по данным экспериментальных исследований, они могут оказывать благоприятное влияние на течение болезни. Установлено, что БФ способны ингибировать синтез провоспалительных цитокинов и развитие костных эрозий при РА [12]. У пациентов с ранним артритом БФ в комбинации с МТ эффективно предотвращают развитие костной деструкции [13].

IV. Пожилой пациент с РА и НПВП-гастропатией

РА у лиц пожилого возраста характеризуется активным быстро прогрессирующим течением, высоким уровнем ко-

Таблица 5. Схемы назначения антирезорбтивной терапии ОП у больных РА

Препараты	Дозы и режим назначений
Бисфосфонаты:	
Алендронат	Внутрь по 70 мг 1 р./нед. за 30 мин до еды
Ибандронат	Внутрь по 150 мг (1 табл.) 1 р./мес. или 3 мл в/в 1 р./3 мес.
Золедроновая кислота	В/в инфузии 5 мг препарата, разведенного в 150 мл физиологического раствора, в течение 15 мин 1 раз в год
Антитела к RANKL:	
Деносумаб	П/к 60 мг 1 р./6 мес.



Dr.Reddy's

ПЕРВЫЙ НПВП С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА



Найзилат®
АМИТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ
таблетки 600 мг, 20 таблеток в упаковке

ООО «Др. Редди's Лабораторис» 115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1. Тел.: +7 (495) 783 29 01. e-mail: info@drreddys.ru
С полной инструкцией по применению препарата «Найзилат» Вы можете ознакомиться на сайте www.drreddys.ru
Реклама. Для Медицинских и фармацевтических работников.

морбидности и неблагоприятными исходами. Особое значение в структуре коморбидных состояний при РА имеют кардиоваскулярная и гастроинтестинальная патологии. По данным многочисленных исследований, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у больных РА в 2–4 раза выше, чем в общей популяции, что диктует необходимость своевременного выявления и коррекции факторов кардиоваскулярного риска.

Рекомендации по снижению кардиоваскулярного риска у больных РА [14]:

- АСК следует принимать за ≥ 2 ч до приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).
- Не использовать НПВП в течение 3–6 мес. после острого сердечно-сосудистого события или процедуры.
- Регулярно контролировать артериальное давление.
- Использовать НПВП в низких дозах с коротким периодом полураспада (избегать назначения НПВП с пролонгированным высвобождением).

НПВП-гастропатия – одно из наиболее частых осложнений длительного приема НПВП, проявляющееся в виде эрозивного или язвенного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (преимущественно антральный и препилорический отделы желудка). Прием НПВП не влияет на прогрессирование РА, однако позволяет лучше контролировать симптомы заболевания на фоне терапии БПВП и ГИБП. НПВП-ассоциированные факторы риска гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых осложнений представлены в таблице 6.

Экспертами EULAR разработан «калькулятор» для индивидуального подбора НПВП в зависимости от наличия факторов риска в отношении ЖКТ и сердечно-сосудистой

системы [15]. К НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском отнесены напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (< 1200 мг/сут). Основные лекарственные средства, которые используют для лечения НПВП-индуцированных гастропатий, — ингибиторы протонной помпы (ИПП), H2-блокаторы и мизопростол (синтетический аналог ПГ E2). Алгоритмы выбора НПВП у больных РА с учетом гастроинтестинального и сердечно-сосудистого риска представлены в таблице 7 [16].

Не так давно появилась новая генерация НПВП, которые повышают активность оксида азота (NO) в слизистой желудка (NO-НПВП). Как известно, NO обладает гастропротективными свойствами: стимулирует секрецию слизи, бикарбоната, улучшает микроциркуляцию, ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию, что и определяет фармакологические преимущества данной группы НПВП. Одним из представителей NO-НПВП является препарат Найзилат (амтолметин гуацил), который наряду с высокой анальгетической и противовоспалительной активностью обладает гастропротективными свойствами. В рандомизированных клинических исследованиях были продемонстрированы более низкие частота и тяжесть повреждений слизистой оболочки желудка после применения амтолметин гуацила по сравнению с таковыми других неселективных НПВП (диклофенак, индометацин, пироксикам), при сопоставимой противовоспалительной и анальгетической их эффективности [17]. Сравнительное исследование амтолметин гуацила 1200 мг/сут и целекоксиба 400 мг/сут у больных РА показало равнозначные эффективность и безопасность препаратов [18]. Терапевтическая доза амтолметин гуацила (Найзилат) составляет 600 мг 2 р./сут натошак, поддерживающая – 600 мг/сут.

Таблица 6. НПВП-ассоциированные факторы риска гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых осложнений (16)

Риск осложнений	Желудочно-кишечный тракт	Сердечно - сосудистая система
Высокий	• Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией) • ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе • Прием низких доз АСК как антиагрегантного средства (< 250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Без подсчета SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation, шкала оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет) • Ишемическая болезнь сердца • Инфаркт миокарда в анамнезе • Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе • Хроническая сердечная недостаточность • Сахарный диабет 2-го типа • Хроническая болезнь почек С подсчетом SCORE • SCORE $> 5\%$
Умеренный	• Пожилой возраст (> 65 лет) • Диспепсия • Курение • Прием глюкокортикоидов • Инфицированность <i>H. pylori</i>	SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие каких-либо факторов	SCORE $< 1\%$

Таблица 7. Алгоритмы выбора НПВП у больных РА с учетом гастроинтестинального и сердечно-сосудистого риска (16)

Риск ССЗ	Риск НПВП-гастропатий		
	Низкий	Умеренный	Высокий
Низкий	нНПВП	сНПВП	сНПВП + ИПП
Умеренный	нНПВП или сНПВП + низкие дозы АСК	сНПВП + низкие дозы АСК + ИПП	сНПВП + низкие дозы АСК + ИПП
Высокий	сНПВП + низкие дозы АСК	сНПВП + низкие дозы АСК + ИПП	сНПВП + низкие дозы АСК + ИПП

Примечание: нНПВП – неселективные НПВП, сНПВП – селективные НПВП

Заключение

РА является гетерогенным заболеванием, исходы которого во многом определяются своевременной диагностикой болезни и правильно выбранной тактикой лечения. Ранняя стадия РА, особенно первые 3 мес. от начала заболевания, наиболее благоприятны для проведения эффективной базисной терапии. Основой ведения больных РА является тщательное мониторирование активности заболевания (не реже 1 р./3 мес.) с последующей коррекцией терапии при необходимости. Выбор терапии определяется стадией РА, активностью болезни, наличием ФНП, сосуществующими коморбидными состояниями, а также эффективностью предшествующего лечения.

Литература

1. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 90–230 [Rheumatology: clinical recommendations / edited by akad. RAMN E.L. Nasonov. M.: GjeOTAR-Media, 2011. Ss. 90–230 (in Russian)].
2. Smolen J.S., Landew R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013 update.
3. Ann Rheum Dis. 2014 Mar. Vol. 73 (3). P. 492–509. Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G.R. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. P. 3–15.
4. Targeted treatment of the rheumatic diseases/ edited by M.H. Weisman, M.E. Weinblatt, J.S. Louie, R.F. van Vollenhoven: Published 2009 by W.B. Saunders Company. P. 1–45.
5. Birbara C. A. Management of inadequate response to TNF- antagonist therapy in rheumatoid arthritis: what are the options? // The Internet Journal of Rheumatology. 2008. Vol 5 (2). P. 1–12.
6. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann Rheum Dis. 2010. Vol. 69. P. 1580–1588.
7. Kuriya B., Arkema E., Bykerk V., Keystone E.C. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission // Ann Rheum Dis. 2010. Vol. 69 (7). P. 1298–1304.

8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN. 2011. 27 p. <http://www.sign.ac.uk>.
9. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М.: Стин, 1997. 329 с. [Nasonov E.L., Skripnikova I.A., Nasonova V.A. Problema osteoporozu v revmatologii. M.: Stin, 1997. S. 329 (in Russian)].
10. Goldring S.R. The effects of inflammatory arthritis on bone remodeling // Arthritis Res. 2005. Vol. 7 (Suppl 1). P. 12.
11. Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Дыдыкина И.С. и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2014. № 52 (4). С. 393–397 [Taskina E.A., Alekseeva L.I., Dydykina I.S. i dr. Faktory riska razvitiya osteoporozu u bol'nyh revmatoidnym artritom // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2014. № 52 (4). S. 393–397 (in Russian)].
12. Romas E. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and therapeutic approaches with bisphosphonates // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2005. Vol. 19 (6). P. 1065–1079.
13. Suzuki Y. Secondary osteoporosis. Bisphosphonates as a possible strategy for the prevention of bone destruction in rheumatoid arthritis // Clinical calcium. 2007. Vol. 17 (12). P. 1909–1913.
14. Friedewald V.E., Bennett J.S., Christ J.P., Pool J.L., Scheiman J., Simon L.S., Strand V., White W.B., Williams G.W., Roberts W.C. AJC Editor's Consensus: Selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk // Am J Cardiol. 2010. Vol. 15. P. 873–884.
15. Burmester G., Lanaz A., Biasucci L. et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel // Ann Rheum Dis. 2011. Vol. 70 (5). P. 818–822.
16. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике (клинические рекомендации) // Современная ревматология. 2015. № 1. С. 4–23 [Karateev A.E., Nasonov E.L., Jahno N.N. i dr. Racional'noe primenenie nesteroidnyh protivovospalitel'nyh preparatov (NPVP) v klinicheskoy praktike (klinicheskie rekomendacii) // Sovremennaja revmatologija. 2015. № 1. S. 4–23 (in Russian)].
17. Marcolongo R., Frediani B., Biasi G. et al. A Meta-Analysis of the Tolerability of Amlolmetin Guacil, a Novel, Effective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, Compared with Established Agents // Clin Drug Invest. 1999. Vol. 17 (2). P. 89–96.
18. Jajic Z., Malaise M., Nekam K. et al. Gastrointestinal safety of amlolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis // Clinical and Experimental Rheumatology. 2005. Vol. 23. P. 809–818.

Остеоартроз: современные проблемы терапии

К.М.Н. С.А. Лапшина¹, Р.Г. Мухина², Л.И. Мясоутова¹

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани

РЕЗЮМЕ

Остеоартроз (ОА) представляет собой одно из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата с высокой вероятностью инвалидизации пациентов. Это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, со сходными морфологическими, биологическими и клиническими признаками, при которых в патологический процесс вовлекаются не только суставной хрящ, но и субхондральная кость, связки, суставная капсула, синовиальная мембрана и периапартулярные ткани. В патогенезе ОА важную роль играют также ремоделирование тканей сустава, определяемое провоспалительными медиаторами, вовлечение сосудистой сети с развитием внутрикостной гипертензии и очаговой гипоксии тканей.

В статье представлены современные подходы к терапии данного заболевания, основанные на обзоре последних европейских, американских и российских рекомендаций.

В качестве основного принципа рассматривается сочетание фармакологических и нефармакологических методов лечения, обязательным является обучение больного. Основная цель медикаментозной терапии состоит в устранении боли посредством анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При купировании болевого синдрома необходимо учитывать наличие реактивного синовита, вовлечение периапартулярных тканей, сосудистый, нейропатический компоненты, формирование болевого поведения. Помимо быстродействующих препаратов в арсенале врача имеются медленнодействующие симптоматические препараты (SYSADOA), направленные на торможение деструктивного процесса в хрящевой ткани и прогрессирования заболевания. Согласно международным и российским рекомендациям лечение должно быть персонализированным, с учетом индивидуальных особенностей больного и коморбидной патологии.

Ключевые слова: остеоартроз, алгоритм лечения, купирование боли, хондропротекторы, медленнодействующие препараты, глюкозамин, хондроитин сульфат, коморбидность.

Для цитирования: Лапшина С.А., Мухина Р.Г., Мясоутова Л.И. Остеоартроз: современные проблемы терапии // РМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 95–101.

ABSTRACT

Osteoarthritis: current issues in the therapy

Lapshina S.A.¹, Mukhina R.G.², Myasoutova L.I.¹¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia² City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia

Summary

Osteoarthritis (OA) is one of the most common musculoskeletal disorders which often results in disability. OA is considered as a heterogeneous cluster of diseases with various etiology but similar morphological, biological, and clinical features. Pathogenic process affects articular cartilage, subchondral bone, ligaments, synovial membrane, and periarticular tissues. Tissue remodeling mediated by proinflammatory molecules and vascular disorders which provoke intraosseous hypertension and focal tissue hypoxia play an important role in OA pathogenesis. The paper discusses current treatment approaches to OA based on the recent European, American, and Russian guidelines. The combination of pharmacotherapy and non-pharmacological methods as well as mandatory patient education are the key components of OA treatment. The primary goal of medical therapy is to reduce pain with analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). When prescribing analgesics, one should consider the presence of reactive synovitis, periarticular tissue involvement, vascular and neuropathic components, and pain behavior. In addition to fast-acting drugs, there are symptomatic slow-acting drugs for OA (SYSADOA) which prevent cartilage destruction and disease progression. According to the international and Russian guidelines, the treatment should be personalized and consider patient's characteristics and comorbidities.

Keywords: osteoarthritis, treatment approach, pain relief, chondroprotectors, SYSADOA, glucosamine, chondroitin sulfate, comorbidity.

For citation: Lapshina S.A., Mukhina R.G., Myasoutova L.I. Osteoarthritis: current issues in the therapy // RMJ. Rheumatology. 2016. № 2. P. 95–101.

Остеоартроз (ОА) – наиболее распространенное ревматическое заболевание, приводящее к нарушению функциональной способности опорно-двигательного аппарата и представляющее собой большую медико-социальную проблему.

Термином ОА в настоящее время определяют гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, но со сходными морфологическими, биологическими и клиническими признаками, при которых в патологический процесс вовлекаются не только суставной хрящ, но и все структуры сустава: субхондральная кость, связки, суставная капсула, синовиальная мембрана и периартикулярные мышцы [1, 2].

ОА наблюдается более чем у 10–20% населения мира, представляет собой возрастное заболевание, однако нередко встречается и в молодом возрасте [3]. Ряд исследователей считает, что к 2020 г. ОА будет страдать 71% населения в возрасте старше 65 лет. В РФ также неуклонно растет заболеваемость ОА. По данным официальной статистики Минздрава России, число первично зарегистрированных больных с этой патологией ежегодно увеличивается: если в 2011 г. этот показатель составлял 650,5 на 100 тыс. населения, то в 2012 г. он достиг 665,1 [4]. Однако следует отметить, что включены в статистику лишь пациенты, обратившиеся в то или иное лечебное учреждение.

При ОА поражаются прежде всего нагруженные суставы (коленные и тазобедренные), что значительно ухудшает ка-

чество жизни больных из-за постоянного болевого синдрома и является серьезной социально-экономической проблемой. Болевой синдром при ОА, согласно последним данным, повышает кардиоваскулярную летальность и смертность. Таким образом, ОА влияет на жизненный прогноз и является одной из основных причин преждевременной утраты трудоспособности, требуя затрат на медицинское обслуживание. При прогрессировании болезни возникает необходимость в эндопротезировании, что повышает стоимость лечения и требует выделения дополнительных средств для помощи больным [6, 7]. По данным ВОЗ, только гонартроз находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на 8-м – у мужчин [8].

В развитии этого заболевания принимают участие несколько факторов, включая иммунологические, биохимические и генетические, т. е. для ОА характерна мультифакториальность поражения [9].

В основе ОА лежат нарушение адаптации суставного хряща к механической нагрузке, смещение баланса обмена хрящевой ткани в сторону катаболических процессов. К дегенерации суставного хряща приводят недостаточный синтез хондроцитами протеогликанов и фрагментация протеогликановых агрегатов [10]. В настоящее время, говоря о патогенезе ОА, активно обсуждают вопросы первичности изменений субхондральной кости, являющейся метаболически активной тканью [11]. Данные последних исследований свидетельствуют о том, что ОА следует рас-

Таблица 1. Составляющие болевого синдрома при ОА

Компоненты болевого синдрома	Симптомы
Суставной	Боль в суставе при физической нагрузке, уменьшение объема движений, стартовые боли
Реактивный синовит	Отек сустава, утренняя скованность (<20 мин)
Мышечный	Мышечные боли и судороги, чувство тяжести в конечностях, гипотрофия скелетных мышц, понижение рефлексов, трофические нарушения
Сосудистый (микроциркуляция / патология вен)	Ночные боли, онемение конечностей, боль в икроножных мышцах
Полинейропатический	Парестезии: ощущение ползания мурашек, чувствительные нарушения, онемение ног/рук (гиперестезия, гипостезия), дизестезии

считать как аномальное ремоделирование тканей сустава, определяемое провоспалительными медиаторами, такими как интерлейкин (ИЛ)-1 β , -6, -8, -17, фактор некроза опухоли (ФНО), онкостатин, оксид азота [12]. Таким образом, формируется персистирующее воспаление в тканях сустава, поэтому заболевание имеет полное основание именоваться остеоартритом [9, 13].

В целом морфологические изменения синовиальной оболочки при ОА сопоставимы с картиной при хроническом артрите. Секретируемые синовиальной оболочкой провоспалительные медиаторы могут не только приводить к деструкции суставного хряща, но и активизировать свертывающую систему крови, приводя к образованию микротромбов в сосудистом русле субхондральной кости. Повреждение сосудистой сети способствует развитию внутрикостной гипертензии с очаговой гипоксией и ишемией кости и, как следствие, усугублению болевого синдрома при ОА [14, 15].

Сложности ведения больных ОА связаны в первую очередь с наиболее частым развитием заболевания у лиц старше 40 лет, когда характерна ассоциация с большим спектром коморбидных заболеваний. Наиболее часто ОА сочетается с артериальной гипертензией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, ожирением, сахарным диабетом, хроническими обструктивными заболеваниями легких, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Распространенность данных коморбидных состояний примерно в 2–3 раза выше при ОА, чем в общей популяции [3]. Примерно у половины пациентов встречается сочетание ОА с заболеваниями периферических вен нижних конечностей. Нарушение периферического венозного кровообращения сопровождается повышенным венозным давлением и явлениями застоя в венах, приводит к нарушению кровоснабжения сустава и связано с наличием локальной воспалительной активности, интенсивностью болевого синдрома [16].

В последние годы разработан ряд рекомендаций по ведению пациентов с ОА: Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) [17, 18], Европейской антиревматической лиги (EULAR) [19], Международного научного общества по изучению остеоартроза (OARSI) [20], Консенсуса экспертов Российской Федерации [21]. Во всех рекомендациях в качестве основного принципа рассматривается сочетание фармакологических и нефармакологических методов лечения. В новых рекомендациях OARSI, а также рекомендациях российских экспертов делается акцент на персонализированном подходе к лечению ОА с учетом коморбидности и безопасности терапии [20, 21].

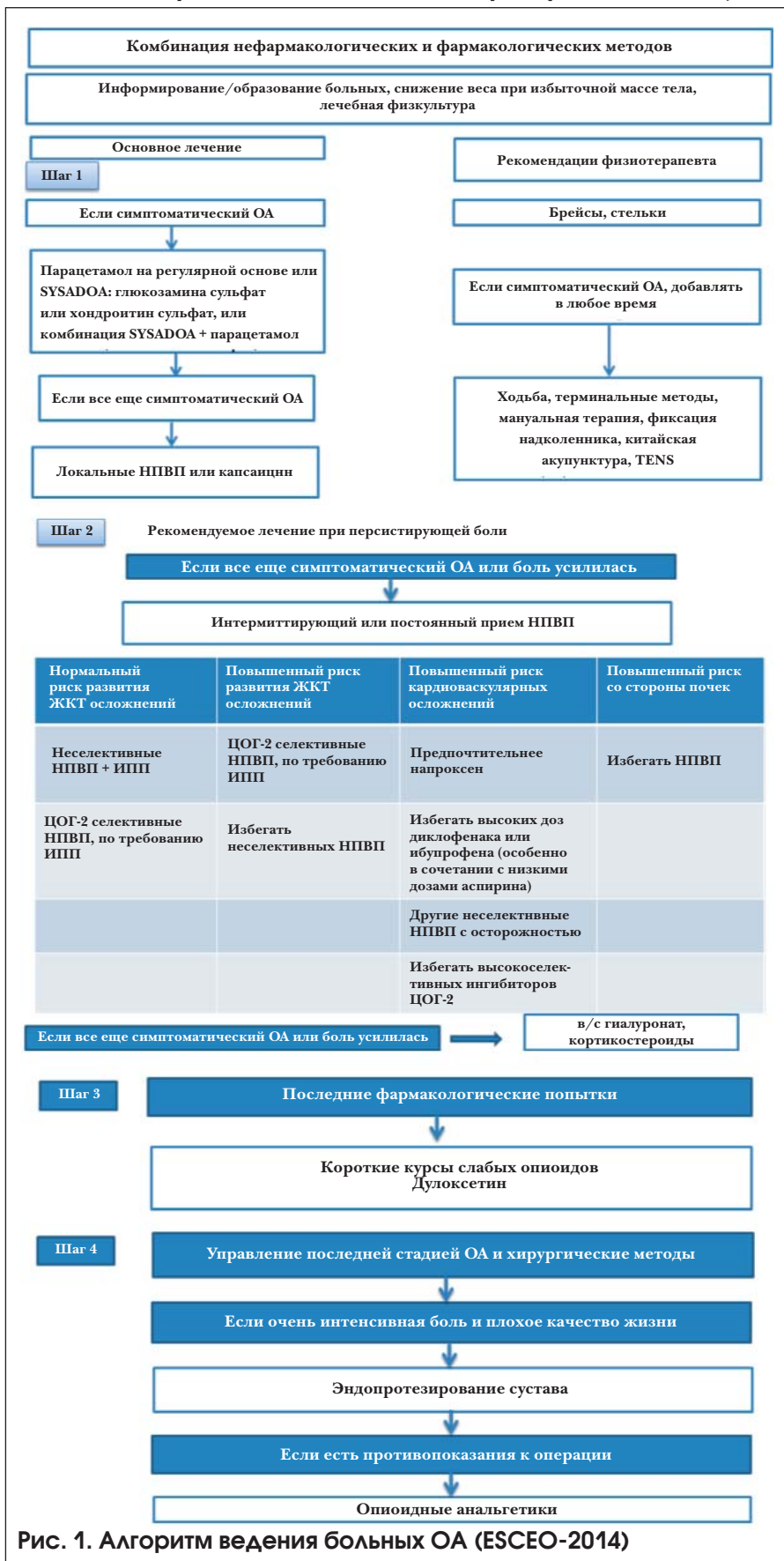


Рис. 1. Алгоритм ведения больных ОА (ESCEO-2014)

Обучение больных должно быть обязательным компонентом всех терапевтических программ при ОА и проводиться с учетом индивидуальных особенностей больного. Оно призвано обеспечить понимание больным сути своего заболевания и умение контролировать его, способствовать приверженности лечению, уменьшению болевого синдрома и улучшению функции суставов [17–21]. Необходимым является ежедневное выполнение упражнений для развития мышечной массы, подвижности суставов, которые оказывают минимальную нагрузку на суставной хрящ, а в большей степени обеспечивают работу мышцы, окружающей сустав: укрепление силы четырехглавой мышцы бедра, а также аэробные нагрузки: ходьба по ровной местности в умеренном темпе, посещение бассейна [17–20].

Важной составляющей терапии является минимизация модифицируемых факторов риска заболевания: повышенной нагрузки на сустав и избыточного веса. Снижение веса позитивно влияет на структурные изменения в хряще и биохимические маркеры обмена хряща и кости, поскольку адипокины – цитокины, синтезируемые жировой тканью, например лептин, резистин, адипонектин, способны поддерживать синовиальное воспаление [10].

Основные цели медикаментозной терапии – уменьшение или купирование болевого синдрома, улучшение функции сустава и повышение качества жизни пациента. Именно выраженный болевой синдром является основным симптомом ОА и поводом для обращения больных за медицинской помощью, приводит к формированию болевого поведения, служит независимым предиктором прогрессирования болезни [22–24].

Исторически анальгетическая терапия ОА в первую очередь связана с применением парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [25, 26]. Согласно международным рекомендациям, следует начинать лечение с парацетамола. Но в низких дозах он слабо влияет на купирование болевого синдрома, а повышение доз резко увеличивает риски серьезных осложнений терапии, особенно у пожилых людей, нередко имею-

щих заболевания печени [27]. НПВП же позволяют существенно снизить интенсивность болевого синдрома, однако они обладают негативным действием на сердечно-сосудистую систему и ЖКТ, кроме того, не предотвращают деструктивные изменения хрящевой ткани и субхондральной кости [25, 26]. Наоборот, некоторые НПВП (салицилаты, индометацин) при длительном применении в течение нескольких месяцев приводят к усилению деструкции хряща, угнетая синтез простагландинов, пролиферацию хондроцитов [11, 12]. Поэтому в современных рекомендациях указано на необходимость кратковременного применения НПВП, предпочтительно селективных НПВП (ингибиторов циклооксигеназы-2), в ряде случаев – напроксена и низких доз ибупрофена [17, 18].

Наличие массы побочных реакций, особенно у пожилых пациентов, многие из которых принимают препараты по поводу сопутствующих заболеваний, необходимость учитывать взаимодействие препаратов делают привлекательным использование местных средств для лечения ОА [9]. Мази, гели, кремы на основе НПВП могут уменьшить потребность в приеме системных препаратов.

При купировании болевого синдрома необходимо учитывать наличие реактивного синовита с характерной припухлостью сустава и локальным повышением температуры. При явно выраженном процессе пациенты жалуются на быструю мышечную утомляемость. Возможно появление полной блокады сустава.

При неэффективности НПВП, наличии хронического синовита, сохраняющемся болевом синдроме рекомендуется внутрисуставное введение пролонгированных глюкокортикоидов. При ОА глюкокортикоиды вводят только в коленные суставы. Эффект лечения, выражающийся в уменьшении боли и симптомов воспаления, длится от 1 нед. до 1 мес. Применяют метилпреднизолон (20–40 мг), бетаметазон (2–4 мг). Вводить их не следует более 2–3 раз в год.

Природа болевого синдрома при ОА считается мультифакториальной – в формирование единой картины боли вовлекаются многие компоненты [9, 22, 28, 29]. Следова-

тельно, распознавание симптомов и купирование боли представляют для клинициста сложную задачу. Свой вклад в формирование хронического болевого синдрома могут вносить вовлечение периартикулярных (мышечных) тканей, сосудистый, полинейропатический компоненты, формирование болевого поведения (табл. 1) [28].

Так, повышенное напряжение скелетных мышц ухудшает функциональную активность и качество жизни больного. Каждое локальное болевое раздражение вызывает спинальный сенсомоторный рефлекс и приводит к спазму мышц, в мышце формируются триггерные точки, возникает порочный круг: боль – мышечный спазм – боль. Следовательно, больному могут назначаться миорелаксанты. При лечении нейропатической боли оправданно назначение прегабалина, дулоксетина и других антидепрессантов [20, 21, 29].

Помимо быстродействующих анальгетических препаратов в арсенале врача имеются медленнодействующие симпто-



Рис. 2. Основные принципы ведения больных с ОА и коморбидностью (на основании OARSI-2014)

ХОНДРОГАРД®

Подвижной сустав



ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного введения

1 мл №10, 2 мл №10



- Улучшает подвижность пораженных суставов
- Уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани
- Значительно уменьшает болевой синдром при остеоартрозе, остеохондрозе
- Раствор имеет высокую биодоступность*
- Способствует более быстрому формированию костной мозоли при переломах

*«Применение инъекционной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартроза». С. Г. Аникин, Е. М. Зайцева, «Трудный пациент» №5, том 12, 2014 г.

Регистрационный номер: ЛСР-005817/09 от 17.07.2009

Отпускается по рецепту врача. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией
Для медицинских и фармацевтических конференций

Реклама



матические препараты (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOA)), направленные на торможение деструктивного процесса в хрящевой ткани и прогрессирования заболевания, рекомендованные для лечения ОА ESCEO, EULAR, OARSI, российскими экспертами [17–21]. Согласно международным и российским рекомендациям, именно SYSADOA используют в инициальной терапии боли при ОА (рис. 1). Среди них хондроитин сульфат (ХС), глюкозамин сульфат (ГС), препараты авокадо/сои, гиалуроновой кислоты, диацерин. Пожалуй, наибольшую доказательную базу имеют ГС и ХС, чье противовоспалительное действие связано с подавлением экспрессии ядерного фактора транскрипции NF-κB, провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ, оксида азота (NO) и простагландинов [31–35]. ГС снижает дефицит гликозаминогликанов в организме, является специфическим субстратом и стимулятором синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликанов, способствует восстановлению хрящевых поверхностей суставов [31]. За последние десятилетия проведено большое количество исследований с применением ХС и ГС при ОА, где показано достоверное замедление сужения суставной щели, а также то, что симптоматический эффект лечения не уступает с течением времени эффекту НПВП, при этом их безопасность не отличается от таковой плацебо. Помимо этого, данным препаратам свойственно наличие последствия, т. е. сохранения эффекта после отмены от 4 нед. до 3 мес. Данные препараты, купируя боль и воспаление, снижают потребность в приеме НПВП, уменьшают негативное воздействие последних [31–35].

В ESCEO целевая группа выступает за использование глюкозамина в качестве препарата первой линии SYSADOA для контроля симптомов ОА коленного сустава. Эффективной суточной дозой ГС считается доза 1500 мг и выше [17].

Наравне с ГС в рекомендации EULAR (а также OARSI) входит и ХС. На сегодняшний день большая часть препаратов ХС применяется перорально. При попадании в ЖКТ происходит частичное разрушение препарата, его биодоступность снижается. Внутримышечное введение может увеличивать биодоступность ХС и повышать эффективность терапии ХС. Кроме того, использование SYSADOA в инъекционной форме позволяет сократить количество таблетированных препаратов у пациента с коморбидной патологией, уменьшая возможности их взаимодействия [36].

Препаратом ХС в инъекционной форме является Хондрогард. Хондрогард назначается по 100 мг через день. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 200 мг, начиная с 4-й инъекции. Курс лечения — 25–30 инъекций. При необходимости через 6 мес. возможно проведение повторного курса лечения. В последние годы проведено достаточно большое количество исследований, в которых продемонстрированы преимущества инъекционной формы данного препарата у разных групп больных, в т. ч. показана его эффективность и у пациентов с серьезной сопутствующей патологией, прежде всего кардиоваскулярной [36, 37].

По заключению экспертов (как OARSI, так и российских), именно ГС и ХС можно использовать для купирования симптомов боли и воспаления у коморбидных пациентов с гонартрозом и генерализованной формой ОА [20]. При этом больным с локальной формой заболевания практически не рекомендуется системная терапия (рис. 2).

Несмотря на появление новых препаратов для лечения ОА, проблема терапии данного заболевания остается достаточно сложной для практического врача, сопряженной с необходимостью тщательной оценки клинической симптоматики, определения компонентов болевого синдрома, учета коморбидных состояний.

Литература

1. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Revmatologija: klinicheskie rekomendacii / pod red. akad. RAMN E.L. Nasonova. 2-e izd., ispr. i dop. M.: GjeOTAR-Media, 2010. 752 s. (in Russian)].
2. Ревматология: национальное руководство / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с. [Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. akad. RAMN E.L. Nasonova. 2-e izd., ispr. i dop. M.: GjeOTAR-Media, 2010. 720 s. (in Russian)].
3. Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) // Научно-практическая ревматология. 2009. № 1. С. 11–17 [Galushko E.A., Bol'shakova T.V., Vinogradova I.B. i dr. Struktura revmaticheskikh zabolevanij sredi vzroslogo naselenija Rossii po dannym jepidemiologicheskogo issledovanija (predvaritel'nye rezul'taty) // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2009. № 1. S. 11–17 (in Russian)].
4. Балабанова Р.М. Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению // Современная ревматология. 2014. № 2. С. 103–106 [Balabanova R. M. Harakter boli pri osteoartroze, podhody k lecheniju // Sovremennaja revmatologija. 2014. № 2. S. 103–106 (in Russian)].
5. Oberhauser C., Escorpizo R., Boonen A. et al. Statistical validation of the brief International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set for Osteoarthritis based on a Large International Sample of patients with Osteoarthritis // Arthritis Care Res. 2013. Vol. 65 (2). P. 177–186. Doi: 10.1002/acr.21775.
6. Juni P., Dieppe P., Donovan J. et al. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study // Rheumatology (Oxford). 2003 Apr. Vol. 42 (4). P. 516–521.
7. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIIST) // Ann Rheum Dis. 2003. Vol. 62. P. 1145–1155.
8. Dawson J., Linsell L., Zondervan K. et al. Impact of persistent hip or knee pain overall health status in elderly People: a longitudinal population study // Arthritis Rheum. 2005 Jun 15. Vol. 53 (3). P. 368–374.
9. Балабанова Р.М. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении // Современная ревматология. 2013. № 3. С. 67–70 [Balabanova R.M. Osteoartroz ili osteoartrit? Sovremennoe predstavlenie o bolezni i ee lechenii // Sovremennaja revmatologija. 2013. № 3. S. 67–70 (in Russian)].
10. Ревматические заболевания. Руководство в 3-х тт. Т. 2. Заболевания костей и суставов / под ред. Д.Х. Клиппела, Д.Х. Стоуна, Л.Дж. Кроффорд, П.Х. Уайт / пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 [Revmaticheskie zabolevanija. Rukovodstvo v 3 tt. T. 2. Zabolevanija kostej i sustavov / Pod red. Dzhona H. Klippela, Dzhona H. Stouna, Lesli Dzh. Krofford, Pejshens H. Uajt Perevod s angl. pod red. E. L. Nasonova, V. A. Nasonovoj, Ju. A. Oljunina. M.: GjeOTAR-Media, 2014 (in Russian)].
11. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы // Современная ревматология. 2013. № 2. С. 82–88 [Dubikov A.I. Osteoartroz: staraja bolezni', novye podhody // Sovremennaja revmatologija. 2013. № 2. S. 82–88 (in Russian)].
12. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis, a disease of the joint as an organ // Arthr Rheum. 2012. Vol. 64 (6). P. 1697–1707.
13. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis // Nat rev Rheumatol. 2010. Vol. 6 (11). P. 625–635. Doi: 10.1038/nrrheum.2010.159. Epub 2010 Oct 5.
14. Позин А.А. Значение периферического кровообращения в формировании структурных и функциональных нарушений коленных и тазобедренных суставов у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом: Автореф. дис. ... д.м.н. Ярославль, 2000 [Pozin A.A. Znachenie perifericheskogo krovoobrashhenija v formirovanii strukturnyh i funkcional'nyh narushenij kolennyh i tazobedrennyh sustavov u bol'nyh revmatoidnym artritom i osteoartrozom: Avtoref. dis. ... d.m.n. Jaroslavl', 2000 (in Russian)].
15. Королева С.В., Львов С.Е. и др. Особенности нарушений системной микроциркуляции при остеоартрозе // Травматология и ортопедия России. 2005. № 2 (35). С. 21–24 [Koroleva C.B., L'vov S.E. i dr. Osobennosti narushenij sistemnoj mikrocirkuljacii pri osteoartroze. // Travmatologija i ortopedija Rossii. 2005. № 2 (35). S. 21–24 (in Russian)].
16. Салихов И.Г., Лапшина С.А., Мясоедова Л.И. и др. Остеоартроз и заболевания периферических вен нижних конечностей: особенности сочетанной патологии // Тер. архив. 2010. Т. 82. № 5. С. 58–60 [Salihov I.G., Lapshina S.A., Mjasoutova L.I. i dr. Osteoartroz i zabolevanija perifericheskikh ven nizhnih konechnostej: osobennosti sochetannoj patologii // Ter. arhiv. 2010. Vol. 82. № 5. S. 58–60 (in Russian)].
17. Bruyere O., Cooper C.C., Pelletier J.P. et al. 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 Dec. Vol. 44 (3). P. 253–263. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.

18. Bruyere O., Cooper C.C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Algorithm for the management of knee osteoarthritis—From evidence-based medicine to the real-life setting // *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb. Vol. 45 (4 Suppl). P. 3–11. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
19. Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W. et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis // *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul. Vol. 72 (7). P. 1125–1135. Doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745.
20. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Mar. Vol. 22 (3). P. 363–388. Doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
21. Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л. и др. Ведение больных с остеоартрозом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. М., 2015 [Naumov A.V., Alekseeva L.I., Vertkin A.L. i dr. Vedenie bol'nyh s osteoartrozom i komobidnost'ju v obshej vrachebnoj praktik. Klinicheskie rekomendacii konsensusa jekspertov Rossijskoj Federacii. M., 2015. S. 44 (in Russian)].
22. Lee Y.C. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia // *Arthritis Res Ther.* 2011. Vol. 13 (2). P. 211. Doi: 10.1186/ar3306.
23. Ayis S., Dieppe P. The natural history of disability and its determinants in adults with lower limb musculoskeletal pain // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. P. 583–591.
24. Dominick K.L., Ahern F.M., Gold C.H., Heller D.A. Health-related quality of life and health service use among older adults with osteoarthritis // *Arth. Rheum.* 2004. Vol. 51. P. 326–331.
25. Лиля А.М. Остеоартроз коленных суставов: лечение с позиций доказательной медицины // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006. № 1 (35). С. 38–44 [Lila A.M. Osteoartroz kolennyh sustavov: lechenie s pozicij dokazatel'noj mediciny // *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti.* 2006. № 1 (35). S. 38–44 (in Russian)].
26. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22 (3). P. 363–388. Doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
27. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнью-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2015. № 53 (1). С. 63–68 [Cvetkova E.S., Ionichenok N.G., Denisov L.N. Sovremennaja farmakoterapija osteoartroza kolennyh sustavov: osobennosti simptomaticheskogo i bolezny-modifizirujushhego dejstvija. Soobshhenie 1. Osobennosti simptomaticheskogo dejstvija sovremennyh preparatov pri osteoartroze kolennyh sustavov // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2015. № 53 (1). S. 63–68 (in Russian)].
28. Лапшина С.А., Мясоутова Л.И. Остеоартроз в практике врача. Казань: КГМУ, 2012. С. 38 [S.A. Lapshina, L.I. Mjasoutova. Osteoartroz v praktike vracha. Kazan': KG-MU: 2012. S. 38 (in Russian)].
29. Алексеева Л.И. Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике // Практическая медицина. 2015. Т. 223. № 3 (88). С. 24 [Alekseeva L.I. Novye podhody k vedeniju bol'nyh osteoartrozom v real'noj klinicheskoy praktike // *Prakticheskaja medicina.* Vol. 223. № 3 (88). S. 24. (in Russian)].
30. Мартынов А.И., Наумов А.В., Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Дыдыкина П.С. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине // Лечащий врач. 2015. № 04. С. 39–46 [Martynov A.I., Naumov A.V., Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Dydykina P.S. Vedenie bol'nyh s osteoartritom i komorbidnost'ju v obshej vrachebnoj praktike: mnenie jekspertov, osnovannoe na dokazatel'noj medicine // *Lechashij vrach.* 2015. № 04. S. 39–46 (in Russian)].
31. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2005. Apr 18. Vol. 2. CD002946.
32. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Лечение больных остеоартрозом различной локализации: место медленнодействующих препаратов // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 2. С. 66–74 [Chichasova N.V., Imamedinova G.R. Lechenie bol'nyh osteoartrozom razlichnoj lokalizacii: mesto medlennodejstvujushih preparatov. // *Sovremennaja revmatologija.* 2015. Vol. 9. № 2. S. 66–74 (in Russian)].
33. Алексеева Л.И. Современное лечение остеоартроза // Фарматека. 2012. № 2. С. 22–27 [Alekseeva L.I. Sovremennoe lechenie osteoartroza // *Farmateka.* 2012. № 2. S. 22–27 (in Russian)].
34. Rovati L.C., Girolami F., D'Amato M., Giacobelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: Results from the Pharmacology-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study // *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Oct 29. Pii: S0049-0172(15)00270-X. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.009.
35. Bruyère O., Altman R.D., Reginster J.Y. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys // *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Dec 2. Pii: S0049-0172(15)00289-9. Doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.011.
36. Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М. и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата хондрогард у пациентов с остеоартрозом // РМЖ. 2013. Т. 21. № 32. С. 1624–1627 [Alekseeva L.I., Anikin S.G., Zajceva E.M. i dr. Issledovanie jeffektivnosti, perenosimosti i bezopasnosti preparata hondrogard u pacientov s osteoartrozom // *RMJ.* 2013. Vol. 21. № 32. S. 1624–1627 (in Russian)].
37. Удовика М.И. Оценка эффективности препарата хондрогард в терапии остеоартроза при различных режимах введения // РМЖ. 2014. Т. 22. № 31. С. 2192–2195 [Udovika M.I. Ocenka jeffektivnosti preparata hondrogard v terapii osteoartroza pri razlichnyh rezhimah vvedenija // *RMJ.* 2014. Vol. 22. № 31. S. 2192–2195 (in Russian)].

Анкилозирующий спондилит: диагностические аспекты и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в его лечении (в помощь врачу общей практики)

К.м.н. И.Б. Башкова, профессор И.В. Мадянов

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются причины несвоевременной диагностики анкилозирующего спондилита (АС). Приводятся современные критерии диагностики АС, указываются особенности воспалительных болей в нижней части спины, дифференциально-диагностические признаки механических болей в позвоночнике, показания для направления пациентов с хронической болью в спине к ревматологу. При рассмотрении современной фармакотерапии особое внимание уделено использованию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Приводится алгоритм выбора НПВП с учетом факторов риска гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений. Рассматриваются основные аспекты эффективности и безопасности терапии АС нимесулидами.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, критерии диагностики, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид.

Для цитирования: Башкова И.Б., Мадянов И.В. Анкилозирующий спондилит: диагностические аспекты и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в его лечении (в помощь врачу общей практики) // РМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 101–108.

ABSTRACT

Ankylosing spondylitis: diagnostic aspects and importance of NSAIDs in its treatment (tool to help general practitioners)

Bashkova I.B., Madyanov I.V

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Summary

The causes of late diagnosis of ankylosing spondylitis (AS) are described. Diagnostic criteria for AS, specificity of inflammatory lower back pains, differential diagnostic signs of mechanical back pains, and indications for the referral of patients with chronic back pains to the rheumatologist are reviewed. When discussing modern pharmacotherapy, special attention is given to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The algorithm of NSAID choice which considers gastrointestinal and cardiovascular complications is described. Main aspects of the efficacy and safety of AS treatment with nimesulide are considered.

Keywords: ankylosing spondylitis, diagnostic criteria, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide.

For citation: Bashkova I.B., Madyanov I.V. Ankylosing spondylitis: diagnostic aspects and importance of NSAIDs in its treatment (tool to help general practitioners) // RMJ. Rheumatology. 2016. № 2. P. 101–108.

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений, нередко протекающее с вовлечением в процесс периферических суставов, энтезисов, глаз, сердца [1]. Распространенность АС сопоставима с распространенностью другого системного иммуновоспалительного заболевания – ревматоидного артрита и, по данным различных авторов, колеблется от 0,15 до 1,4% взрослого населения.

Заболевание развивается преимущественно в возрасте 20–30 лет, при этом у мужчин наблюдается в 2–3 раза чаще [1]. Установление диагноза в России в отличие от стран Европы запаздывает в среднем на 9 лет [2–4]. Средняя длительность между появлением первых симптомов АС и постановкой диагноза в России составляет $8,7 \pm 6,7$ года [2], в Москве – $8,1 \pm 6,0$ лет [3], в Чебоксарах – $8,6 \pm 6,2$ года [5], в Казани – $4,2 \pm 1,2$ года [6]. Причинами столь поздней диагностики являются малосимптомное течение болезни и, вследствие этого, несвоевременное обращение пациентов за медицинской помощью, многообразие клинических проявлений в дебюте АС (зачастую имеет место, например, не только поражение аксиального скелета, но и вовлечение в патологический процесс периферических суставов, энтезисов и висцеральных органов), а также недостаточное знание врачами первичного звена особенностей воспалительных болей в нижней части спины [3, 6].

Как показывает практика, на поликлиническом уровне первым и основным на протяжении длительного времени диагнозом при АС становится «остеохондроз позвоночника» с различными его проявлениями (тораколюмбалгия, люмбалгия, люмбоишиалгия, радикулопатия и др.). Такой диагноз выставляется при первичном обращении едва ли не каждому второму пациенту с АС. И это несмотря на то,

что значительная часть обратившихся – лица молодого возраста. Так, по нашим данным, средний возраст больных АС в дебюте заболевания составлял $27,4 \pm 9,5$ года [5], по данным Т.В. Дубининой – $21,9 \pm 6,9$ года [3], Л.И. Мясоутовой с соавт. – $23,8 \pm 6,2$ года [6], Е.В. Волнухина с соавт. – $25,1 \pm 7,6$ года [2].

Неоправданная постановка диагноза «остеохондроз позвоночника» молодому пациенту, обратившемуся за медицинской помощью по поводу болей в нижней части спины, обуславливает смещение вектора диагностических процедур в сторону малоинформативных в плане выявления активного сакроилеита (остеита) методов клинического и инструментального исследования. Среди последних наиболее часто проводятся рентгенография, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография (МРТ) различных отделов позвоночника. Как результат, пациент с воспалительной болью в спине неоправданно долго «идет» к «своему» врачу, сменив на пути к ревматологу несколько специалистов (терапевт, невролог, хирург, мануальный терапевт и др.), побывав у врачей различного профиля в общей сложности до 7 раз [3].

Поэтому уместным будет напомнить практическим врачам современные подходы к диагностике АС.

Согласно современным требованиям, диагноз АС продолжает устанавливаться в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями (табл. 1), принятыми более 30 лет назад.

В соответствии с требованиями этих критериев, для подтверждения диагноза требуется обязательное наличие рентгенологически выявленного сакроилеита [1], что само по себе накладывает определенные ограничения в плане своевременной диагностики АС. Установлено, что достоверные изменения на рентгенограмме костей таза в 36%

Таблица 1. Модифицированные Нью-Йоркские классификационные критерии АС (1984) (1)

Критерий	Дефиниция критерия
Клинические	Боль и скованность в нижней части спины (в течение не менее 3 мес.), уменьшающиеся после физических упражнений, но сохраняющиеся в покое
	Ограничения движений в поясничном отделе позвоночника как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскости
	Ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с показателями у здоровых лиц (в зависимости от возраста и пола)
Рентгенологический	Сакроилеит: двусторонний (II и более стадия по классификации Келлгрена) или односторонний (III–IV стадия)

Примечание: диагноз определенного АС устанавливается при наличии рентгенологического критерия и хотя бы 1 любого клинического критерия

случаев появляются через 5 лет, а в 59% случаев – лишь через 10 и более лет от начала заболевания [7], что, по мнению D. van der Heijde и W. Maksymowych [8], является одним из основных препятствий для ранней диагностики АС у большинства пациентов.

С учетом того, что в отсутствие структурных изменений в крестцово-подвздошных сочленениях может наблюдаться активное воспаление (остеит), выявляемое с помощью МРТ (рис. 1), использование этого метода визуализации положено в основу российской версии модифицированных Нью-Йоркских критериев АС (табл. 2) [9]. По мнению авторов, применение усовершенствованных критериев диагностики АС способствует более раннему выявлению заболевания на так называемой «дорентгенологической» стадии, когда в отсутствие рентгенологически достоверного сакроилеита имеет место субхондральный и/или костно-мозговой отек в области крестцово-подвздошных сочленений, что в свою очередь позволяет своевременно назначить пациентам эффективную терапию [9].

Воспалительная боль в спине, длящаяся более 3 мес. (согласно критериям экспертов ASAS), характеризуется 5 признаками:

- 1) возраст начала боли – до 40 лет;
- 2) постепенное начало;
- 3) улучшение после выполнения физических упражнений;
- 4) отсутствие улучшения в покое;
- 5) ночная боль (с улучшением при пробуждении) [11].

При этом хроническая боль в спине считается воспалительной при наличии как минимум 4-х признаков из 5.

Для врача-терапевта принципиально важным являются знание особенностей воспалительных болей в нижней части спины, умение дифференцировать их с механическими болями в позвоночнике, для последних характерен ряд признаков:

- 1) дебют болей в возрасте старше 40 лет;
- 2) острое начало;
- 3) длительность болей менее 4 нед.;
- 4) утренняя скованность, как правило, менее 30 мин;
- 5) отсутствие ночной боли;
- 6) физические упражнения могут усиливать болевой синдром;
- 7) ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника только в сагиттальной плоскости;
- 8) возможно развитие неврологических симптомов.

Воспалительная боль в спине в 75% случаев считается первым клиническим симптомом АС в дебюте заболевания [12]. Однако необходимо также принять во внимание тот факт, что вариантами дебюта АС могут стать перифе-

рический артрит (в 15–25% случаев), энтезиты (менее 3%), дактилиты (менее 1%), увеит (5%), псориаз кожи (менее 3%), воспалительные заболевания кишечника (менее 3%).

Показаниями для направления пациентов с хронической болью в спине длительностью более 3 мес., дебютировавшей в возрасте до 45 лет, на консультацию к ревматологу для своевременного распознавания АС являются:

- 1) воспалительная боль в спине по критериям ASAS (наличие данного клинического синдрома позволит установить диагноз АС у каждого 7-го пациента);
- 2) хороший ответ на нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), заключающийся в отчетливом уменьшении болей в спине после приема данных препаратов в течение 24–48 ч и возобновлении болей в течение этого же промежутка времени после их отмены;
- 3) наличие олиго-, моноартритов, энтезитов (в первую очередь ахиллобурсита, подошвенного фасциита) у лиц молодого возраста;
- 4) повышение острофазовых показателей крови (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ));
- 5) обнаружение антигена HLA-B27 (проведение данного теста сопряжено с однократными финансовыми затратами, но полезно для верификации АС у каждого 3-го пациента, направляемого к ревматологу);
- 6) выявление сакроилеита при рентгенографическом исследовании крестцово-подвздошных сочленений;
- 7) выявление активного сакроилеита по данным МРТ крестцово-подвздошных сочленений (характеризуется вы-

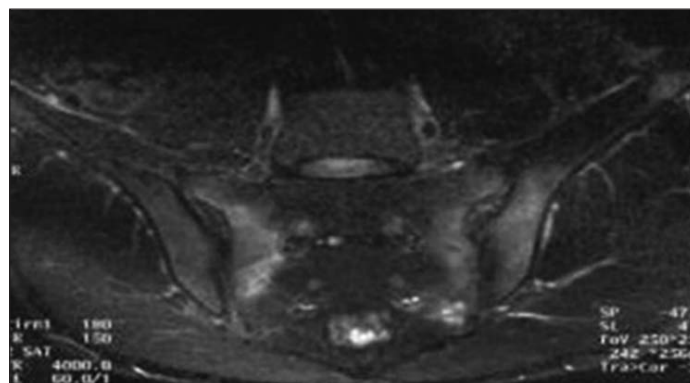


Рис. 1. Больной К., 19 лет. МРТ крестцово-подвздошных сочленений (фрагмент) в режиме STIR (с подавлением сигнала от жировой ткани). Признаки острого билатерального воспаления (остеита) с локализацией в подвздошных костях и крестце

Таблица 2. Российская версия модифицированных Нью-Йоркских критериев АС (9)

Признаки	Дефиниция признака
Клинические	Воспалительная боль в спине (согласно критериям экспертов Международной рабочей группы по изучению АС (ASAS))
	Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскости
	Ограничение дыхательных экскурсий грудной клетки в сравнении с показателями у здоровых лиц
Инструментальный	Сакроилеит по данным МРТ (активное (острое) воспаление (остеит), характерное для спондилоартрита [10]) или рентгенографии (согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984))

Примечание: для постановки диагноза необходимо наличие сакроилеита, выявленного одним из альтернативных методов визуализации, и хотя бы 1 из клинических признаков

сокой специфичностью, но является дорогостоящим методом исследования, вследствие чего не рекомендуется для скрининга АС в рутинной общеврачебной практике) [12] с доп. Ш. Эрдеца, 2013).

Первичной целью лечения больного АС является максимально длительное сохранение качества жизни, связанного со здоровьем, посредством контроля симптомов воспаления, предупреждения прогрессирования структурных повреждений, сохранения двигательной функции и социального статуса пациента. Это достигается применением нефармакологических (в первую очередь образование пациентов и регулярные физические упражнения) и фармакологических методов лечения АС.

К лекарственным препаратам, активно используемым в терапии АС, относятся НПВП, анальгетики, глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты в случае развития периферического артрита (сульфасалазин, в последнее время накапливаются данные об эффективности использования метотрексата в терапии одного из прогностически неблагоприятных проявлений АС – коксита [13]), ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)- α .

Следует подчеркнуть, что из всего многообразия лекарственных средств, используемых в современной терапии АС, НПВП являются препаратами первой линии в лечении этого заболевания и назначаются всем пациентам с АС сразу после установления диагноза независимо от степени активности и стадии заболевания [1, 14]. При этом есть основания полагать, что НПВП при АС оказывают не только симптоматическое, но и (при длительном непрерывном применении) болезнь-модифицирующее действие, заключающееся в замедлении рентгенологического прогресси-

рования заболевания (оссификации позвоночника) за счет подавления воспаления [15–19]. Влияние НПВП на рентгенологическое прогрессирование в позвоночнике при АС в большей степени выражено у пациентов, имеющих такие факторы риска, как наличие синдесмофитов и высокие острофазовые показатели, в частности, СРБ [20].

Спектр НПВП, применяемых в терапии АС, достаточно широк. Необходимо подчеркнуть, что эффективность НПВП носит дозозависимый характер и в полной мере реализуется при назначении НПВП в адекватных противовоспалительных терапевтических дозах (табл. 3), в непрерывном режиме, с индивидуальным подбором оптимального препарата в каждом конкретном случае [21].

Важно осуществлять выбор НПВП с учетом наличия у пациента основных факторов риска НПВП-ассоциированных осложнений, в первую очередь это касается потенциальных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (табл. 4) и сердечно-сосудистой системы [22].

Определение кардиоваскулярного риска у пациентов, принимающих НПВП, сводится к количественной оценке суммарного риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет с помощью таблиц SCORE (Европейская шкала суммарного сердечно-сосудистого риска) [22]. При этом под «низким» кардиоваскулярным риском принимается показатель SCORE <1% в отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Пациенты с артериальной гипертензией, но без ишемической болезни сердца (ИБС) и с показателем SCORE 1–4% составляют группу «умеренного» риска, с неосложненными стабильными формами ИБС и SCORE $\geq$ 5% – группу «высокого» риска. В случаях «умеренного» и «высокого» риска кардиоваскулярных осложнений, связанных с приемом НПВП, рекомендуется использовать более безопасные НПВП, такие как напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (не превышающие 1200 мг/сут).

«Очень высокий» риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема НПВП имеют пациенты с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью $\geq$ 2 функционального класса (по NYHA), инфарктом миокарда, ишемическим инсультом в анамнезе, сахарным диабетом (СД) 2-го типа с поражением органов-мишеней, при развитии хронической болезни почек. В этом случае рекомендуется избегать назначения любых НПВП, а с обезболивающей целью применять простые и опиоидные анальгетики, актуальным также становится локальное введение инъекционных ГК [22].

Учитывая молодой возраст пациентов с АС, логичным будет предположить, что вероятность гастроэнтерологического и кардиоваскулярного рисков на фоне приема НПВП у них будет невысока.

Таблица 3. Дозовый режим НПВП, применяемых в терапии АС

Препарат	Рекомендуемая доза, мг/сут	Кратность приема
Амтолметин гуацил	1200	2
Ацеклофенак	200	2
Диклофенак	150	3
Ибупрофен	2400	4
Индометацин	150	3
Кетопрофен	200	2
Кетопрофена лизиновая соль	320	1
Мелоксикам	15	1
Напроксен	1000	2
Пироксикам	20	2
Целекоксиб	400	2
Эторикоксиб	90	1

Таблица 4. Алгоритм выбора НПВП с учетом факторов риска ЖКТ-осложнений

Категория риска	Факторы риска	Выбор НПВП
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией), ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе, прием низких доз ацетилсалициловой кислоты или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Целекоксиб или эторикоксиб под прикрытием ингибиторов протонной помпы (ИПП)
Умеренный	Пожилые возраст (65 лет и старше), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>Helicobacter pylori</i>	Неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) под прикрытием ИПП или селективные ингибиторы ЦОГ-2
Низкий	Отсутствие факторов риска	Любые НПВП

немулекс®
медленно

растворяет
боль



- ✓ **Противовоспалительное, жаропонижающее, обезболивающее средство**
- ✓ **Отсутствуют консерванты, красители, искусственные подсластители**

МНН: Нимесулид

Гранулы для приготовления суспензии 100 мг № 10, № 30

Реклама

Информация для специалистов.
Регистрационный номер: ЛСР-006686/10



Как показала отечественная ревматологическая практика, пациентам с АС чаще назначаются диклофенак, нимесулид и мелоксикам, доля которых составила примерно 3/4 от всех используемых НПВП [23]. Наибольший коэффициент эффективности был отмечен у неселективных НПВП (для диклофенака он составил 1,72, для индометацина – 1,68), однако именно эти препараты отменялись чаще всего из-за развития нежелательных явлений. С другой стороны, на фоне приема умеренно селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коэффициент эффективности нимесулида и мелоксикама составил 1,49 и 1,32 соответственно) также наблюдался большой процент отмены НПВП по причине стойкого улучшения состояния, т. е. отсутствия необходимости в их приеме, по сравнению с индометацином и диклофенаком.

В России для лечения АС широко используются нимесулиды. Это объясняется высокой биодоступностью нимесулида, быстрым достижением максимальной концентрации в крови и быстрым развитием анальгетического действия. Наличие в молекуле нимесулида метилсульфониловой группы делает его нейтральным (рКа 6,5), т. е. более безопасным для слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, чем другие НПВП, обладающие свойствами кислот. Благодаря своим химическим свойствам нимесулид легко попадает в очаги воспаления, особенно в ткани сустава, где его концентрация выше, чем в плазме крови. Нимесулид, как и все НПВП, обладает ЦОГ-зависимым симптоматическим эффектом, но, кроме этого, приводит к блокаде синтеза основных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, ФНО- α), фермента фосфодиэстеразы IV типа, активирующего макрофагальную и нейтрофильную активность, снижению активности матриксных металлопротеиназ.

Безусловно, в ряде случаев на фоне приема НПВП могут возникать класс-специфические нежелательные явления, вероятность которых резко возрастает при длительном применении НПВП. В первую очередь это касается развития патологии верхних отделов ЖКТ, связанной с системным влиянием НПВП, риск которого увеличивается по сравнению с таковым в общей популяции более чем в 4 раза (0,5–1,0 случаев на 100 пациенто-лет). Больные, регулярно принимающие НПВП, погибают от серьезных осложнений со стороны ЖКТ (желудочно-кишечные кровотечения, перфорации) в 2–3 раза чаще, чем лица, не принимающие НПВП [24]. В эпидемиологическом исследовании J. Laporte et al. был проведен анализ причин 2813 случаев опасного желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема НПВП, при этом нимесулид продемонстрировал большую безопасность (относительный риск кровотечения составил 3,2), чем диклофенак (3,7), мелоксикам (5,7) и рофекоксиб (7,2) [25]. Справедливости ради стоит отметить, что наименьший относительный риск кровотечения был у целекоксиба (0,3) и ацеклофенака (1,4). В другом исследовании, включившем 8830 пациентов, при оценке развития желудочно-кишечных кровотечений большая частота данной патологии была отмечена в группе больных, получавших диклофенак (12,1%), чем в группе принимавших нимесулид (8,1%) [26].

В 2013 г. были опубликованы результаты крупного популяционного исследования, в ходе которого проведена оценка риска развития НПВП-ассоциированных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ у 588 827 пациентов при более чем 3,5 млн назначений различных НПВП за 7-летний период (с 2001 по 2008 г.) [27]. Было показано, что применение в клинической практике целекоксиба и нима-

сулида сопряжено с низким риском развития серьезных гастроэнтерологических осложнений, тогда как использование напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама приводит к более высокому риску осложнений со стороны ЖКТ.

В последние годы в мировой литературе обсуждается вопрос гепатотоксичности ряда препаратов из группы НПВП, но в большей степени взгляды врачей оказались прикованы к нимесулиду. Так, за 15-летний (с 1985 по 2000 г.) период применения препарата в мировой клинической практике было зафиксировано 192 эпизода значимых осложнений со стороны печени (клинически выраженный внутрипеченочный холестаз или острая печеночная недостаточность), что послужило причиной для ограничения использования нимесулида в странах Европы курсом не более 15 дней в дозе, не превышающей 200 мг/сут [28].

В то же время в ряде исследований было показано, что гепатотоксичность нимесулида не выше, чем у других НПВП. Так, при краткосрочном применении нимесулида (не более 30 дней) повышение уровня аминотрансфераз в 2 и более раза было отмечено лишь у 0,4% пациентов, а при длительном использовании (более 6 мес.) – у 1,5% больных [29, 30].

В одном из масштабных популяционных исследований проанализирована частота развития гепатотоксических реакций у 397 537 больных, получавших различные НПВП [31]. Частота серьезных осложнений со стороны печени в случае использования нимесулида составила 35,3 на 100 тыс. пациенто-лет, что оказалось меньше, чем при использовании диклофенака (39,2), ибупрофена (44,6) и кеторолака (66,8).

По мнению экспертов, факторами риска развития НПВП-индуцированного повреждения печени следует признать: женский пол, возраст >65 лет, патологию гепатобилиарной системы, тяжелые сопутствующие заболевания, гипоальбуминемию, сочетанный прием препаратов, влияющих на метаболизм НПВП, гепатотоксические реакции в анамнезе [32].

В исследовании, проведенном отечественными авторами, дана оценка частоты встречаемости нарушений функции печени у пациентов с аксиальным спондилоартритом [33]. Было установлено, что в 1/4 случаев больные, длительно принимающие нимесулид (более 6 мес), регулярно превышают рекомендованную среднетерапевтическую дозировку, несмотря на предупреждения врачей о недопустимости подобных действий. При этом даже на фоне длительного использования препарата, подчас в дозах, превышающих 200 мг/сут, минимальное повышение уровня аминотрансфераз было отмечено только в 7,14% случаев и купировалось спустя 1 нед. после отмены препарата без дополнительного назначения гепатопротекторов.

В 2010 г. в России был зарегистрирован отечественный дженерик нимесулида – Немулес® в виде гранул для приготовления суспензии для приема внутрь. Отсутствие в его составе высококалорийного полисахарида мальтодекстрина делает более безопасным его применение у пациентов с сопутствующими СД, избыточной массой тела, нарушением обмена веществ [34].

В настоящее время опубликованы результаты нескольких клинических исследований, посвященных кратковременному использованию препарата Немулес® в дозе 200 мг/сут у пациентов с остеоартрозом и АС [35–37].

Заслуживает внимания исследование И.З. Гайдуковой с соавт., продемонстрировавшее эффективность Немулкса® у 30 больных с активным АС [35]. Клинически значимого улучшения по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society – Международное общество по изучению спондилоартритов) достигли 60% пациентов, интенсивность боли в спине уменьшилась практически в 2 раза. Серьезных нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было, лишь у 3-х пациентов было отмечено повышение уровня аминотрансфераз до 3-х норм (купировалось в течение 1 нед. на фоне соблюдения диеты и назначения гепатопротекторов) и у 3-х больных – развитие диспепсии без наличия эрозивных повреждений слизистой оболочки ЖКТ.

Таким образом, сочетание у нимесулида выраженного анальгетического, противовоспалительного действия и хорошей переносимости позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора при лечении больных АС при условии индивидуальной оценки основных факторов риска НПВП-ассоциированных осложнений. Проведение долгосрочных исследований эффективности и безопасности препарата Немулкс® позволит врачу общей практики с уверенностью назначать его пациентам с хроническими ревматическими заболеваниями.

Литература

1. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 332–371 [Rheumatology. National Guide] М.: GEOTAR-Media, 2011. P. 332–371 (in Russian)].
2. Волнухин Е.В., Галушко Е.А., Бочкова А.Г. и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (ч. 1) // Научно-практическая ревматология. 2012. № 2. С. 44–49 [Volnukhin E.V., Galushko E.A., Bochkova A.G. et al. Clinical diversity of ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia (Part 1) // Rheumatology Science and Practice. 2012. № 2. P. 44–49 (in Russian)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2012-1272.
3. Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2010. № 2. С. 43–48. [Dubinina T.V., Erdes Sh.F. Reasons for late diagnosis of ankylosing spondylitis in clinical practice // Rheumatology Science and Practice. 2010. № 2. P. 43–48 (in Russian)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2010-1415.
4. Эрдес Ш.Ф., Балабанова Р.М. Динамика заболеваемости анкилозирующим спондилитом в России и суботные школы по спондилоартритам // Научно-практическая ревматология. 2013. № 2. С. 145–149 [Erdes Sh.F., Balabanova R.M. Ankylosing spondylitis morbidity trends in Russia and Saturday spondyloarthritis schools // Rheumatology Science and Practice. 2013. № 51 (2). P. 145–149 (in Russian)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2013-641.
5. Башкова И.Б., Кичигин В.А., Баимкина Э.В., Устинова А.И. Особенности диагностики и клинических проявлений анкилозирующего спондилита // Вестник Чувашского университета. 2014. № 2. С. 186–194 [Bashkova I.B., Kichigin V.A., Baimekina E.V., Ustinova A.I. Special aspects of diagnosis and clinical implications of ankylosing spondylitis // Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2014. № 2. P. 186–194 (in Russian)].
6. Мясоутова Л.И., Лапшина С.А., Васильев А.Г., Салихов И.Г. Диагностика и клиническая характеристика анкилозирующего спондилита по данным Городского ревматологического центра г. Казани // Научно-практическая ревматология. 2012. № 1. С. 38–41. [Mjasoutova L.I., Lapshina S.A., Vasil'ev A.G., Salihov I.G. Diagnostic and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in rheumatology center of Kazan city // Rheumatology Science and Practice. 2012. № 50 (1). P. 38–41 (in Russian)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2012-502.
7. Mau W., Zeidler H., Mau R. et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis: results of a 10-year followup // J. Rheumatol. 1988. Vol. 15. P. 1109–1114.
8. Van der Heijde D., Maksymowich W. Spondyloarthritis: state of the art and future perspectives // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. P. 949–954.
9. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В. и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология. 2013. № 4. С. 365–367 [Erdes Sh.F., Bochkova A.G., Dubinina T.V., et al. Early diagnosis of ankylosing spondylitis // Rheumatology Science and Practice. 2013. № 51 (4). P. 365–367 (in Russian)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2013-1245.
10. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. P. 1–44.
11. 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. Vol. 68. P. 784–788.
12. Sieper J., Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including preradiographic and radiographic forms) in primary care // Ann. Rheum. Dis. 2005. Vol. 64. P. 659–663.
13. Дубинина Т.В., Демина А.Б., Эрдес Ш.Ф. Метотрексат в лечении коксита при раннем спондилоартрите: есть ли перспективы? // Научно-практическая ревматология. 2015. № 53 (4). С. 452–455 [Dubinina T.V., Demina A.B., Erdes S.F. Methotrexate in the treatment of coxitis in early spondyloarthritis: are there prospects? // Rheumatology Science and Practice. 2015. № 53 (4). P. 452–455 (in Russian)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2015-452-455.
14. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. P. 896–904. Doi: 10.1136/ard.2011.151027.
15. Wanders A., Heijde D., Landewe R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. P. 1756–1765.
16. Poddubnyy D., van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2012. Vol. 38. № 3. P. 601–611.
17. Каратеев А.Е. Обладают ли нестероидные противовоспалительные препараты патогенетическим действием? // Современная ревматология. 2012. № 4. С. 13–22 [Karateev A.E. Have nonsteroidal anti-inflammatory drugs a pathogenetic action? // Modern Rheumatology Journal. 2012. № 6 (4). P. 13–22 (in Russian)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2012-758.
18. Корсакова Ю.Л. Перспективы применения целекоксиба у пациентов с анкилозирующим спондилитом: влияние на замедление прогрессирования заболевания // Современная ревматология. 2012. № 3. С. 74–77 [Korsakova Y.L. Prospects for the use of celecoxib in patients with ankylosing spondylitis: impact on retarding disease progression // Modern Rheumatology Journal. 2012. № 6 (3). P. 74–77 (in Russian)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2012-752.
19. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Нам И.Ф., Кирсанова Н.В. Эторикоксиб в лечении активного сакроилеита у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит // Терапевтический архив. 2014. № 12. С. 42–47 [Gaidukova I.E., Rebrov A.P., Nam I.F., Kirsanova N.V. Etoricoxib in the treatment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis // Ter. Arkh. 2014. № 86 (12). P. 42–47 (in Russian)].
20. Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. № 5. P. 1388–1398.
21. Дубинина Т.В. Воспалительная боль в спине: особенности клинических проявлений и диагностики // Доктор.Ру. 2013. № 2 (80). С. 56–59 [Dubinina T. V. Inflammatory back pain: specific clinical and diagnostic features // Doctor.ru Journal. 2013. № 2. P. 56–59 (in Russian)].
22. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. № 1. С. 4–23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice» // Modern Rheumatology. 2015. № 1. P. 4–23 (in Russian)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
23. Эрдес Ш.Ф., Волнухин Е.В., Галушко Е.А. и др. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России // Научно-практическая ревматология. 2013. № 51 (1). С. 15–20. [Erdes S.F., Volnukhin E.V., Galushko E.A., et al. Treatment in patients with ankylosing spondylitis in the real clinical practice of a rheumatologist in Russia // Rheumatology Science and Practice. 2013. № 51 (1). P. 15–20 (in Russian)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2013-1195.
24. Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями // Научно-практическая ревматология. 2005. № 4. С. 34–38 [Sorotskaya V.N., Karateev A.E. Gastro-intestinal complications as one of causes of death in patients with rheumatic diseases // Rheumatology Science and Practice. 2005. № 43 (4). P. 34–37 (in Russian)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2005-614.
25. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents // Drug Safety. 2004. Vol. 27. P. 411–420.
26. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice // Int. J. Clin. Pract. (Suppl). 2004. Vol. 144. P. 27–32.
27. Castellagosa J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia. Italy // Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013. Vol. 22 (4). P. 365–375. Doi: 10.1002/pds.3385. Epub. 2012, Dec. 2011.
28. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике // Русский медицинский журнал. 2009. № 21. С. 1466–1472. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Bratygina E.A., Ashirova T.B. The frequency of side effects with long-term use of nimesulide in real clinical practice // Russkii Meditsinskii Zhurnal. 2009. № 17 (21). P. 1466–1472 (in Russian)].
29. Boesterli U. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors // Int. J. Clin. Pract. 2002. (suppl.). Vol. 128. P. 30–36.
30. Boesterli U. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide // Drug Saf. 2002. Vol. 25. P. 633–664.
31. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // British Medical J. 2003. Vol. 327. P. 18–22.
32. Unzueta A., Vargas H.E. Non-steroidal antiinflammatory drug-induced hepatotoxicity // Clin. Liver Dis. 2013. Vol. 17. P. 643–656.

33. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Полянская О.Л., Спицина М.Ю. Длительное применение нимесулида в реальной клинической практике: вопросы безопасности // РМЖ. 2013. № 9. С. 433–438 [Gaydukova I.Z., Rebrov A.P., Polyanskaya O.G., Spitsina M.Yu. Prolonged use of nimesulide in clinical practice: safety issues // RMJ. 2013. № 9. P. 433–438 (in Russian)].

34. Имаметдинова Г.Р., Чичасова Н.В. Нестероидные противовоспалительные препараты при лечении заболеваний суставов // РМЖ. 2015. № 25. С. 1491–1495 [Imametdinova G.R., Chichasova N.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of diseases of the joints // RMJ. 2015. № 25. P. 1491–1495 (in Russian)].

35. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Апаркина А.В. Эффективность и безопасность применения нимесулида (Немулекс®) у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом, не достигших ремиссии или низкой активности заболевания при лечении другими НПВП // РМЖ. 2015. № 7. С. 378–381 [Gaidukova I.Z., Rebrov A.P., Aparkina

A.V. The efficacy and safety of nimesulide (Nemulex®) in patients with active ankylosing spondylitis who have not reached remission or low disease activity with treatment with other NSAIDs // RMJ. 2015. № 7. P. 378–381 (in Russian)].

36. Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Симакова Е.С. и соавт. Опыт применения препарата Немулекс® в лечении суставного синдрома при остеоартрозе // РМЖ. 2013. № 6. С. 310–312. [Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Simakova E.S., et al. Experience of application of the preparation Nemulex® in treatment of an arthralgia syndrome at osteoarthritis // RMJ. 2013. № 6. P. 310–312 (in Russian)].

37. Лахин Д.И. Опыт применения препарата Немулекс® в комплексном лечении больных остеоартрозом // РМЖ. 2013. Т. 21. Спецвыпуск. С. 16–17. [Lahin D.I. Experience of application of the preparation Nemulex® in complex treatment of patients with osteoarthritis // RMJ. 2013. Vol. 21 (Specvypusk). P. 16–17 (in Russian)].

Терапия ревматологических заболеваний с позиций биорегуляции: аналитический обзор

Профессор А.А. Марьяновский

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

В данной статье рассмотрены результаты клинического применения биорегуляторного препарата Траумель С при лечении пациентов с острыми или подострыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата, включая различные повреждения и спортивные травмы. Благодаря содержанию 12 растительных и 2 минеральных компонентов в низких концентрациях Траумель С оказывает обезболивающее, противоотечное и антиэкссудативное действие, терапия препаратом способствует быстрому купированию воспаления и боли, исчезновению геморрагий и ускорению выздоровления. В данной статье представлены материалы о клиническом применении препарата, который, не уступая по эффективности НПВП, лучше переносится пациентами и может рассматриваться в качестве альтернативы традиционным НПВП.

Автор провел поиск статей по применению препарата Траумель С в базах данных AMED, Medline, Embase и Cochrane Library, проанализировав все материалы с 1966 г. Автором рассмотрены все клинические исследования, связанные с препаратом Траумель С и/или его компонентами, содержащие данные об эффективности лечения, побочных реакциях (при этом учитывались клинические и лабораторные показатели) и механизмах действия.

Данные о клинической эффективности и безопасности препарата Траумель С, его компонентов, плацебо и активного контроля рассмотрены в контексте современных иммунологических понятий.

Ключевые слова: Траумель С, спортивная травма, гемартроз, эпикондилит, тендинит, химиотерапия, иммуномодуляция, биорегуляторный препарат.

Для цитирования: Марьяновский А.А. Терапия ревматологических заболеваний с позиций биорегуляции: аналитический обзор // РМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 108–115.

ABSTRACT

Treatment of rheumatologic diseases in the context of bioregulation: analytical survey
Mar'yanovskiy A.A.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Summary

The paper reviews the outcomes of clinical use of bioregulator Traumeel® S in patients with acute and subacute disorders of musculoskeletal system, including traumas and athletic injuries. The formulation of Traumeel® contains 12 plant ingredients and 2 mineral ingredients at low concentrations. It provides analgesic, anti-edema, and anti-exudative action. Traumeel® rapidly reduces inflammation and pain, resolves hemorrhages, and promotes recovery. The data on the clinical use of Traumeel® are summarized. While being not inferior to NSAIDs, this drug is better tolerated by the patients and can be considered as an alternative to conventional NSAIDs.

The search was performed in AMED, PubMed, Embase, and Cochrane Library databases for articles on Traumeel® use. The author analyzed all clinical studies of Traumeel® and/or its components beginning from 1966. These studies included data on treatment efficacy, side effects (clinical and laboratory parameters were evaluated), and mechanisms of action of this agent.

The data on the efficacy and safety of Traumeel® S, its components, placebo, and active control are reviewed in the context of current immunological terminology.

Keywords: Traumeel S, sports injury, hemarthrosis, epicondylitis, tendinitis, chemotherapy, immunomodulation, bioregulatory drug

For citation: Mar'yanovskiy A.A. Treatment of rheumatologic diseases in the context of bioregulation: analytical survey // RMJ. Rheumatology. 2016. № 2. P. 108–115.

Комплексный препарат Траумель С (Biologische Heilmittel Heel GmbH, Баден-Баден, Германия) широко используется при различных травмах, а также при дегенеративных и иммунологических нарушениях. Он содержит 12 растительных и 2 минеральных компонента в низких концентрациях. Траумель С оказывает обезболивающее, противоотечное и антиэкссудативное действие, терапия препаратом способствует быстрому купированию воспаления и боли, исчезновению геморрагий и ускорению выздоровления.

Клиническое применение препарата Траумель С основано на понимании происхождения (и лечения) заболеваний как нарушения биорегуляторных процессов. Концепция биорегуляции рассматривает болезнь как защитный механизм, который возникает при воздействии токсичных экзогенных и эндогенных факторов. Такие факторы способны нарушать обмен веществ в клетках и во внеклеточном матриксе (ВКМ). В биорегуляторной медицине важнейшим этапом восстановления считается достижение биорегуляторного баланса между про- и противовоспалительными цитокинами.

Биорегуляторная концепция имеет много общего с современным пониманием иммунологии как психо-нейро-эндокринно-иммунологической комплексной системы. Концепция учитывает современные гипотезы о способе действия микродоз или сверхнизких доз (концентраций веществ), такие как вспомогательная иммунологическая реакция [1]; и объединяет ретикуло-эндотелиальную и аденогипофизарную системы, нервные рефлексы, процессы детоксикации соединительной ткани и печени [2].

В данной статье рассмотрены результаты клинического применения препарата Траумель С. Особое внимание уделяется вопросу, связанному с влиянием иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств препарата Траумель С на его клиническую эффективность. Кроме того, представлены материалы о клиническом применении данного препарата, который, не уступая по эффективности нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), лучше переносится пациентами и может рассматриваться в качестве альтернативы традиционным НПВП. Биорегуляторный подход к терапии можно считать особенно оправданным в случаях непереносимости НПВП, а также при наличии к ним противопоказаний. В отличие от обычных НПВП, Траумель С не ингибирует каскад арахидоновой кислоты и, соответственно, синтез простагландинов.

Поиск и оценка

Был проведен поиск статей по применению препарата Траумель С в базах данных AMED, Medline, Embase и Cochrane Library. Для определения таких публикаций использованы названия препарата Траумель С и его компонентов. Проанализированы все материалы с 1966 г., содержащие данные об эффективности лечения, дозировках, противопоказаниях, побочных реакциях (при этом учитывались клинические и лабораторные показатели), использовании во время беременности/лактации и механизмах действия. Все клинические исследования, связанные с препаратом Траумель С и/или его компонентами, рассмотрены, внесены в список и проанализированы. Качество рандомизированных контролируемых исследований оценивалось с помощью шкалы Джадада [4], валидизированного инструмента для оценки методологического качества по шкале от 0 (плохо) до 5 (хорошо).

Данные о клинической эффективности и безопасности препарата Траумель С, его компонентов, плацебо и активного контроля рассмотрены в контексте современных иммунологических понятий. Наряду с возможным участием ряда компонентов препарата в иммунологических процессах обсуждены некоторые механизмы, вероятно, влияющие на проявление его клинической эффективности при некоторых показаниях.

Результаты

Доклинические исследования

В доклинических исследованиях Траумель С продемонстрировал широкий спектр противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств *in vitro* и *in vivo*. При использовании на животных также показаны антиоксидантное воздействие данного препарата и его влияние на заживление ран.

Клиническая эффективность

Рассмотренные клинические исследования препарата Траумель С включали 6 рандомизированных контролируемых исследований, 19 нерандомизированных контролируемых исследований, а также 4 когортных исследования. Существует также немало описаний клинических случаев использования данного препарата. Все галеновые формы препарата Траумель С (раствор для инъекций, таблетки, капли, мазь) были изучены в широком диапазоне зарегистрированных и незарегистрированных показаний.

Эффективность при зарегистрированных показаниях

Острые спортивные травмы. В рандомизированном двойном слепом исследовании влияния терапии на подвижность суставов (основной показатель эффективности), боль при движении и углы супинации (пораженного сустава по сравнению с неповрежденным контралатеральным (противоположным) суставом) мазь Траумель С (n=36) сравнивалась с плацебо (мазевой основой, n=37) у пациентов с растяжением связок голеностопного сустава [5]. Также в качестве базисного лечения все пациенты получали электротерапию. Мазь Траумель С достоверно повышала подвижность суставов к 10-му дню (p<0,05) и снижала боль при движении (p<0,0001). Исследование рассматривается как правильно проведенное и представленное (4 балла по шкале Джадада), хотя процедура рандомизации не была описана.

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании 102 пациента с острыми спортивными травмами (вывихи, ушибы I или II степени) получали мазь Траумель С (n=34), Траумель в усеченном составе (содержит только 5 компонентов, n=34) или плацебо (мазевая основа, n=34) [6]. Терапия (2 р./сут по 10 г мази) начата не позднее 4-го дня после травмы. Отек (основной показатель) существенно купирован при использовании препарата Траумель на 15-й день, но снижение относительно плацебо статистически значимым оказалось только для группы Траумель. Такие показатели, как увеличение мышечного усилия, снижение боли и сокращение времени до возвращения к тренировкам были лучше в группе полного состава мази Траумель С. Методологическое качество данного исследования оценено как хорошее (4 балла по шкале Джадада). В работе присутствуют описание процедуры рандомизации, статистическая оценка, критерии включения/исключения, а также непрерывный контроль качества в ходе исследования.

При сравнении мази Траумель С (n=25) и мази Траумель С в сочетании с гальванотерапией (n=25) у

спортсменов с растяжением латеральной связки голеностопного сустава (травма супинации – деформации) боль в состоянии покоя снижалась к 7-му дню в обеих группах [7]. Однако эффект монотерапии препаратом Траумель С оказывался более выраженным при болях, возникающих при сдавлении и движении.

Капли Траумель С (дозировка по 10 капель 3 р./сут) сравнивались в рамках нерандомизированного исследования с обычной стандартной терапией у 75 больных с ушибами мягких тканей и переломами. У большинства пациентов положительные результаты проводимого лечения отмечались в течение первых 5 дней [8]. Продemonстрирован дозозависимый эффект; схема 30 капель 3 р./сут является более эффективной, чем 10 капель 3 р./сут. Дозозависимый эффект наблюдался также при сравнении капель Траумель С в дозах 15 капель 3 р./сут и 10 капель 3 р./сут, используемых в качестве дополнения к мази Траумель [9]. Оказалось, что при отеке мягких тканей, развивающемся при переломах, высокие дозы рассматриваемого препарата более эффективно по сравнению с низкими дозами уменьшали окружность пораженной конечности после снятия гипсовой повязки (26 пациентов).

Еще одно свидетельство эффективности мази Траумель С обнаружено при многоцентровом мониторинговом исследовании, которое включало 3422 пациента с различными повреждениями опорно-двигательного аппарата [10]. Эффективность препарата Траумель С была оценена как «отличная» или «хорошая» соответственно у 48,3 и 38,4% пациентов.

Гемартрозы. Проведено рандомизированное двойное слепое исследование, в рамках которого сравнивали раствор для инъекций Траумель С (внутрисуставные инъекции по 2 мл в 1-й, 4-й и 8-й день) с плацебо (внутрисуставные инъекции раствора хлорида натрия по 2 мл в 1-й, 4-й, 8-й день) у 73 пациентов с травматическим гемартрозом коленного сустава. При оценке таких показателей, как окружность и подвижность сустава, интенсивность болевого синдрома и объем выпота, показано, что эффективность препарата превосходила эффективность плацебо [11].

У пациентов с острыми травматическими выпотами в коленный сустав (гемартроз и гидартроз) инъекции препарата Траумель С (внутрисуставные инъекции по 2,2 мл) после аспирации гематомы снижали частоту рецидивов через 3 нед. по сравнению с таковой при применении стандартных основных видов терапии [12]. У 89% (25 из 28) пациентов, получавших Траумель С, по сравнению с 21% (4 из 19) пациентов контрольной группы суставные выпоты не обнаруживались.

Эпикондилиты. В открытом нерандомизированном многоцентровом исследовании лечение местными инъекциями (2,2 мл) препарата Траумель С сравнивали с в/м инъекциями НПВП (преимущественно диклофенаком) у 184 пациентов с эпикондилитом [13]. Дополнительные методы лечения и физиотерапия были разрешены в течение 2 нед. во время наблюдения, но пациенты, получавшие Траумель С, не должны были получать НПВП, а пациенты, получавшие НПВП, не должны были получать никаких лекарственных средств в микродозах или сверхнизких разведениях. Исследование показало, что Траумель С не менее эффективен, чем НПВП. После лечения препаратом Траумель С по сравнению с НПВП отмечалось значительное купирование боли в состоянии покоя и при движении (при торсионной (вращении)

и при экстензионной (разгибании) подвижности суставов).

Тендиниты. Пациенты с тендинитами изучались в открытом нерандомизированном контролируемом исследовании, где сравнивалась термотерапия (Hydrosun, n=84), инъекции препарата Траумель С (по 1 ампуле (2 мл) раствора для инъекций 2 р./нед., n=48), и сочетание термотерапии и инъекций препарата Траумель С (по 1 ампуле (2 мл) раствора для инъекций 2 р./нед., n=79) [14]. Траумель С смешивали с 1% мекаином и вводили в болевые точки, лечение проводили на протяжении 4–6 нед. Установлено, что наиболее эффективным методом лечения являлись инъекции препарата Траумель С, следующей по эффективности была комбинированная терапия. Оценка с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) до и после терапии показала, что степень выраженности боли у пациентов, получавших Траумель С в качестве монотерапии, значительно снижалась после 3–4 нед. ($p<0,001$), и эффект сохранялся в течение по крайней мере 12 мес. после прекращения лечения.

Наблюдательное исследование, в котором участвовало 357 пациентов с острыми и хроническими тендинопатиями, также показало, что эффективность местного применения мази Траумель С в течение 28 дней была сопоставима с таковой геля диклофенак [15]. У большинства пациентов улучшение наблюдалось уже на 3–7-й день лечения. Степень выраженности болевого симптома (при измерении боли по баллам) снизилась на $5,7\pm 2$ и $5,0\pm 2,7$ соответственно в группах препарата Траумель С и диклофенака; сопоставимые улучшения отмечались и при оценке подвижности.

Дегенеративные и травматические заболевания опорно-двигательного аппарата. В большом наблюдательном исследовании, в котором участвовал 3241 пациент с дегенеративными и травматическими поражениями опорно-двигательного аппарата, включая артрозы, изменения в мышцах (миогелозы), деформации, периаартропатии плечевого сустава, эпикондилиты и тендовагиниты, лечение проводилось с помощью инъекций препарата Траумель С [18]. Все пациенты получали их в рамках обычного лечебного курса от нескольких дней до более чем 6 мес. Врачи оценивали эффективность препарата Траумель С как «хорошую» или «отличную» у 78,8% пациентов и сообщили, что никакого улучшения не произошло лишь в 3,5% случаев.

В другом крупном наблюдательном исследовании, в котором участвовало 1359 амбулаторных пациентов, также сообщается о «хорошей» или «отличной» эффективности таблеток и капель Траумель С при лечении поражений и воспалительных изменений у 80% пациентов [19].

Эффективность при незарегистрированных показаниях

Мукозиты, ассоциированные с химиотерапией. Согласно шкале выраженности стоматита (ВОЗ), Траумель С продемонстрировал значительные преимущества при лечении стоматитов, возникающих при аллогенной (n=16) или аутологичной (n=16) трансплантации стволовых клеток [20]. В этом исследовании пациенты были рандомизированы следующим образом: для полоскания полости рта применялся раствор для инъекций Траумель С по 1 ампуле 5 р./сут (n=17) либо использовалось плацебо (раствор без активных компонентов, n=15) в течение 4 нед. Сообщалось о немедленном купировании боли после применения препарата Траумель С. Показатели выраженности стоматита по критериям ВОЗ у пациентов, получавших Траумель С,

были значительно ниже, чем у пациентов в группе плацебо (10,4 против 24,3; $p < 0,01$). Развитие (66% против 93%) и ухудшение (47% против 93%) стоматита в группе препарата Траумель С наблюдались также значительно реже, чем в группе плацебо (4 балла по шкале Джадада).

В нерандомизированном исследовании, в котором участвовали 27 пациентов с индуцированным химиотерапией стоматитом, показано снижение продолжительности и выраженности симптомов мукозита у пациентов, использовавших раствор для инъекций Траумель С в качестве полоскания для рта, по сравнению с пациентами, применявшими стандартную терапию [21]. Наблюдалось также довольно быстрое (в течение 20 мин – 2,5 ч) купирование боли после применения данного препарата.

Кортикостероид-зависимая бронхиальная астма (БА). В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с кортикостероид-зависимой БА продолжительностью более 5 лет, получавших триамцинолон (4–8 мг/сут), наблюдался положительный результат при лечении препаратом Траумель С [22]. В дополнение к основному лечению кортизоном и метилксантином пациенты получали инъекции препарата Траумель С (1 ампула каждые 5–7 дней в течение 20 нед., $n=71$) или плацебо ($n=32$). В группе Траумель С улучшились показатели спирометрии и снизились уровни иммуноглобулина Е. Более того, если в группе плацебо потребность в стероидах возрастала, то у пациентов, получавших Траумель С, необходимость применения данных препаратов, наоборот, снижалась. Недостатки исследования, касающиеся отчетности

по рандомизации и применения процедуры двойной анонимности («двойного ослепления»), послужили причиной для оценки в 3 балла по шкале Джадада.

В нерандомизированном исследовании пациенты с тяжелой кортикостероид-зависимой БА ($n=50$) были отнесены к одной из 2-х групп: 1-я группа получала стандартное лечение стероидами/метотрексатом, 2-я – стандартное лечение стероидами/циклоsporином [23]. Пациенты каждой из этих групп были затем еще раз разделены на группы, дополнительно получавшие инъекции препаратов Траумель С и Энгистол, плацебо или вообще не получавшие дополнительного лечения. Это исследование показало, что сочетание препаратов Траумель С и Энгистол может способствовать улучшению состояния больных БА: наиболее выраженное снижение потребности в стероидах наблюдалось у пациентов, получавших данную комбинированную терапию.

Тонзиллэктомия (послеоперационное лечение). В исследовании участвовало 80 пациентов, которым была проведена операция по поводу гнойного тонзиллита. В послеоперационном периоде пациенты получали либо Траумель С (раствор для инъекций, 1 ампула/сут, в/м, $n=40$), либо стандартную терапию ($n=40$) [24]. Через 5 дней пациенты, получавшие Траумель С, сообщали о более существенном снижении болевого симптома (которое оценивали по ВАШ), чем пациенты, получавшие стандартное лечение ($p=0,04$). Также у пациентов, получавших Траумель С, отмечалось снижение болевого симптома при открывании рта на следующий день после операции; они начинали принимать пищу раньше, чем пациенты группы плацебо.



При поддержке Правительства Москвы
Департамента здравоохранения
города Москвы



МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ
ПО КОСТНО-СУСТАВНОЙ ПАТОЛОГИИ
MOSCOW INTERNATIONAL FORUM OF
BONES AND JOINTS DISORDERS



Москва. Азимут Москва Олимпик Отель.

19–21 апреля 2016 года



В рамках Форума пройдут конференции:

- Международная школа-конференция «**Междисциплинарный подход в решении проблем костно-суставной патологии и биоревматологии**»
- XIII Ежегодная научно-практическая конференция «**Проблемы современной ревматологии**»;
- Ежегодная научно-практическая конференция «**Проблемы современной травматологии и ортопедии**»;
- Ежегодная научно-практическая конференция «**Проблемы реабилитации при поражениях опорно-двигательного аппарата**».



Конгресс-оператор:

ООО «КСТ Интерфорум»,
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
Тел.: +7 (495) 722-64-20
mail@interforum.pro

Место проведения:

Москва. Азимут Москва Олимпик Отель.
(г. Москва, Олимпийский проспект, 18/1,
метро «Проспект Мира»).

Безопасность

Основные побочные реакции. Реакции гиперчувствительности наблюдались в единичных случаях применения препарата Траумель С, при использовании мази отмечались локальные кожные аллергические реакции. В редких случаях системная терапия препаратом может быть связана с повышенным слюноотделением.

Здоровые добровольцы. В открытом исследовании, в котором изучалась безопасность препарата Траумель С, отмечено 36 проходящих побочных реакций (от легких до умеренных) у 11 из 20 здоровых добровольцев, получавших таблетки Траумель С (6 табл./сут) [45]. Наиболее часто наблюдались: головная боль ($n=15$), диарея, дискомфорт/вздутие живота ($n=6$) и тошнота ($n=3$). Ни одно из указанных событий не может считаться связанным с приемом препарата Траумель С, и все эти неблагоприятные реакции исчезали самостоятельно, несмотря на продолжение лечения.

Раствор для инъекций Траумель С. В рандомизированном клиническом исследовании, в которое были включены пациенты с мукозитами, ассоциированными с химиотерапией, показано, что профиль неблагоприятных реакций, наблюдавшихся у пациентов, получавших инъекции данного препарата, отличался от профиля неблагоприятных реакций у пациентов, получавших плацебо [20]. Реакция «трансплантат против хозяина», сепсис, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта чаще наблюдались у пациентов группы Траумель С, а веноокклюзионная болезнь и пневмония – у пациентов группы плацебо. В 2-х других наблюдательных исследованиях переносимость инъекций препарата Траумель С для большинства пациентов была оценена как «хорошая» или «отличная»: в одном исследовании участвовали 184 пациента с эпикондилитом, в другом – 3241 пациент с различными ортопедическими нарушениями [13, 18].

Мазь Траумель С. В мониторинговом многоцентровом исследовании, включающем более 3400 пациентов, подтверждена хорошая переносимость мази Траумель С [10]. Побочные реакции, в т. ч. временное местное раздражение или аллергические кожные реакции, наблюдались только в 13 случаях. Из-за аллергических реакций лечение было прекращено у 3 пациентов.

Наблюдательные исследования. Безопасность всех существующих на рынке лекарственных форм препарата Траумель С была рассмотрена в масштабном исследовании с участием более 3,6 млн пациентов [46]. Неблагоприятные побочные реакции наблюдались лишь в 0,0035% случаев. Большинство побочных реакций составляли легкие кожные реакции после нанесения мази и зуд в месте инъекции препарата Траумель С, оба эффекта исчезали после прекращения лечения.

Сравнение с НПВП. Наблюдательное нерандомизированное исследование продемонстрировало отличную переносимость инъекций препарата Траумель С по сравнению с таковой инъекций НПВП у 184 пациентов с эпикондилитом [13]. Переносимость была оценена как «отличная» у 87,7% пациентов, получавших Траумель С, и у 44,9% пациентов, получавших НПВП.

Обсуждение

В данном обзоре представлены доказательства клинической эффективности комплексного препарата Траумель С и входящих в его состав компонентов с учетом широкого диапазона показаний к применению рассматри-

ваемого препарата. Показания к применению включают ушибы, переломы, эпикондилиты, заболевания опорно-двигательного аппарата, тендиниты и тендинопатии. Кроме того, в обзоре обсуждаются механизмы действия препарата Траумель С и его компонентов: биорегуляторный, иммуномодулирующий и противовоспалительный. В общей сложности 6 рандомизированных контролируемых исследований, 19 нерандомизированных контролируемых исследований, 4 когортных исследования, а также многочисленные описания клинических случаев подтверждают целесообразность клинического применения препарата при определенных показаниях, а несколько контролируемых исследований свидетельствуют также о соответствующей активности компонентов, входящих в состав препарата Траумель С.

Эффективность препарата при всех указанных показаниях предполагает существование различных механизмов действия данного препарата и НПВП. В отличие от НПВП, Траумель С и входящие в его состав компоненты не влияют непосредственно на метаболизм арахидоновой кислоты, но оказывают биорегуляторное действие посредством ингибирования различных провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) -2, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α); модулирования регуляторных Т-клеток / трансформирующего фактора роста β (TGF- β), а также ингибирования секреции ИЛ- β , ИЛ-8 и ФНО- α . Рассмотренные данные свидетельствуют о значительном иммуномодулирующем влиянии по крайней мере на 2 важные терапевтические системы: ВКМ и регуляторные Т-клетки.

В современной клинической практике мазь Траумель С широко используется при лечении поражений и травм, полученных при тяжелой физической нагрузке, а также при лечении спортивных травм. Эффективность мази при данных показаниях подтверждена исследованиями ряда компонентов Траумель С (в т. ч. *Arnica montana*, *Calendula officinalis* и *Chamomilla*), которые продемонстрировали иммуномодулирующий, противовоспалительный и обезболивающий эффекты. Кроме того, эффективность мази Траумель С подтверждена довольно масштабной программой клинических исследований, в которую были включены рандомизированные и нерандомизированные исследования. Два правильно проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследования (4 балла по шкале Джадада) продемонстрировали более выраженное снижение отека и боли и улучшение подвижности у пациентов, применявших мазь Траумель С, чем у пациентов, получавших плацебо [5, 6]. Согласно результатам дополнительных исследований, Траумель С не менее эффективен, чем НПВП, в т. ч. диклофенак [13, 15]. К тому же эти данные подкрепляются многоцентровым мониторинговым исследованием с участием более 3000 пациентов, проходивших соответствующее лечение [10]. «Хорошая» и «отличная» эффективность данного препарата была продемонстрирована более чем у 80% пациентов.

Наиболее вероятное объяснение эффективности препарата Траумель С при лечении травм, полученных при тяжелых физических и спортивных нагрузках, связано с индуктированием ремоделирования ВКМ и восстановления тканей. Заживление ран кожи начинается с изменения взаимодействия кератиноцитов и ВКМ на краях раны, где мигрировавшие в эту область клетки подвергаются воздействию дермального коллагена. В конечном счете этот

процесс приводит к изменениям в ВКМ и развитию более благоприятных условий для миграции клеток [47].

Считается также, что Траумель С играет определенную роль в модулировании активности фактора роста, которая приводит к регенерации скелетных мышц после травмы. Регенерация регулируется фактором роста фибробластов (FGF), тромбоцитарным фактором роста (PDGF), инсулиноподобным фактором роста (IGF) и трансформирующим фактором роста бета (TGF- β), что оказывает существенное воздействие на реорганизацию клеточного матрикса. В ходе исследований показано, что TGF- β 1 и TGF- β 3, экспрессируемые регенерирующими мышцами в первые дни после травмы, влияют почти на все важнейшие процессы мышечной регенерации [48]. Данные наблюдения подтверждают регуляторное и иммуномодулирующее действие препарата Траумель С при регенерации тканей после физических и спортивных травм. Эта теория опирается на доклинические исследования, предполагающие, что экзогенный TGF- β может способствовать заживлению острых и хронических ран [49], и исследование фазы II, продемонстрировавшее положительный эффект топического применения TGF- β 2 при диабетической язве стопы [50]. Таким образом, улучшение TGF- β -«сигналинга» объясняет, по крайней мере частично, эффективность препарата Траумель С при заживлении ран и восстановлении тканей.

В 2-х плацебо-контролируемых исследованиях, одно из которых было рандомизированным, изучалось применение внутрисуставных инъекций препарата Траумель С у пациентов с гемартрозом. Рандомизированное исследова-

ние выявило более выраженную по сравнению с плацебо эффективность препарата Траумель С – учитывались такие параметры, как объем движений в суставе и его мобильность, интенсивность боли и объем выпота [11]. В нерандомизированных исследованиях было показано, что у пациентов после инъекций препарата Траумель С наблюдалось уменьшение объема выпота по сравнению с таковым у пациентов, получавших плацебо; при этом ни одному пациенту, прошедшему курс лечения препаратом Траумель С, повторная аспирация не потребовалась [12].

Как было показано в нерандомизированном многоцентровом исследовании, при лечении пациентов с эпикондилитом (с учетом различных параметров) инъекции препарата Траумель С так же эффективны, как инъекции НПВП [13]. Кроме того, применение препарата Траумель С в большей степени по сравнению с НПВП способствовало снижению боли в состоянии покоя и улучшению подвижности суставов. Пациенты, получавшие Траумель С, значительно чаще оценивали общую эффективность лечения как «хорошую» или «отличную». Эти результаты свидетельствуют о том, что Траумель С может считаться реальной альтернативой НПВП при симптоматическом лечении эпикондилита.

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие препарата Траумель С при лечении мукозитов, вызванных химиотерапией, было продемонстрировано в рандомизированном исследовании (4 балла по шкале Джада) [20] и нерандомизированном исследовании [21]. В данном случае эффективность препарата Траумель С может быть объяснена ингибированием провоспалительных ци-



КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДНИ РЕВМАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ – 2016

14-17 сентября 2016 года, Санкт-Петербург



Отель "Парк Инн by Radisson Пулковская" (Санкт-Петербург, пл. Победы, 1)

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российская академия наук
- Правительство Санкт-Петербурга
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт Ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН
- Ассоциация ревматологов России
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- ООО «Человек и его здоровье»

ПРИ УЧАСТИИ:

- Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова
- Клинической ревматологической больницы №25
- Многопрофильной клиники им. Н.И. Пирогова
- Ленинградской областной клинической больницы

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Эпидемиология ревматических заболеваний в Российской Федерации
- Новые методы диагностики ревматических заболеваний
- Современные подходы к терапии ревматических заболеваний
- Кардиоваскулярная патология в ревматологии
- Актуальные проблемы ревматологии в педиатрии
- Медицинское оборудование и средства реабилитации
- Профилактика ревматических заболеваний
- Современная ортопедия в ревматологии
- Актуальные проблемы кардиохирургии в ревматологии

14 сентября 2016 года в рамках
Конгресса с международным участием
ДНИ РЕВМАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ – 2016
состоится Академический Саммит
с участием академиков РАН

Подача заявок на доклады
и публикацию тезисов – до 15 мая 2016 г.
Гарантированное бронирование и оплата
проживания в отеле – до 1 августа 2016 г.

токинов (ИЛ-1 и ФНО- α) на начальных стадиях воспаления (мукозита), способностью определенных компонентов препарата Траумель С защищать ткани в ходе развития заболевания, антибактериальными свойствами ряда компонентов, а также биорегуляторными механизмами, поддерживающими регенерацию при заживлении.

Контролируемое исследование показало, что восстановительный период после тонзиллэктомии лучше протекал у пациентов, которым был назначен Траумель С, чем у пациентов, получавших стандартное лечение [24]. Это наблюдение подтверждается рядом исследований компонентов, входящих в состав препарата Траумель С, в т. ч. *Arnica D12* – при послеоперационной боли [30], *Arnica D30* – после тонзиллэктомии, *Aconitum napellus* – при послеоперационной боли и беспокойстве у детей [26].

Также было показано, что при лечении пациентов с различными спортивными травмами и поражениями Траумель С столь же эффективен, как и НПВП. Продемонстрированные в рамках наблюдательного исследования у пациентов с острыми и хроническими тендинопатиями уменьшение выраженности боли и улучшение подвижности сопоставимы для групп Траумель С и НПВП [15]. Похожие результаты также наблюдались у пациентов с эпикондилитом после внутрисуставных инъекций препарата Траумель С и в/м инъекций НПВП [13]. Эти наблюдения подтверждаются данными недавно опубликованного двойного слепого исследования [51]. В этом исследовании, проведенном с участием ведущих профессиональных спортсменов, у которых наблюдались нетравматические боли в сухожилиях, сообщалось о более значительном купировании болевого симптома после применения мази Траумель С по сравнению с таковым после применения мази диклофенак и плацебо.

Выводы

Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о клинической эффективности биорегуляторного препарата Траумель С при лечении пациентов с острыми или подострыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата, включая различные повреждения и спортивные травмы. Клиническая эффективность препарата может объясняться его иммуномодулирующим, противовоспалительным и обезболивающим действием, что, в свою очередь, обусловлено сбалансированным корректным сочетанием составляющих его компонентов. Эффективность и прекрасный профиль безопасности препарата Траумель С подчеркивают целесообразность его применения для терапии бытовых и спортивных травм, а также в качестве альтернативы НПВП.

Литература

- Heine H., Schmolz M. Induction of the immunological bystander reaction by plant extracts // Biomed Ther. 1998. Vol. 16 (3). P. 224–226.
- Smit A., O'Byrne A., van Brandt B. et al. Introduction to Bioregulatory Medicine. Stuttgart, Germany: Thieme, 2009.
- Pischinger A., Heine H. The Extracellular Matrix and Ground Regulation: Basis for a Holistic Biological Medicine. Berkeley, CA: North Atlantic Books, 2007.
- Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? // Control Clin Trials. 1996. Vol. 17 (1). P. 1–12.
- Zell J., Connert W.D., Mau J., Feuerstake G. Treatment of acute sprains of the ankle joint. Double-blind study assessing the effectiveness of a homeopathic ointment preparation [article in German] // Fortschr Med. 1988. Vol. 106 (5). P. 96–100.
- Bhmer D., Amburs P. Treatment of sport injuries with Traumeel ointment: a controlled double-blind study with Traumeel ointment for treatment of sport injuries // Biol Ther. 1992. Vol. 10 (4). P. 290–300.
- Thiel W. The treatment of sport injuries and sports lesions with Traumeel // Biol Ther. 1997. Vol. 5 (1). P. 7–10.

- Geiger G. Clinical experiences with Traumeel in soft tissue contusions and fractures and with Vertigoheel in commotio cerebri acuta [article in German] // Med Welt. 1968 May 4. Vol. 18. P. 1203–1204.
- Mergen H. Therapie posttraumatische Schwellungen mit Traumeel // Biologische Med. 1983. Vol. 12. P. 340–343.
- Zenner S., Metelmann H. Therapieerfahrungen mit Traumeel S Salbe – Ergebnisse einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung an 3422 Patienten // Biologische Med. 1992. Vol. 21 (5). P. 341–349.
- Thiel W., Borho B. Die Therapie von frischen, traumatischen Blutergüssen der Kniegelenke (H. marthros) mit Traumeel N Injektionslösung // Biologische Med. 1991. Vol. 20. P. 506–515.
- Kunt T. Traumatische Ergüsse des Kniegelenks (H. marthros und Hydrarthros) und deren Behandlung mit intraartikulären Traumeel-Injektionen // Biologische Med. 1983. Vol. 12. P. 344–347.
- Birnesser H., Oberbaum M., Klein P., Weiser M. The homeopathic preparation Traumeel S compared with NSAIDs for symptomatic treatment of epicondylitis. Traumeel S in epicondylitis // J Musculoskel Res. 2004. Vol. 8 (2–3). P. 119–128.
- Prägg M. Traumeel-Injektion bei Ansatzentzündungen der Muskulatur (Traumeel injections in the treatment of tendinitis) // Biologische Med. 2004. Vol. 33 (3). P. 125–128.
- Bomar D. Therapie von Tendopathien: Traumeel S Salbe versus Diclofenac-Gel // Biologische Med. 2006. Vol. 35 (2). P. 65–66.
- Egocheaga J., del Valle M. Tratamiento con farmacología antihomotoxica de los síntomas asociados a fibromyalgia // Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2004. Vol. 11 (1). P. 4–8.
- Heine H., Andrä F. Zum antiinflammatorischen Wirkmechanismus eines antihomotoximum compositum // Ärztezeitung für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin. 2002. Vol. 43 (2). P. 96–104.
- Zenner S., Metelmann H. Application possibilities of Traumeel S injection solution: results of a multicentric drug monitoring trial conducted on 3241 patients // Biol Ther. 1992. Vol. 10 (4). P. 301–310.
- Zenner S., Weiser M. Oral treatment of traumatic, inflammatory, and degenerative conditions with a homeopathic remedy // Biomed Ther. 1997. Vol. 15 (1). P. 22–26.
- Oberbaum M., Yaniv I., Ben-Gal Y. et al. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication Traumeel S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation // Cancer. 2001. Vol. 92 (3). P. 684–690.
- Oberbaum M., Yaniv I., Ben-Gal Y. et al. Erfahrungen mit einem homeopathischen Kombinationsarzneimittel in der Behandlung von Kindern mit chemotherapieinduzierter Stomatitis // Biologische Med. 1998. Vol. 27 (3). P. 104–108.
- Matusiewicz R. Traumeel S in der Behandlung von kortikoidabhängigem Bronchialasthma (Traumeel S in the treatment of corticosteroid dependent bronchial asthma) // Biologische Med. 1996. Vol. 25 (3). P. 107–112.
- Matusiewicz R., Rotkiewicz-Piorun A. Behandlung schwerer Formen von kortikoidabhängigem Bronchialasthma mit Immunsuppressiva und Antihomotoxischen Mitteln (Treatment of severe forms of corticosteroid-dependent chronic asthma with immunosuppressive and antihomotoxic agents) // Biologische Med. 1997. Vol. 26 (2). P. 67–72.
- Konca J., Hejka L. Zastosowanie preparatu antyhomotoksycznego Traumeel S w postępowaniu pooperacyjnym po tonsylektomii (The use of antihomotoxic preparation Traumeel S in postoperative management after tonsillectomy) // Medycyna Biologiczna. 1997. Vol. 2. P. 42–45.
- Schmolz M., Weiser M. Homeopathische Substanzen aus der Antihomotoxischen Medizin modulieren die Synthese von TGF- β 1 in menschlichem Vollblut // Biol Med. 2001. Vol. 30 (2). P. 61–65.
- Alibeu J.P., Jobert J. Aconite in homeopathic relief of post-operative pain and agitation in children [article in French] // Pédiatrie. 1990. Vol. 45 (7–8). P. 465–466.
- Tveiten D., Bruset S., Borchgrevink C.F., Lohne K. Effect of Arnica D30 on hard physical exercise. A double-blind controlled trial during the Oslo Marathon [article in Norwegian] // Tidsskr Nor Lægeforen. 1991. Vol. 111 (30). P. 3630–3631.
- Lütke R., Hacke D. On the effectiveness of the homeopathic remedy Arnica Montana [article in German] // Wien Med Wochenschr. 2005. Vol. 155 (21–22). P. 482–490.
- Jeffrey S.L., Belcher H.J. Use of Arnica to relieve pain after carpal-tunnel release surgery // Altern Ther Health Med. 2002. Vol. 8 (2). P. 66–68.
- Wolf M., Tamaschke C., Mayer W., Heger M. Efficacy of Arnica in varicose vein surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study [article in German] // Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd. 2003. Vol. 10 (5). P. 242–247.
- Robertson A., Suryanarayanan R., Banerjee A. Homeopathic Arnica montana for post-tonsillectomy analgesia: a randomised placebo control trial // Homeopathy. 2007. Vol. 96 (1). P. 17–21.
- Bendre J.J., Dharmadhikari S.D. Arnica montana and hypericum in dental practice // Hahnemannian Gleanings. 1980. Vol. 47. P. 70–72.
- Balzarini A., Felisi E., Martini A., De Conno F. Efficacy of homeopathic treatment of skin reactions during radiotherapy for breast cancer: a randomised, double-blind clinical trial // Br Homeopath J. 2000. Vol. 89 (1). P. 8–12.
- Brigo B., Serpelloni G. Homeopathic treatment of migraines: a randomized double-blind controlled study of sixty cases (homeopathic remedy versus placebo) // Berlin J Res Homeopath. 1991. Vol. 1 (2). P. 98–106.
- Fries K.H., Kruse S., Lütke R., Moeller H. The homeopathic treatment of otitis media in children – comparisons with conventional therapy // Int J Clin Pharmacol Ther. 1997. Vol. 35 (7). P. 296–301.
- Oberbaum M., Galoyan N., Lerner-Geva L. et al. The effect of the homeopathic remedies Arnica Montana and Bellis perennis on mild postpartum bleeding – a randomized, double-blind, placebo-controlled study – preliminary results // Complement Ther Med. 2005. Vol. 13 (2). P. 87–90.
- Duran V., Matic M., Jovanovic M. et al. Results of the clinical examination of an ointment with marigold (Calendula officinalis) extract in the treatment of venous leg ulcers // Int J Tissue React. 2005. Vol. 27 (3). P. 101–106.

38. Kartikeyan S., Chaturvedi R.M., Narkar S.V. Effect of calendula on trophic ulcers // Lepr Rev. 1990. Vol. 61 (4). P. 399.
39. Albring M., Albrecht H., Alcorn G., Lucker P.W. The measuring of the anti-inflammatory effect of a compound on skin of volunteers // Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1983. Vol. 5 (8). P. 575–577.
40. Glowania H.J., Raulin C., Swoboda M. Effect of chamomile on wound healing – a clinical double-blind study [article in German] // Z Hautkr. 1987. Vol. 62 (17). P. 1262, 1267–1271.
41. Fries K.H., Zabalotnyi D.I. Homeopathy in acute rhinosinusitis: a double-blind, placebo controlled study shows the efficiency and tolerability of a homeopathic combination remedy [article in German] // HNO. 2007. Vol. 55 (4). P. 271–277.
42. Swoboda M., Meurer J. Therapie von Neurodermitis mit Hamamelis-Virginiana-Extract in Salbenform // Z Phytotherapie. 1991. Vol. 12. P. 114–117.
43. Diemusch A.M. Effect vasoconstricteur de l'hamamelis en application externe // STD Pharma. 1987. Vol. 3. P. 111–114.
44. Schempp C.M., Winghofer B., Ludtke R. et al. Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and of its metabolite hyperforin inhibits the allostimulatory capacity of epidermal cells // Br J Dermatol. 2000. Vol. 142 (5). P. 979–984.
45. Arora S., Harris T., Scherer C. Clinical safety of a homeopathic preparation // Biomed Ther. 2000. Vol. 18 (2). P. 222–225.
46. No authors listed. Befragungsstudie über die therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Traumeel // Biologische Med. 1982. Vol. 11 (3). P. 102–105.
47. Messent A.J., Tuckwell D.S., Knauper V. et al. Effects of collagenase-cleavage of type I collagen on $\alpha 1$ integrin-mediated cell adhesion // J Cell Sci. 1998. Vol. 111 (8). P. 1127–1135.
48. Husmann I., Soulet L., Gautron J. et al. Growth factors in skeletal muscle regeneration // Cytokine Growth Factor Rev. 1996. Vol. 7 (3). P. 249–258.
49. Sporn M.B., Roberts A.B. A major advance in the use of growth factors to enhance wound healing // J Clin Invest. 1993. Vol. 92 (6). P. 2565–2566.
50. Robson M.C., Steed D.L., McPherson J., Pratt B. Use of transforming growth factor $\alpha 2$ (TGF- $\alpha 2$) in treatment of chronic foot ulcers in diabetic patients [abstract]. Paper presented at: Proceedings of the Third Joint Meeting of the European Tissue Repair Society and Wound Healing Society; August 28, 1999 Bordeaux, France.
51. Orizola A.J., Vargas F. The efficacy of Traumeel versus diclofenac and placebo ointment in tendinosis pain in elite athletes: a randomized controlled trial // Med Sci Sports Exerc. 2007. Vol. 39 (5 Suppl). P. 79.
52. Timmermann J., Frase W. Klinischer Nachweis der Wirksamkeit eines homöopathischen Kombinationspräparates // Zeitschrift für Naturheilverfahren und Regulationsmedizin. 1998. Vol. 39 (3). P. 202–203.
53. Thiel W. Die Therapie von Distorsionen mit Traumeel Salbe Iontophorese // Biologische Med. 1987. Vol. 16 (3). P. 435–440.
54. Singer S.R., Amit-Kohn M., Weiss S. et al. Efficacy of a homeopathic preparation in control of post-operative pain – A pilot clinical trial // Acute Pain. 2007. Vol. 9 (1). P. 7–12.
55. Grudianov A.I., Bezrukova I.V., Aleksandrovskaia I.I. Comparative study of homeopathic remedies clinical efficacy in comprehensive treatment of inflammatory periodontal diseases in patients with burdened allergic status [article in Russian] // Stomatologiya (Mosk). 2006. Vol. 85 (2). P. 25–28.
56. Grudianov A.I., Bezrukova I.V., Serebriakova L.E., Aleksandrovskaia I.I. Study of local immunostimulating effect of the use of different pharmaceutical forms of the remedy Traumeel S in treatment of inflammatory periodontal diseases [article in Russian] // Stomatologiya (Mosk). 2006. Vol. 85 (2). P. 29–30.
57. Ribot Florit J. Efectos de Traumeel s sobre el dolor, inflamacion y hemorragia postextracciones dentales // Medicina Biologica. 2001. Vol. 14 (1). P. 18–20.
58. Ostazewska A. Rehabilitacja w pooperacyjnym postepowaniu oecznicznym w chorobach naczyn z zastosowaniem masci Traumeel S // Medycyna Biologiczna. 1997. Vol. 4. P. 109–113.
59. Larentsova L.I., Maksimovskiy Iu.M., Voronina T.A., Grigorian K.R. Antioxidant Mexidol premedication of patients with periodontitis during antihomotoxic therapy [article in Russian] // Stomatologiya (Mosk). 2002. Vol. 81 (2). P. 20–22.
60. Zilinskas J. Gingivitu ir periodontitu kompleksinis gydymas Traumeel S // Biologine Med. 2002. Vol. 1. P. 10–12.
61. Diaz Y.O., Fajardo M. Biologische Versorgung der Endodontien: Verwendung von Traumeel bei der Behandlung des Wurzelkanals // Biologische Med. 1998. Vol. 27 (69). P. 243–246.

Комплексный подход к терапии остеоартроза

К.М.Н. Г.Р. Имамединова^{1,2}, К.М.Н. Е.В. Иголкина¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

² ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

РЕЗЮМЕ

Остеоартроз (ОА) – одно из наиболее распространенных заболеваний в популяции, приводящее к преждевременной потере трудоспособности, инвалидизации. В статье приведены последние рекомендации по ведению пациентов с ОА, согласно которым терапия должна носить комплексный характер (нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения). Представлены основные принципы терапии больных ОА, разработанные экспертами Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO). Эксперты рекомендуют с осторожностью применять нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), подтверждают эффективность и безопасность симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА (SYSADOA). По рекомендациям экспертов, медленнодействующие препараты (хондропротекторы) следует назначать уже на ранних этапах лечения ОА.

Одним из таких препаратов является глюкозамин, который был выделен как препарат с хондропротективным действием еще в рекомендациях EULAR (Европейская антиревматическая лига) 2003 г. В статье представлены результаты многочисленных исследований, подтверждающих эффективность глюкозамина в отношении боли и функции суставов при ОА, а также высокий уровень безопасности препарата. Результаты длительных рандомизированных исследований продемонстрировали способность глюкозамина замедлять прогрессирование сужения суставной щели коленного сустава у больных ОА.

Ключевые слова: остеоартроз, комплексный подход к ведению больных, медленнодействующие препараты, глюкозамин, нестероидные противовоспалительные препараты.

Для цитирования: Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В. Комплексный подход к терапии остеоартроза // ПМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 115–120.

ABSTRACT

Complex approach to the treatment of osteoarthritis

Imametdinova G.R.^{1,2}, Igolkina E.V.¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Summary

Osteoarthritis (OA) is one of the most common disorders which results in early disability. The paper discusses current approaches to the management of patients with OA. Recent guidelines recommend complex treatment which includes non-pharmacological methods, pharmacotherapy, and surgery. The Euro-

pean Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) developed basic principles of OA treatment. According to these recommendations, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be used carefully whereas symptomatic slow-acting drugs for OA (SYSDOA) are effective and safe. Slow-acting drugs (e.g., chondroprotectors) should be prescribed early for OA. Amongst these agents, glucosamine is of special interest. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations 2003 support its chondroprotective action. The paper summarizes the results of multiple studies which indicate that glucosamine is safe and reduces pain and improves function in OA. Long-term randomized studies demonstrate that glucosamine prevents progressive knee joint space narrowing in OA.

Keywords: osteoarthritis, complex management approach, slow-acting drugs, glucosamine, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

For citation: Imametdinova G.R., Igolkina E.V. Complex approach to the treatment of osteoarthritis // RMJ. Rheumatology. 2016. № 2. P. 115–120.

Остеоартроз (ОА) – одно из наиболее распространенных заболеваний в популяции. Известно, что среди всех больных, страдающих заболеваниями опорно-двигательного аппарата, около 80% составляют пациенты с ОА [1]. Широкая распространенность ОА в популяции, прогрессирующее течение, приводящее к преждевременной потере трудоспособности и инвалидизации, обуславливают не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость заболевания. Показано, что поздняя диагностика и отсутствие адекватной терапии ОА приводят к необходимости эндопротезирования крупных суставов уже через 6 лет от начала заболевания [2].

В настоящее время хорошо известно, что при ОА в патологический процесс вовлекается не только суставная хрящ, но и другие компоненты сустава: субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, периапарткулярные ткани [3, 4], что приводит к значительным функциональным нарушениям и снижению качества жизни больных [5].

Основными целями лечения больных ОА являются рациональная обезболивающая и противовоспалительная терапия, замедление темпов прогрессирования болезни и улучшение качества жизни пациентов [6]. Согласно последним рекомендациям, терапия ОА должна носить комплексный характер и включать нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения [7–9]. К нефармакологическим методам относятся: разработка и внедрение образовательных программ для больных, снижение массы тела, использование ортопедических приспособлений (супинаторы, стельки, наколенники, трость для уменьшения нагрузки на суставы при ходьбе), физиотерапия, при необходимости – хирургические методы лечения. В настоящее время фармакологические препараты, применяющиеся для лечения ОА, подразделяют на симптоматические средства быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетаминофен, опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды (ГК)), которые оказывают влияние на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление), и модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, хондроитин, диацерин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соедине-

ния авокадо и сои – SYSADOA (симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА)), эффект которых проявляется более медленно по сравнению с симптоматическими средствами быстрого действия. Важным аспектом действия препаратов замедленного действия является сохранение положительного эффекта в течение продолжительного времени после окончания полного курса лечения. Эти препараты оказывают структурно-модифицирующее действие, предупреждающее деградацию суставного хряща [10].

Клиницистам хорошо известно, что основными клиническими проявлениями ОА являются боль и постепенная утрата функции суставов. В течение длительного времени в клинической практике для купирования боли и воспаления при ОА наиболее часто использовали НПВП. Однако их применение может вызывать развитие нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, почек, особенно у пожилых пациентов. Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, НПВП следует использовать короткими курсами и в минимальных эффективных дозах [11]. Тем не менее это не предотвращает развитие осложнений со стороны ЖКТ [12], а также не всегда обеспечивает адекватное обезболивание. Кроме того, хорошо известно, что большинство неселективных НПВП (н-НПВП) отрицательно действуют на метаболизм суставного хряща [13, 14]. В связи с этим предпочтительнее использовать селективные НПВП (с-НПВП), что не всегда возможно при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Назначение ацетаминофена (парацетамол) ограничено у пациентов пожилого возраста, нередко имеющих заболевания печени.

Последние годы ознаменовались разработкой различных рекомендаций по ведению больных ОА [8–10, 15–17]. Совсем недавно Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) провело анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА. Это послужило основанием для разработки алгоритма ведения больных ОА [18], в котором рекомендуется осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих средств (хондроитина сульфата (ХС), глюкозамина сульфата (ГС) и глюкозамина

Таблица 1. Механизм действия глюкозамина (20, 21)

Стимулирует синтез гликозаминогликанов, протеогликанов, коллагена, активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы, агрегиназы
Увеличивает синтез гиалуронана
Ингибирует синтез простагландинов, активность металлопротеиназ, фактора некроза опухоли-α, активность лизосомальных ферментов, супероксидных радикалов
Обладает анальгетическим действием
Обладает противовоспалительным действием

Сустагард® Артро

Стирает артроз



- Стимулирует регенерацию хрящевой ткани и синтез гиалуроновой кислоты
- Оказывает хондропротективное, противовоспалительное и анальгезирующее действие
- Снижает риск эндопротезирования *
- Глюкозамин рекомендован EULAR**, ESCO***, APP**** для базисной терапии остеоартроза

*Bruyere O, et al. Osteoarthritis Cartilage 2008 (16):254-260. **Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003; 62: 1145-55. *** O. Bruyere et al./ Seminars in Arthritis and Rheumatism (2014) ****<http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>
Регистрационный номер: ЛП-003149 от 20.08.2015 г.
Информация для специалистов здравоохранения.
Для медицинских конференций.

Реклама



гидрохлорида (ГГ), диацетина, неомыляемых соединений авокадо и сои, внутрисуставное введение гиалуронатов). При этом эксперты считают, что медленнодействующие препараты (хондропротекторы) следует назначать уже на первых этапах лечения ОА, а НПВП – в случае недостаточного симптом-модифицирующего действия ХС и глюкозамина. Начинать обезболивание предлагают с назначения парацетамола, хотя этот препарат эффективен только при слабовыраженных болях [8, 9, 16]. Кроме того, использование парацетамола увеличивает риск осложнений со стороны ЖКТ и достоверного повышения уровня аминотрансфераз [8]. По заключению экспертов, в качестве базисной терапии ОА более безопасным и эффективным является использование SYSADOA, при необходимости – в комбинации с короткими курсами парацетамола.

Хорошо известный к настоящему времени глюкозамин еще в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2003 г. был выделен как препарат с хондропротективным действием [10]. Механизм действия глюкозамина весьма разнообразен. Обладая комплексным механизмом действия и тропностью к хрящу, глюкозамин встраивается в структуры хрящевой ткани, стимулируя ее синтез и угнетая деструкцию [1]. Глюкозамин, образующийся в организме в виде глюкозамина-6-фосфата (ГК6-Ф), является строительным элементом, необходимым для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды, гликопротеины, гликозаминогликаны, гиалуронат и протеогликины [19]. Он является компонентом клеточных мембран и клеточных поверхностных белков, а также промежуточных структурных молекул, соединяющих клетки. Кроме того, непосредственно или косвенно глюкозамин участвует в формировании суставных поверхностей, сухожилий, связок. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что глюкозамин способен усиливать синтез протеогликанов и коллагена, активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы и агрекиназы, подавлять стимулированный интерлейкином 1 (ИЛ-1) синтез простагландинов фибробластами [20]. Глюкозамин подавляет активность или снижает экспрессию ряда цитокинов, медиаторов деградации суставного хряща, включая матричные металлопротеиназы, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [21]. Он обладает собственным обезболивающим и проти-

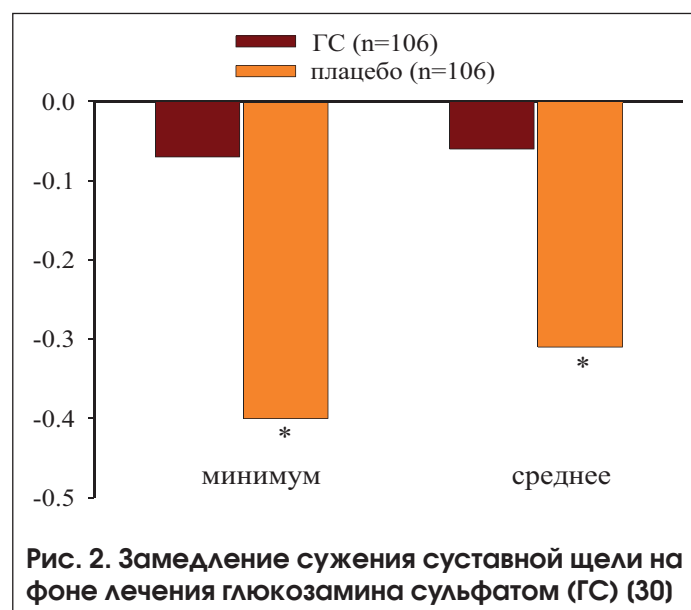
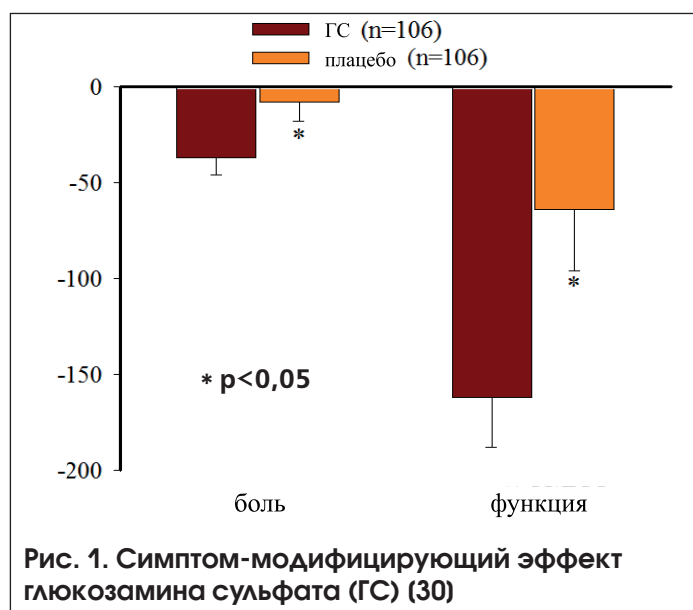
вовоспалительным действием за счет подавления активности лизосомальных ферментов и ингибции супероксидных радикалов. Таким образом, положительное влияние глюкозамина на хрящ обусловлено подавлением катаболических процессов и стимуляцией анаболических процессов в хряще (табл. 1).

Фармакокинетические исследования показали, что при пероральном применении более 90% глюкозамина всасывается в ЖКТ. Свободный глюкозамин не обнаруживается в плазме в период исследования, а уровень препарата, связанного с белками плазмы, достигает пика через 8–10 ч. Период полувыведения глюкозамина составляет 15 ч. В экспериментах на животных было установлено, что биодоступность глюкозамина при пероральном приеме составляет около 25% [22], а при парентеральном – 95% [23]. Ранее было показано, что концентрация препарата в плазме при внутримышечном введении в 5 раз превышает таковую при пероральном применении [24]. В другом исследовании продемонстрирован рост концентрации глюкозамина в синовиальной жидкости после однократного перорального приема 1500 мг в среднем в 25 раз [25]. Следует особо отметить, что системно доступный глюкозамин в наибольших концентрациях обнаруживается в суставном хряще [26].

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что глюкозамин оказывает анальгетический эффект и улучшает функцию суставов при ОА по сравнению с плацебо, является безопасным и характеризуется минимумом нежелательных реакций [27–29]. Результаты рандомизированных клинических исследований продемонстрировали помимо симптоматического действия способность глюкозамина замедлять прогрессирование сужения суставной щели [30–32].

Глюкозамин представлен в виде ГС и ГГ. Следует отметить, что в большинстве (75%) клинических исследований, включенных в Кохрановский обзор, изучали эффективность и безопасность ГС.

Результаты краткосрочных исследований продемонстрировали отчетливое симптом-модифицирующее действие ГС. В двойном слепом рандомизированном исследовании ГС в суточной дозе 1500 мг оказался эффективнее, чем ибупрофен в суточной дозе 1200 мг у больных с ОА ко-



ленных суставов в течение 4 нед. лечения [33]. В похожем по дизайну исследовании Noack W. et al. показали, что ГС превосходил по эффективности плацебо [34]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием больных с ОА коленных суставов внутримышечное введение ГС в течение 6 нед. также оказалось эффективнее плацебо [35]. В 2000 г. McAlindon T.E. et al. провели метаанализ 15 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (в 6 из которых использовали глюкозамин), который показал наличие симптом-модифицирующего действия препарата [17]. Симптоматическая эффективность глюкозамина была подтверждена данными метаанализа 15 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [17] и 16 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, сравнивавших глюкозамин с плацебо и НПВП. Оказалось, что лечение глюкозамином вызывает уменьшение боли и улучшение функции суставов, сходное с таковыми НПВП, а безопасность препаратов не отличается от безопасности плацебо [36]. Симптоматическая эффективность ГС в суточной дозе 1500 мг в сравнении парацетамолом 1000 мг 3 р./сут и плацебо при длительном (6 мес.) приеме подтверждена результатами исследования GUIDE. Было показано, что эффективность ГС, оцениваемая по влиянию на функциональные индексы Лекена, WOMAC, была сопоставима с таковой парацетамола. Безопасность препаратов не отличалась от безопасности плацебо [32].

Наряду с симптом-модифицирующим действием (рис. 1) показан и структурно-модифицирующий эффект ГС в отношении ОА коленных суставов [31, 32, 37–39]. Так, наличие структурно-модифицирующего эффекта ГС в суточной дозе 1500 мг было подтверждено в длительном (в течение 3-х лет) двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 212 больных с ОА коленных суставов [30]. Результаты исследования показали замедление рентгенологического прогрессирования ОА, оцениваемого по темпам сужения суставной щели коленного сустава. На фоне лечения ГС было отмечено достоверное замедление сужения суставной щели коленного сустава по сравнению с таковым при применении плацебо (рис. 2). Особый интерес представляют результаты наблюдения в течение последующих 5 лет за больными, принимавшими участие в предыдущем исследовании, которые позволили сделать вывод, что длительный (не менее 3-х лет) прием ГС существенно (на 73%) предотвращает риск эндопротезирования коленного сустава [30, 31, 39].

В настоящее время на отечественном рынке существуют препараты ГС в виде форм для перорального и внутримышечного применения. Как было показано ранее, внутримышечное применение препарата значительно повышает его биодоступность и способствует быстрому наступлению эффекта.

Сустагарт® Артро представляет собой раствор для внутримышечного введения (200 мг/мл), содержащий 400 мг ГС (в пересчете на сухое вещество). Препарат вводят внутримышечно 3 р./нед. в течение 4–6 нед. Рекомендуется проводить курсовое лечение. Благодаря лекарственной форме Сустагарт® Артро может использоваться для быстрого купирования симптомов заболевания у больных ОА. Инъекции препарата можно сочетать с пероральным приемом глюкозамина.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что в настоящее время рациональная терапия ОА основывается на комплексном подходе к ведению пациентов с этим заболеванием. Одним из элементов терапии является раннее использование медленнодействующих препаратов, в частности ГС. Как показали результаты многочисленных исследований, ГС обладает симптом-модифицирующим, структурно-модифицирующим действием и высоким профилем безопасности.

Литература

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2003. Т. 3. Гл. 12 [Racional'naja farmakoterapija revmaticheskikh zabolevanij // Rukovodstvo dlja praktikujushih vrachej. M: Litterra, 2003. T. 3. Gl. 12 (in Russian)].
2. Gamez-Nava J.L., Gonzalez-Lopez L., Davis P. et al. Referral and diagnosis of common rheumatic diseases by primary care physicians // Br J Rheum. 1998. Vol. 37. P. 1215–1219.
3. Felson D.T., Lawrence R.C. et al. Osteoarthritis: new insight. Part I: The disease and its risk factor // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 133. P. 635–646.
4. Creamer P., Hosberg M.C. Osteoarthritis // Lancet. 1997. Vol. 350. P. 503–508.
5. Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века // Consilium medicum. 2000. № 6. С. 244–248 [Nasonova V.A. Problema osteoartrroza v nachale XXI veka // Consilium Medicum. 2000. № 6. S. 244–248 (in Russian)].
6. Felson D.T., Lawrence R.C. et al. Osteoarthritis: new insight. Part II: Treatment approach // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 133. P. 726–737.
7. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis. Care and management in adults. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2014 Feb. 556 p. (Clinical guideline; no. 177).
8. Zhang W., Moscovitz R.W., Nuki G. et al. OARS recommendations for management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence // Osteoarthritis Cartilage. 2007 Sep. Vol. 15 (9). P. 981–1000.
9. Zhang W., Moscovitz R.W., Nuki G. et al. OARS recommendations for management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARS evidence-based expert consensus guidelines // Osteoarthritis Cartilage. 2008 Feb. Vol. 16 (2). P. 137–162. Doi: 10.1016/j.joca.2007.12.013.
10. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ES-CISIT) // Ann. Rheum. Dis. 2003 Dec. Vol. 62 (12). P. 1145–1155.
11. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М., 2010. 326 с. [Klinicheskie rekomendacii. Revmatologija / pod red. E.L. Nasonova. M., 2010. 326 s. (in Russian)].
12. Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Gronroos J.M. et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population // Scand J Gastroenterol. 2007 Aug. Vol. 42 (8). P. 923–932.
13. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac, and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritis human articular cartilage // Br J Pharmacol. 2000 Dec. Vol. 131 (7). P. 1413–1421.
14. Чичасова Н.В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов // РМЖ. 2005. № 13 (8). С. 539–542 [Chichasova N.V. Lechenie osteoartrroza: vlijanie na hrjashhevujju tkan' razlichnyh protivovospalitel'nyh preparatov // RMJ. 2005. T. 13 (8). S. 539–542 (in Russian)].
15. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee // Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Apr. Vol. 64 (4). P. 465–474.
16. Zhang W., Nuki G., Moscovitz R.W. et al. OARS recommendations for management of hip and knee osteoarthritis, part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 // Osteoarthritis Cartilage. 2010 Apr. Vol. 18 (4). P. 476–499. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
17. McAlindon T.E., Bannuru P.R., Sullivan M.C. et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2014 Mar. Vol. 22 (3). P. 363–388. Doi:10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
18. Bruyere O., Cooper C.C., Pelletier J.P. et al. 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 Dec. Vol. 44 (3). P. 253–263. Doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
19. Поворозник В.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований // РМЖ. 2006. № 14 (4). С. 1–5 [Povoroznjuk V.V. Glokozamin i hondroitin v lechenii osteoartrroza: dannye literatury i rezul'taty sobstvennyh issledovanij // RMJ. 2006. T. 14 (4). S. 1–5 (in Russian)].
20. Lippiello L., Grande D. In vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in rabbit model of OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro // Ann Rheum Dis. 2000. Vol. 59 (Suppl. 1). P. 266.
21. Носков С., Лаврухина А., Широкова К. и др. Стратегия применения хондропротекторов при остеоартрозе // Врач. 2012. № 10. С. 14–15 [Noskov S., Lavrukhina A.,

Shirokova K. i dr. Strategija primeneniya hondroprotektorov pri osteoartroze // Vrach. 2012. № 10. S. 14–15 (in Russian)].

22. Persiani S., Locatelli M., Fiorentino S. et al. Absolute bioavailability of glucosamine and plasma pharmacokinetics after administration of crystalline glucosamine sulfate in rats // Osteoarthritis Cartilage. 2005. Vol. 13 (Suppl. A). P. 161.

23. Senticar I., Rovati L.C. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate // Arzneimittel-Forsch. 2001. Vol. 51. P. 699–725.

24. Setnikar I., Cereda R., Pacini A. et al. Azzneim. Forsch Drug Research. 1991. Vol. 42. P. 157–161.

25. Persiani S., Rotini R., Trisolino G. et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritis patients following oral crystalline glucosamine sulfate at therapeutic dose // Osteoarthritis Cartilage. 2007. Vol. 15 (7). P. 764–772.

26. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systemic quality assessment and meta-analysis // JAMA. 2000. Vol. 283 (11). P. 1469–1475.

27. Delafuente J.C. Glucosamine in treatment of osteoarthritis // Rheum Dis Clin North Am. 2000 Feb. Vol. 26 (1). P. 1–11.

28. Hout J.B., McMillan R. et al. Effect of treatment of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain in osteoarthritis of the knee // J Rheumatol. 1999 Nov. Vol. 26 (11). P. 2423–2430.

29. Mazieres B., Combe B., Phan Van V. et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double-blind, placebo controlled multicenter clinical study // J Rheumatol. 2001 Jan. Vol. 28 (1). P. 173–181.

30. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial // Lancet. 2001 Jan 27. Vol. 357 (9252). P. 251–256.

31. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study // Arch Intern Med. 2002 Oct 14. Vol. 162 (18). P. 2113–2123.

32. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis // Arch Intern Med. 2003 Jul 14. Vol. 163 (13). P. 1514–1522.

33. Muller-Fasbender H., Bach G., Haase W. et al. Glucosamine sulfate compared in ibuprofen in osteoarthritis of the knee // Osteoarthritis Cartilage. 1994. Vol. 2. P. 61–69.

34. Noack W., Fisher M., Forster K.K. et al. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee // Osteoarthritis Cartilage. 1994. Vol. 2. P. 51–59.

35. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза // PMЖ. 2000. Т. 8. № 9. С. 377–382 [Alexeeva L.I. Sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii osteoartroza // RMJ. 2000. T. 8. № 9. S. 377–382 (in Russian)].

36. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // Cochrane Database Syst Rev. 2005. CD002946–CD002946.

37. Reginster J.Y., Deroisy R., Paul I. et al. Glucosamine sulfate reduced progression of knee osteoarthritis over 3 years: a large, randomized, placebo-controlled, double-blind prospective trial // Arthritis Rheum. 1999. Vol. 42 (suppl.). P. 402.

38. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза // PMЖ. 2003. № 11 (4). С. 201–205 [Alexeeva L.I. Sovremennye podhody k lecheniju osteoartroza // RMJ. 2003. № 11 (4). S. 201–205 (in Russian)].

39. Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. Total joint replacement after glucosamine sulfate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled study // Osteoarthritis Cartilage. 2008 Feb. Vol. 16 (2). P. 254–260.

Стратегия диагностики и лечения заболеваний суставов в практике терапевта

Yves Henrotin, профессор университета Льежа (Бельгия)

Людмила Ивановна Алексеева, профессор ФГБУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

РЕЗЮМЕ

В рамках конференции «Стратегия диагностики и лечения заболеваний суставов в практике терапевта» прозвучало несколько докладов. В первом лектор, профессор Ив Энротин, доказал, что остеоартроз (ОА) – не только болезнь старения, но и метаболическое заболевание, затрагивающее не только хрящ пораженного сустава, но и влияющее на все близлежащие к суставу ткани, приводящее к развитию ряда сопутствующих заболеваний. Основная причина ОА – воспаление. Были представлены результаты исследования препарата Пиаскледин 300, показавшего свое эффективное влияние на все ткани сустава не только *in vitro*, но и *in vivo*.

В докладе второго лектора, профессора Л.И. Алексеевой, речь шла о последних рекомендациях по ведению больных ОА коленных суставов в реальной клинической практике. Предложен алгоритм ведения больных ОА коленных суставов, отражающий последовательно основные принципы лечения ОА, созданный комитетом, состоящим из клиницистов и ученых разных стран, Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита, и учитывающий не только эффективность, но и безопасность лечебных мероприятий. Аргументирована необходимость индивидуального подхода к лечению пациентов с учетом коморбидности и мультиморбидности.

Для цитирования: Henrotin Yves, Алексеева Л.И. Стратегия диагностики и лечения заболеваний суставов в практике терапевта // PMЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 120–125.

ABSTRACT

Diagnostic and treatment strategy for joint disorders in general practice

Prof. Yves Henrotin (University of Liège, Belgium), Prof. Lyudmila I. Alexeeva (Institute of Rheumatology, Moscow, Russia).

Two reports were presented at the conference "The strategy of diagnosis and treatment of joint disorders in general practice". Prof. Yves Henrotin highlighted that osteoarthritis is not only aging-associated disease which involves articular cartilage but metabolic disease as well which affects nearby tissues and results in a number of comorbidities. The major cause of osteoarthritis is inflammation. Prof. Henrotin summarized the results of clinical trials of Piaskledine 300 which has an effect on articular tissues both *in vitro* and *in vivo*.

Prof. Lyudmila I. Alexeeva discussed recent recommendations for the management of knee osteoarthritis in the real clinical practice. The algorithm which was developed by clinicians and scientists from several countries consistently reflects basic principles of osteoarthritis treatment and considers efficacy and safety of the treatment as well. Prof. Alexeeva argued for an individual treatment approach which takes into account comorbidities and multiple morbidity.

For citation: Henrotin Yves, Alexeeva L.I. Diagnostic and treatment strategy for joint disorders in general practice // RMJ. Rheumatology. 2016. № 2. P. 120–125.

22 марта 2016 г. в Москве состоялась конференция Российского научного медицинского общества терапевтов «Стратегия диагностики и лечения заболеваний суставов в практике терапевта». В рамках данного мероприятия прошли выступления профессора Ива Энротина (член экспертного совета Международного общества исследования остеоартрита OARSI, руководитель научно-исследовательского отдела костной и хрящевой ткани в университете Льежа (Бельгия)) и профессора Людмилы Ивановны Алексеевой (ФГБУ «Институт ревматологии» Минздрава России, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза). Вниманию слушателей были представлены доклады «Ключевые факторы в развитии воспаления при остеоартрозе» и «Рекомендации и алгоритм ведения больных остеоартрозом».



Первым выступил профессор **Ив Энротин**.

Остеоартрит (ОА) – это болезнь старения. Частота его клинических и рентгенологических проявлений увеличивается с возрастом, главным образом после 45 лет. В возрасте 65 лет у 70% пациентов уже существуют рентгенологические признаки ОА, хотя только у 30% пациентов наблюдаются клинические проявления ОА. Главной причиной ОА является механический стресс / давление, что обусловлено профессиональными нагрузками, травмами, различными повреждениями, избыточным весом и ожирением. В основе развития ОА лежит прогрессирующее разрушение хрящевой ткани, которое вызвано активацией хондроцитов. Это приводит к увеличению факторов катаболизма, включая MMP-3, ADAM-TS4 и TS5, а также MMP-13, который в основном отвечает за деградацию коллагена. Одновременно происходит снижение синтеза агреканна и коллагена II типа, которые отвечают за нормальную работу хряща. Это нарушение баланса между катаболизмом и анаболизмом потенцируется провоспалительными факторами, такими как интерлейкин 6 (ИЛ-6), простагландин E2 (ПГЕ2) и др.

Остеоартрит поражает все структуры сустава, включая синовиальную мембрану, в которой наблюдаются воспаление, поражает хрящ и субхондриальную кость. Схема этого патофизиологического процесса представлена ниже. На схеме можно увидеть, что после повреждения хондроциты активируются, начинают секретировать ИЛ-1, который стимулирует ядерный фактор каппа-В, что в свою очередь стимулирует синтез металлопротеиназ и снижает уровень агреканна и коллагена II типа, которые являются основными элементами хрящевой ткани. Процесс идет вглубь хряща. Кроме того, остеобласты выделяют фактор RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), который влияет на остеокласты. В результате этого происходит ремоделирование субхондриальной кости, что ведет к ее склерозу. Кроме того, остеобласты синтезируют фактор роста сосудов, что стимулирует ангиогенез (рис. 1).

Провоспалительные факторы и фрагменты хряща могут активизировать синовиальную мембрану, вызвать в ней воспаление, что повлечет за собой производство большо-

го количества медиаторов воспаления, оказывающие негативное влияние на хрящ. Таким образом, создается порочный круг между синовиальной мембраной и хрящом.

ОА затрагивает все периапартулярные ткани, включая мышцы, связки и сухожилия. Наблюдается снижение мышечной силы и нервно-мышечного контроля. Это увеличивает механическое давление на сустав. Возникает боль, боязнь движения, плохое физическое состояние.

ОА – метаболическое заболевание. Серьезным фактором риска для ОА тазобедренного и коленного суставов является ожирение. В то же время убедительных доказательств того, что ожирение – фактор риска и для других суставов, пока нет. Что касается ОА суставов кистей, то процесс связан с адипокинами, которые выделяются жировой тканью. Существует взаимосвязь ОА и метаболического синдрома (МС), все детерминанты которого оказывают на него влияние. Это означает, что правильное ведение пациентов с ОА – это способ предотвратить большое количество сопутствующих заболеваний, включая МС.

Все рекомендации указывают на то, что первой линией терапии ОА являются обучение пациента физическим упражнениям и снижение веса. Фармакологическое лечение в основном включает использование парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Но эти препараты имеют серьезные побочные эффекты – могут вызывать, например, желудочно-кишечное кровотечение и повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, существуют стероиды для внутрисуставного введения и симптоматические медленнодействующие лекарственные препараты для терапии ОА. Одним из представителей этой группы лекарств являются ASU (avocado/soybean unsaponifiable) – неомыляемые соединения масел авокадо и соевых бобов. В рамках одного из проспективных клинических испытаний эффективность НПВП оказалась несколько ниже, чем у ряда препаратов, включая ASU. Поэтому для лечения ОА нужна альтернатива НПВП. И прежде всего потому, что ОА – это длительно текущее заболевание, в основном возникающее у пожилых людей, имеющих множество сопутствующих заболеваний. Кроме того, НПВП оказывают недостаточное действие на боль и нарушение функции суставов при ОА.

К неомыляемым соединениям масел авокадо и соевых бобов относится препарат Пиаскледин 300 (ASU). Мы исследовали влияние этого препарата на хондроциты – клет-

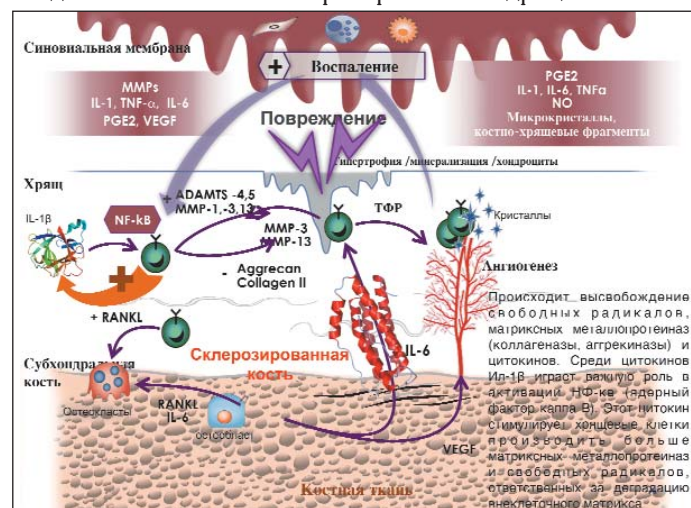


Рис. 1. Патогенетические процессы при ОА

ки хряща. Для этого хондроциты поместили в альгинатную среду на 12 дней в присутствии фракции ASU. С помощью специальной техники измерялся уровень агрекана, трансформирующего фактора роста 1, MMP-3 и тканевого ингибитора металлопротеиназы. Было показано, что ASU стимулируют продукцию агрекана и увеличивают уровень трансформирующего фактора роста 1. Также мы увидели, что этот препарат снижает синтез NO, ИЛ-8 и уровень MMP-3. Мы проверили влияние ASU на остеобласты. Выделили остеобласты из склерозированных участков и рядом находящейся несклерозированной кости. Остеобласты из склеротических и несклеротических зон были культивированы в отсутствие и в присутствии ASU. Исследовали щелочную фосфатазу (ЩФ) – фермент, который напрямую участвует в минерализации кости. Остеобласты склерозированной зоны производят больше ЩФ, чем остеобласты окружающих тканей. Оказалось, что ASU снижают производство ЩФ. Мы также оценили влияние ASU на MMP-13. Остеобласты склеротической зоны производят больше MMP-13, чем остеобласты несклеротической зоны. ASU значительно снижают производство MMP-13. Интересно, что ИЛ-6, который является провоспалительным цитокином, значительно увеличивает производство MMP-13 остеобластами как склеротический, так и несклеротической зоны. Наконец, мы оценивали влияние ASU на костно-хрящевое взаимодействие. Для этого снова были культивированы хондроциты в альгинатной среде вместе с остеобластами из склеротической и несклеротической зон. Два типа клеток разделялись пористой мембраной. К остеобластам были добавлены ASU перед началом совместного культивирования хондроцитов и остеобластов. Таким образом, мы наблюдали, что при совместном культивировании остеобластов и хондроцитов из склеротической зоны происходит значительное снижение синтеза агрекана хондроцитами. Но если предварительно инкубировать остеобласты с ASU, то производство агрекана восстанавливается, полностью блокируется ингибирующий эффект остеобластов из склерозированной зоны. Мы также исследовали влияние остеобластов на экспрессию хондроцитами генов агрекана и коллагена II типа. В склерозированной зоне происходит значительное снижение экспрессии агрекана и коллагена II типа хондроцитами. Однако после инкубирования с ASU стимулируется экспрессия этих двух генов, которые обеспечивают протекцию хряща.

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что снижение производства коллагеназы синовиальными клетками оказывает положительное действие на остеобласты и хорошо

влияет на клетки хряща. ASU – это первый продукт, который показал свое эффективное влияние на все ткани сустава. Доказано эффективное влияние Пиаскледина 300 на метаболические процессы в синовиальной оболочке, субхондральной кости и хряще, происходящие при ОА. Пиаскледин 300 действует на все структуры костно-хрящевой ткани, снижая воспаление и дегенерацию. Пиаскледин 300 снижает синтез цитокинов (IL-8, IL-6, NO, ПГЕ2) и MMP-3, стимулирует продукцию TGFβ-1 и агрекана, кроме этого, снижает выработку ЩФ. Пиаскледин восстанавливает гомеостаз хряща путем стимуляции синтеза агрекана и подавления синтеза матричной металлопротеиназы.

Хотелось бы продемонстрировать клинические результаты применения Пиаскледина. Метаанализ включил 4 рандомизированных клинических исследования, в которых участвовало 272 пациента с ОА тазобедренного сустава и 392 пациента с ОА коленного сустава (рис. 2). 1-я группа получала препарат Пиаскледин в дозе 300 мг/сут, 2-я группа (контроль) – плацебо. Терапия продолжалась 6 мес. Снижение интенсивности боли оказалось более выраженным в группе, получавшей Пиаскледин 300. В результате метаанализа не было выявлено никаких серьезных побочных эффектов, связанных с приемом препарата. В таблице 1 суммированы результаты 3-х исследований, посвященных Пиаскледину 300.

Основным выводом метаанализа является то, что у пациентов с ОА Пиаскледин значительно уменьшал боль и улучшал функцию суставов, причем уже после 1 мес. терапии. Также отмечалось, что после прекращения терапии клиническая эффективность препарата сохраняется.

В конце хочу рассказать о рандомизированном проспективном исследовании, в котором изучалось влияние Пиаскледина на ширину суставной щели при ОА тазобедренных суставов. В исследовании участвовали 163 пациента с симптоматическим ОА, которые в течение 2-х лет получали Пиаскледин 300 или плацебо. Ширина суставной щели (и косвенно – состояние хряща) оценивалась с помощью стандартной рентгенографии. После 2-х лет терапии в общей группе пациентов, принимавших Пиаскледин, не было отмечено значимых структурных изменений хряща. Но в группе пациентов с тяжелым ОА с малой шириной суставной щели (<2,45 мм) Пиаскледин 300 значительно снижал потерю хряща и уменьшал прогрессирование сужения суставной щели.

Мы можем сделать вывод, что Пиаскледин 300 – инновационный препарат с доказанным механизмом действия. Он воздействует на ключевые патофизиологические

Таблица 1. Клинические исследования симптоматической эффективности Пиаскледина 300

Исследования	Ключевые моменты
Maheu et al., 1998	У пациентов с симптоматическим ОА коленного и тазобедренного суставов: Пиаскледин 300 значительно уменьшил боль и улучшил функцию. Симптоматическая эффективность сохранилась после прекращения лечения. Значительно больше пациентов испытало соответствующее клиническое улучшение по сравнению с группой плацебо. Пиаскледин 300 уменьшал потребность в приеме НПВП.
Blotman et al., 1997	У пациентов с симптоматическим ОА коленного или тазобедренного сустава: Пиаскледин 300 снижал потребность в (или пациенты отменяли) НПВП при уменьшении боли.
Appelboom et al., 2001	У пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава: Пиаскледин значительно уменьшал потребление НПВС/аналгезирующего средства. Пиаскледин улучшил симптомы уже после 1 месяца терапии. Пиаскледин 300 мг/сут – рекомендуемая доза для улучшения симптоматики при ОА.

Во всех вышеперечисленных исследованиях Пиаскледин 300 хорошо переносился с минимумом нежелательных явлений

звенья течения ОА, влияет на всю костно-хрящевую ткань, уменьшает боль и улучшает функцию суставов, а также обладает потенциальным структурно-модифицирующим эффектом.

Продолжила конференцию профессор **Л.И. Алексеева**, она отметила, что в последнее время появилось множество рекомендаций по ведению больных с ОА, нередко противоречащих друг другу. Интерес к ОА растет во всем мире, т. к. заболевание широко распространено, его частота увеличивается в геометрической прогрессии. В 1988 г. в СССР частота ОА составляла 6,4% (исследование включило 50 тыс. человек в 8 центрах СССР), а в 2011 г. (исследование охватило около 40 тыс. человек) – 13%. Это связано с такими причинами, как старение популяции и ожирение.



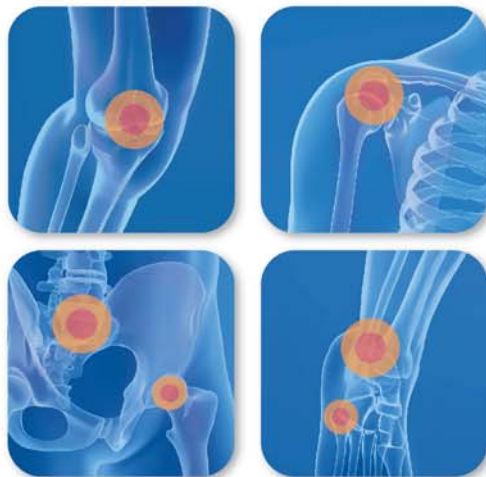
Поскольку воспаление в патогенезе ОА играет главенствующую роль, происходит системное высвобождение провоспалительных медиаторов, становится понятно, почему мы не встретим пациента с единственным диагнозом ОА. У него могут быть и артериальная гипертензия, и диабет, и ишемическая болезнь сердца, и масса других болезней. В некоторых исследованиях сообщается, что больной с ОА имеет от 3 до 7 сопутствующих заболеваний. В настоящее время мультиморбидность – распространенное состояние. По данным 2015 г., оно наблюдается у 82,6% пациентов с ОА.

Изменилась и тактика ведения больных ОА. FDA (US Food and Drug Administration) в 2015 г. предложила сместить акцент терапии с сустава на самого больного. Кроме того, необходимо думать о наличии коморбидного фона, т. к. препараты, которые назначаются для лечения ОА, а это прежде всего НПВП, обладают массой нежелательных побочных явлений. Поэтому мы должны стремиться назначать наиболее эффективные и наименее опасные препараты.

Перечень диагностических мероприятий, которые необходимо провести пациенту с ОА, представлен в таблице 2.

Боль – это первый симптом, с которым нужно бороться. По нашим данным от 2011 г., интенсивная боль обуславливает более быстрое прогрессирование болезни. Если не-

КОРРЕКТОР МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ И ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ СО СТОЙКИМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ



- **Стойкий противовоспалительный эффект за счёт доказанного антицитокинового действия¹**
- **Выраженный симптоматический эффект:**
 - ✓ Уменьшает боль в 2 раза²
 - ✓ Восстанавливает функции суставов и позвоночника более чем на 50 %²
- **Замедление прогрессирования дегенерации хрящевой ткани^{3,4} за счёт анаболического действия**

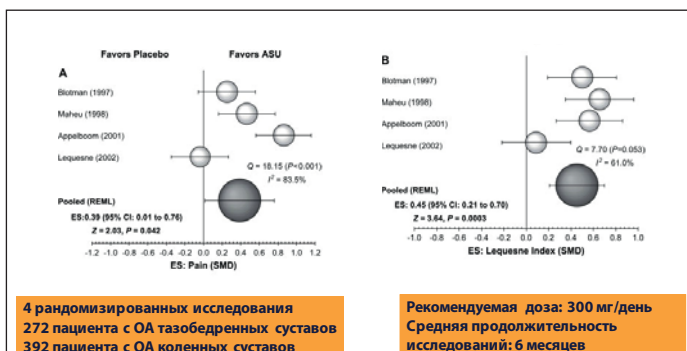


Рис. 2. Пиаскледин 300. Метаанализ (Christenssens et al., 2008)

EXPANSCIENCE™
LABORATOIRES

115478, г. Москва, Каширское шоссе,
д.23, стр.5, 3 этаж, пом. VI, ком. №26
Тел. 8 (499) 503-96-53, www.cscrossia.info

АМАЕО
фарма

1. Henrotin Y.E. et al. J Rheumatol. 2003; 30: 1825-34; 2. Maheu E. et al. Arthritis Rheum 1998; 41: 81-91; 3. Boileau C. et al. Arthritis Res Ther 2009; 11: R 41; 4. Lequesne M. et al. Arthritis Rheum 2002; 47: 50-8

грамотно лечить боль, усугубляются другие коморбидные состояния, а последние данные, полученные в нашем Институте, говорят о том, что боль является не только ноцицептивной, при которой мы назначаем парацетамол и НПВП. Дело в том, что при хронической боли развиваются процессы централизации боли в спинном и головном мозге, а это уже требует иного подхода к лечению: назначения антиконвульсантов, антидепрессантов и др.

Медикаменты, которые мы используем для лечения ОА, делятся на 2 большие группы: симптоматические препараты быстрого действия и симптоматические препараты замедленного действия. К первым относятся НПВП, парацетамол, опиоидные анальгетики. Каждый из них имеет свою пользу и свои риски. Парацетамол достаточно безопасен, но появились данные о его гепатотоксичности, а также о риске для сердечно-сосудистой системы. Применение препаратов группы НПВП создает риски прежде всего для желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы. Трамадол должен назначаться с осторожностью, особенно лицам пожилого возраста из-за развития нежелательных явлений.

Локальная терапия имеет ограниченное воздействие на ОА. В конце 2014 г. 13 клиницистов, занимающихся проблемами ОА, создали рекомендации для ведения больного в реальной клинической практике (пока только с ОА коленных суставов), в которые включены и рекомендации физиотерапевта. На первом месте – нормализация биомеханики сустава путем ношения брейсов (при нарушении оси сустава) и ортопедических стелек, симптоматическая терапия – парацетамол (мнение российских ревматологов

несколько иное – мы предпочитаем начинать терапию НПВП). Обязательно рекомендуется назначить симптоматический препарат замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOA)). В последние годы накопилось достаточно данных об эффективности этих средств в отношении влияния на боль и функцию сустава (в плане замедления прогрессирования процесса). При болях в суставе рекомендуется добавить к этим препаратам парацетамол или НПВП, т. к. эффект от SYSADOA развивается через 8–12 недель с момента назначения. По мере развития эффекта от этих препаратов доза НПВП уменьшается вплоть до отмены. Если боль сохраняется, можно добавить локальные средства на основе НПВП.

К SYSADOA относятся хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои, препараты гиалуроновой кислоты. Эффект от назначения SYSADOA отсрочен на 2–3 мес., а после их отмены еще пролонгируется на 2–3 мес.

Хотелось остановиться на одном из представителей препаратов группы SYSADOA – Пиаскледине 300. В нашей стране есть опыт работы с Пиасклединам 300: в 2007 г. В.В. Бадокин и соавт. показали влияние Пиаскледина на выраженность боли в коленных и тазобедренных суставах: болевой синдром значительно уменьшается на фоне терапии; Н.А. Шостак апробировала этот препарат на больных с поражением позвоночника: Пиаскледин оказался чрезвычайно эффективным у 89% больных.

Наше исследование, проведенное совместно с Н.В. Чичасовой, показало длительное влияние Пиаскледина на боль и функцию суставов. Препарат апробировали у

Таблица 2. Перечень диагностических мероприятий

<i>Клинические методы обследования</i>		
1.1	Изучение жалоб и анамнеза	Цель: 1) выявление симптоматики остеоартроза; 2) оценка наличия функциональных нарушений при ежедневной активности; 3) выявление нарушений сна и депрессии, вызванных болью
1.2	Стандартное клиническое обследование	1) Оценка походки. 2) Осмотр и пальпация области сустава (оценка деформации сустава, наличия выпота и костных разрастаний, болезненности при пальпации, атрофии околоуставных мышц). Боль по ВАШ 3) Изучение движений (ограничение подвижности, наличие крепитации при движении). Выявление нарушений сна и депрессии, вызванных болью
<i>Лабораторные методы исследования</i>		
2.1	Общий клинический анализ крови	Для дифференциального диагноза
<i>Инструментальные методы исследования</i>		
3.1	Рентгенография суставов УЗИ	При рентгенографии обязательно проводится одновременное исследование симметричных суставов. При рентгенологическом исследовании выявляют сужение суставных щелей, остеосклероз, краевые остеофиты. Рентгенологических изменений недостаточно для клинического диагноза ОА. Выявление синовита

Таблица 3. Коморбидность при ОА

Сердечно-сосудистые заболевания	Сахарный диабет 2-го типа
1. Общий медицинский осмотр и формирование развернутой диагностической концепции 2. Определить стартовую терапию боли 3. Достичь целевых показателей липидного обмена, АД, компенсации ХСН 4. Обсудить допустимый уровень интенсивности лечебной физкультуры 5. Проверить наличие показаний для: антиагрегантов; статинов 6. ССЗ – относительное противопоказание для НПВП 7. Определить нейропатический компонент боли 8. Мониторинг АД в сроки приема НПВП	1. Общий медицинский осмотр и формирование развернутой диагностической концепции 2. Определить стартовую терапию боли 3. Достичь целевых уровней показателей углеводного обмена 4. Обсудить допустимый уровень интенсивности лечебной физкультуры 5. Проверить наличие показаний для: метформина; инкретинов 6. Определить нейропатический компонент боли 7. Определить наличие диабетической микро- и макроангиопатии, нейропатии

больных с ОА суставов кистей. Для оценки использовался утвержденный специалистами индекс AUSKAN. В долгосрочной перспективе эффект оказался стабильным, на высоком уровне были также переносимость и безопасность препарата.

В предыдущих рекомендациях по лечению ОА указано, что НПВП нужно применять максимально короткими периодами и в минимальных дозах из-за боязни нежелательных явлений. В настоящих рекомендациях указан постоянный прием или прием длительными курсами. Дело в том, что в относительно недавнем исследовании было показано, что больные в группе ОА с постоянным приемом НПВП имели меньшую частоту обострений, чем пациенты с ОА, принимавшие НПВП в интермиттирующем режиме.

Хочу обратить внимание на то, что некоторые препараты из данной группы не сочетаются с низкими дозами АСК, они конкурируют за один рецептор, и прием АСК оказывается неэффективным. Как известно, при приеме НПВП страдает также ЖКТ, что увеличивает летальность. Но на первое место выходят сердечно-сосудистые осложнения. Все НПВП кардиотоксичны, и выбор наиболее подходящего препарата – задача врача. FDA инициировала новые правила приема НПВП, с учетом того, что все они повышают АД, что обязывает врача тщательно контролировать состояние пациента. Не только доза и длительность приема НПВП имеют значение, но и мониторинг состояния пациента с первых дней приема данных препаратов.

Если несмотря на проводимую терапию сохраняется болевой синдром и имеется синовит, к терапии добавляют глюкокортикоиды (однократно внутрисуставно). Если в

полости сустава нет выпота, можно вводить гиалуроновую кислоту (ГК), помня о том, что данный препарат используется только для локальной терапии.

При введении ГК эффект наступает не так быстро, но может сохраняться до 8–10–12 месяцев. Проведены исследования относительно кратности применения препаратов ГК, однако четкие схемы отсутствуют. В последнее время появились данные о том, что повторное введение ГК в сустав отодвигает необходимость эндопротезирования. А это очень важно, т. к. последнее американское исследование показало, что успешность протезирования коленных и тазобедренных суставов составляет всего 50%.

Следующим шагом назначают короткие курсы слабых опиоидов. Имеются исследования, которые показали эффективность антидепрессанта дулоксетина при ОА.

Если сохраняются очень интенсивная боль и плохое качество жизни, больному рекомендуют проведение эндопротезирования сустава или его отдельных частей. В случае наличия противопоказаний к операции рекомендовано назначение опиоидных анальгетиков.

В прошлом году мы создали «Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации» для лечения больных ОА. В создании этих рекомендаций приняли участие более 100 специалистов: ревматологи, терапевты, неврологи и т. д. (табл. 3). Предложены алгоритмы ведения пациентов с ОА с коморбидностью в различных вариантах.

*Доклады записаны и подготовлены к печати
к.м.н. П.А. Мозутовой, доцентом кафедры общей
терапии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова*

Множественные нетравматические остеонекрозы крупных суставов у молодого человека, спровоцированные непродолжительным лечением глюкокортикоидами

К.м.н. И.Б. Башкова, профессор И.В. Мадянов

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

РЕЗЮМЕ

Асептический некроз (АН) чаще развивается у мужчин в возрасте 35–45 лет и носит двусторонний характер. В 90% случаев основными причинами развития АН служат злоупотребление алкоголем и длительная терапия глюкокортикоидами (ГК). Возникновение АН головок бедренных костей при применении ГК напрямую связано с дозой и продолжительностью их приема. Как правило, нетравматические остеонекрозы (ОН) развиваются при суммарной дозе ГК, эквивалентной ≥ 2 г преднизолонa, на протяжении 2–3 мес. терапии. В статье приводится клинический случай развития множественных нетравматических ОН у молодого человека, получавшего ГК в течение относительно короткого периода времени.

Ключевые слова: остеонекроз, асептический некроз, аваскулярный некроз, глюкокортикоиды, осложнения глюкокортикоидной терапии.

Для цитирования: Башкова И.Б., Мадянов И.В. Множественные нетравматические остеонекрозы крупных суставов у молодого человека, спровоцированные непродолжительным лечением глюкокортикоидами // РМЖ. Ревматология. 2016. № 2. С. 125–128.

ABSTRACT

Multiple non-traumatic osteonecrosis of large joints in a young man provoked by short-term treatment with glucocorticoids

Bashkova I.B., Madyanov I.V.

I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Summary

Avascular (or aseptic) necrosis (AN) occurs more frequently in men aged 35–45 and is bilateral. In 90% of patients, AN is mainly the result of alcohol abuse and long-term therapy with glucocorticoids (GCs). Avascular necrosis of the femoral head when taking GCs is directly associated with their dose and duration of use. Non-traumatic osteonecrosis (ON) generally occurs when receiving the total dosage of GCs that is equivalent to 2 g or more of prednisolone for 2 or 3 months. The paper describes the clinical case of multiple non-traumatic osteonecrosis in a young man who received GCs for a relatively short period of time.

Keywords: osteonecrosis, aseptic necrosis, avascular necrosis, glucocorticoids, side-effects of glucocorticoid therapy.

For citation: Bashkova I.B., Madyanov I.V. Multiple non-traumatic osteonecrosis of large joints in a young man provoked by short-term treatment with glucocorticoids // *RMJ. Rheumatology*. 2016. № 2. P. 125–128.

Остеонекроз (ОН) – поражение различных отделов кости множественной этиологии, возникающее в ответ на нарушение в ней кровообращения и приводящее к гибели костного мозга и трабекулярной кости [1]. Ежегодно во всем мире ОН тазобедренных, коленных, плечевых суставов и суставов других локализаций регистрируют примерно у 20 тыс. человек. Причем у одного больного может поражаться как один, так и несколько суставов. Например, симптоматический ОН головки бедра более чем в 10% случаев сопровождается вовлечением коленного и плечевого суставов, а у 3% больных встречается поражение суставов более 3-х анатомических областей [2].

Условно выделяют 4 категории ОН [1]:

1. Ишемический ОН (синонимы – аваскулярный или асептический некроз), развивающийся в ответ на локальное нарушение циркуляции при тромбозе основного сосуда или его ветвей, питающих кость.

2. ОН при хронических артритах, остеоартрозах, локальном и системном остеопорозе, при которых патологические изменения связаны с отеком костного мозга или субхондральных отделов кости. Наблюдающиеся при этом нарушения дифференцировки стромальных клеток и замещение костного мозга жировой тканью (как исход реактивного воспаления) неминуемо приводят к отеку (сдавлению) сосудов микроциркуляторного русла. Аналогичные изменения наблюдаются и в случае микропереломов костных трабекул при субхондральном остеопорозе.

3. ОН челюсти как нежелательная реакция терапии костных метастазов бисфосфонатами у онкологических больных.

4. Спорадический ОН (болезнь Легга – Кальве – Пертеса, болезнь Хасса и др.).

При асептическом некрозе (АН) гибель остеоцитов и клеток костного мозга наступает вследствие инфаркта кости, чему может способствовать недостаточное развитие в ней сосудистых коллатералей. В частности, недостаточное коллатеральное кровоснабжение свойственно области головки бедренной кости [3], что, вероятно, делает ее уязвимой в плане нарушения кровообращения.

АН, как правило, развиваются у молодых пациентов – в возрасте 35–45 лет [4], в 3 раза чаще у мужчин, в 75% случаев отмечается двустороннее поражение суставов [4, 5]. В 90% случаев основными причинами развития АН служат злоупотребление алкоголем и длительная терапия ГК [4]. В 5% случаев АН может быть обусловлен другими патологическими состояниями, круг которых достаточно широк. Среди них, в частности, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, системные васкулиты, различные коагулопатии, болезни накопления и многие другие [4, 6–11]. В 5% случаев причину АН установить не удастся (идиопатический АН). Однако не исключено, что у некоторых больных с идиопатическим АН поражение кости обусловлено злоупотреблением алкоголя [1].

Из причинных факторов наиболее отчетливую связь с развитием АН обнаруживает терапия ГК. ОН – одно из серьезных осложнений лечения этими высокоэффективными лекарственными средствами, которые продолжают занимать достойное место среди современных фармакологических средств, используемых в ревматологической практике.

Развитие ОН при СКВ, дермато-/полимиозите, системных васкулитах сопряжено с длительным применением ГК



Рис. 1. Больной А. Рентгенограмма костей таза с захватом тазобедренных суставов от февраля 2015 г. (описание в тексте)



Рис. 2. Больной А. Рентгенограмма костей таза с захватом тазобедренных суставов от августа 2015 г.

в супрессивных дозах [12]. По наблюдениям В.В. Цурко, у пациентов, страдающих СКВ и получающих высокие дозы ГК, рентгенологическая картина АН головки бедренной кости развивается уже спустя 1,5–2 года от начала появления болей [13]. По данным Т. Yoshida et al., двустороннее поражение крупных суставов наблюдалось у 90% больных СКВ, находящихся на стероидной терапии, в период от 12 до 95 мес. (в среднем – через 51 мес.) [14].

Возникновение АН головок бедренных костей при применении ГК напрямую связано с дозой и продолжительностью их приема: риск увеличивается при получении суточной дозы преднизолона, превышающей 25 мг, на протяжении нескольких недель и месяцев, при достижении суммарной дозы более 3 г. В исследовании К.Н. Коо с соавт. было показано, что средняя доза преднизолона, при которой развивается АН, составляет в среднем 5928 мг, при этом магнитно-резонансные (МР) признаки АН становятся очевидными уже в течение 1 года (в среднем через 5,3 мес.) от начала стероидной терапии [15].

По мнению М. Mont et al., нетравматические ОН развиваются при суммарной дозе ГК, эквивалентной ≥ 2 г преднизолона, на протяжении 2–3 мес. терапии, при этом риск возникновения ОН весьма велик именно в период от 2 до 3 мес. [16].

Однако есть основания считать, что ОН при терапии ГК может возникать и при непродолжительных сроках лечения. Демонстрацией этого может служить следующий клинический случай.

Больной А., 24 года, госпитализирован в ревматологическое отделение Республиканской клинической больницы (г. Чебоксары) 1 декабря 2015 г. с жалобами на сильные постоянные боли, не исчезающие даже в состоянии покоя, в правом тазобедренном и обоих плечевых суставах, сопровождающиеся ограничением движений в них.

Из анамнеза заболевания: считает себя больным с 7 марта 2013 г., когда отметил появление головных болей в затылочной области, головокружения, нечеткость зрения, онемение в области губ, слабость в конечностях, задержку мочеиспускания. Бригадой скорой помощи был доставлен в Городскую больницу скорой медицинской помощи (г. Чебоксары), где на основании магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием, результатов люмбальной пункции и общеклинических исследований неврологом выставлен диагноз «острый рассеянный энцефаломиелит с преимущественным поражением ствола головного мозга: двусторонняя пирамидная недостаточность». Госпитализирован в неврологический стационар, где незамедлительно начата терапия ГК – внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 1000 мг/сут в течение 5 дней с последующим назначением преднизолона из расчета 1 мг/кг массы тела в сочетании с противовирусным препаратом (ацикловиром). Кроме того, проводилась антибактериальная терапия, назначались ангиопротекторы, антиоксиданты, антигипоксанты и нейрометаболики. Терапия пероральными ГК продолжалась в течение 1 мес., после чего преднизолон был отменен. После выписки из стационара сохранялся субфебрилитет. При проведении МРТ головного мозга в динамике (17.05.2013 г.) патологических изменений не выявлено.

С октября 2013 г. стал отмечать периодически возникающие после нагрузки боли в тазобедренных суставах (ТБС) преимущественно слева. Движения в обоих ТБС были сохранены в полном объеме.

В первой половине 2014 г. неоднократно лечился стационарно по поводу «люмбоишиалгии, обусловленной остеохондрозом поясничного отдела позвоночника с протрузией межпозвонкового диска (МПД) L₃-L₄, грыжей МПД L₄-L₅, L₅-S₁», проводились курсы лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), витаминами группы В. Улучшение носило кратковременный характер. В связи с нарастанием болевого синдрома пациент нередко прибегал к самостоятельным внутримышечным инъекциям НПВП (диклофенак 75 мг/3 мл, кеторолак 30 мг/1 мл), продолжал работать (был занят физическим трудом). Постепенно стал отмечать ограничение отведения в ТБС.



Рис. 3. Больной А.
Рентгенограмма левого плечевого сустава в прямой проекции от декабря 2015 г. (описание в тексте)

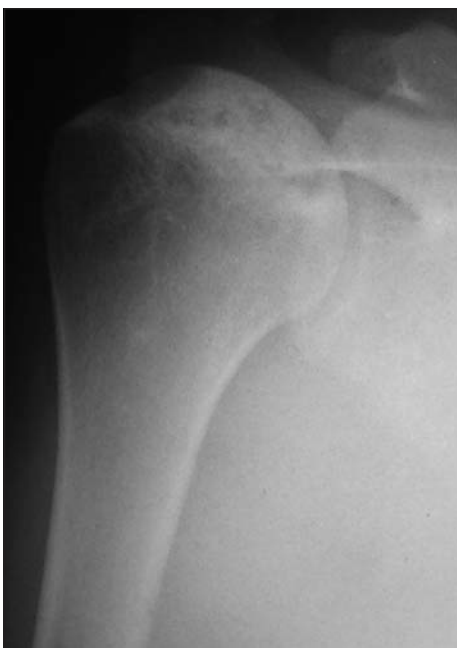


Рис. 4. Больной А.
Рентгенограмма правого плечевого сустава в прямой проекции от декабря 2015 г. (описание в тексте)

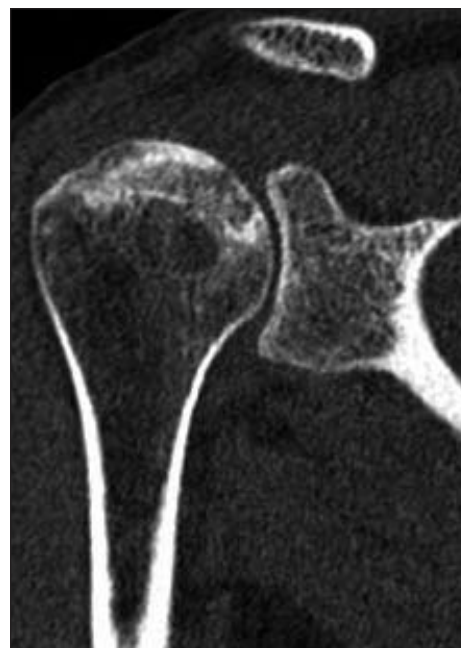


Рис. 5. Больной А.
Компьютерная томограмма (фрагмент) правого плечевого сустава от декабря 2015 г. (описание в тексте)

В сентябре 2014 г. проведена МРТ ТБС, где на серии МР томограмм, взвешенных по T1 и T2 в 3-х проекциях, в т. ч. с жироподавлением (STIR), определялись деформация, неоднородность структуры головок и шеек бедренных костей за счет наличия участков патологического изменения сигнала – неоднородного на T2, T1 и STIR ВИ – полигональной формы с четкими неровными контурами размерами справа 4,8×5,0×4,6 см и слева 5,1×5,2×4,6 см со склеротическим краем гипоинтенсивного сигнала на T1 взвешенном изображении. Отмечались отек костного мозга головок бедренных костей, их уплощение, более выраженные справа, с кистозными включениями размерами до 0,7 см с обеих сторон. Кроме того, определялись субхондральный склероз и кистозная трансформация вертлужных впадин с обеих сторон. Суставные щели ТБС были неравномерно сужены по ширине и содержали умеренное количество выпота. Сигнал хрящевого компонента суставов был снижен, гиалиновый хрящ неравномерно истончен. Определялись мелкие краевые остеофиты суставных поверхностей вертлужных впадин. На серии МР томограмм крестцово-подвздошные сочленения оказались интактными. Таким образом, у пациента выявлена МР картина двустороннего ОН головок бедренных костей III стадии.

Выявление двустороннего ОН ТБС на МРТ у пациента А. стало предметом консультации травматологом-ортопедом в октябре 2014 г. При объективном осмотре отмечались болезненность при пальпации в проекции головок обеих бедренных костей, умеренная гипотрофия мышц бедер, выраженное ограничение объема активных и пассивных движений в ТБС. Был выставлен диагноз «двусторонний вторичный коксартроз III рентгенологической стадии, АН головок обеих бедренных костей III стадии, контрактуры левого ТБС» и рекомендовано проведение тотального эндопротезирования (ТЭП) обоих ТБС в плановом порядке.

На рентгенограмме костей таза с захватом ТБС, выполненной накануне операции (19.02.2015 г.): суставные щели ТБС были неравномерно значительно сужены, определялись импрессионные переломы в субхондральных отделах головок бедренных костей с зонами коллапса и фрагментацией, костными разрастаниями суставных краев; периостальные наслоения в шейках бедренных костей; локальный остеопороз вертлужных впадин и вертелов бедренных костей (рис. 1).

20 февраля 2015 г. в условиях Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования (ФЦТОЭ) (г. Чебоксары) проведено бесцементное ТЭП левого ТБС. При контрольном осмотре травматологом-ортопедом через 6 мес. клинических и рентгенологических признаков нестабильности эндопротеза левого ТБС не выявлено (рис. 2). В амбулаторных условиях пациент получал терапию НПВП, комбинированными препаратами кальция и витамина D (1000 мг/сут и 800 МЕ/сут), хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида (800 мг/сут и 1000 мг/сут), средствами, улучшающими микроциркуляцию.

Появление и усиление болей в плечевых суставах при движении, а затем и в покое, нарастание ограничения функции обоих плечевых суставов послужили поводом для проведения дообследования пациента в условиях стационара.

При поступлении в ревматологическое отделение РКБ в декабре 2015 г. при проведении физикального осмотра изменений со стороны внутренних органов выявлено не было, в то время как отмечались локальная болезненность при пальпации в проекции головок плечевых костей, уменьшение объема активных, в меньшей степени – пассивных, движений в плечевых суставах.

Общеклинические и биохимические анализы крови – в пределах референсных значений, за исключением низкого содержания витамина 25(OH)D (10,49 нг/мл) и кортизола (110 нмоль/л при норме 150–660) в сыворотке крови. Сывороточный уровень паратгормона составил 15,34 пг/мл (при норме 15–65).

На рентгенограмме левого плечевого сустава выявлены смещение головки плечевой кости вверх и ротация ее кнутри, при этом головка кости была деформирована, уплощена, фрагментирована, отмечалась склерозно-кистозная перестройка ее костной структуры, суставная щель была неравномерна по ширине (рис. 3). На рентгенограмме (рис. 4) и компьютерной томограмме (рис. 5) правого плечевого сустава определялись импрессионный перелом и фрагментация головки плечевой кости с наличием неровной склерозированной зоны демаркации и ступеневидной деформации суставной поверхности глубиной до 0,6 см, склерозно-кистозная перестройка кости, неравномерное сужение суставной щели. Таким образом, у пациента выявлен двусторонний ОН плечевых суставов III рентгенологической стадии.

При проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии Z-критерий в поясничном отделе позвоночника составил «-2,9» стандартного отклонения (CO), в проксимальном отделе правой бедренной кости – «-1,0» CO, т. е. у пациента наблюдалось снижение минеральной плотности кости ниже возрастной нормы, вероятно, обусловленное приемом ГК и дефицитом витамина D.

В марте 2016 г. в условиях ФЦТОЭ (г. Чебоксары) планируется проведение ТЭП правого ТБС.

Данный случай демонстрирует, что даже относительно непродолжительный период лечения ГК (около 1 мес.) может стать причиной множественных ОН крупных суставов.

Литература

- Ильиных Е.В., Барскова В.Г., Лидов П.И., Насонов Е.Л. Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез // Современная ревматология. 2013. № 1. С. 17–24. [Ilyinikh E.V., Barskova V.G., Lidov P.I., Nasonov E.L. Osteonecrosis. Part 1. Risk factors and pathogenesis // Modern Rheumatology Journal. 2013. Vol. 7(1). P. 17–24. (In Russian)]. doi: 10.14412/1996-7012-2013-2362.
- Ревматические заболевания. В 3 т. Т. II. Заболевания костей и суставов: руководство / под ред. Д.Х. Клиппела, Д.Х. Стоуна, Л.Дж. Кроффорда, П.Х. Уайта; пер. с англ. под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 459–471. [Klippel J.L., Stoun J.H., Krofford P.J., Uait P.H. Rheumatic diseases. Vol. 2. Diseases of bones and joints. Nasonov E.L., Nasonova V.A., Olyunin Yu.A., editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. P. 459–71. (In Russian)].
- Bejar J., Peled E., Boss J.H. Vasculature deprivation – induced osteonecrosis of the rat femoral head as a model for therapeutic trials // Theor. Biol. Med. Model. 2005. Vol. 2. P. 24.
- Malizos K.N., Karantanas A.H., Varitimidis S.E. et al. Osteonecrosis of the femoral head: etiology, imaging and treatment // Eur. J. Radiol. 2007. Vol. 63(1). P. 16–28.
- Mankin H.J. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis) // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. P. 1473–1479.
- Mont M.A., Hungerford D.S. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head // J. Bone Joint Surg. Am. 1995. Vol. 77(3). P. 459–474.
- Vail T.P., Covington D.M. The incidence of osteonecrosis. In: Osteonecrosis: Etiology, Diagnosis, and Treatment. J.R. Urbaniak, J.P. Jones Jr. (eds). Rosemont, IL: American Academy of Orthopedic Surgeons, 1997. P. 43–49.
- Larson A.N., McIntosh A.L., Trousdale R.T., Lewallen D.G. Avascular necrosis most common indication for hip arthroplasty in patients with slipped capital femoral epiphysis // J. Pediatr. Orthop. 2010. Vol. 30(8). P. 767–773.
- Luedtke L.M., Flynn J.M., Pill S.G. A review of avascular necrosis in developmental dysplasia of the hip and contemporary efforts at prevention // The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal. 2000. Vol. 13. P. 22–28.
- Mont M.A., Zywił M.G., Marker D.R. et al. The natural history of untreated asymptomatic osteonecrosis of the femoral head: a systematic literature review // J. Bone Joint Surg. Am. 2010. Vol. 92(12). P. 2165–2170.
- Morse C.G., Mican J.M., Jones E.C. et al. The incidence and natural history of osteonecrosis in HIV-infected adults // Clin. Infect. Dis. 2007. P. 44(5). Vol. 739–748.
- Насонова В.А. Остеонекроз тазобедренного сустава // Consilium medicum. 2003. Т. 5. № 8. С. 452–454. [Nasonova V.A. Osteonecrosis of the femoral head // Consilium medicum. 2003. Vol. 5(8). P. 452–454. (In Russian)].
- Цурко В.В. Асептический некроз головок бедренных костей при ревматоидном артрите и системном красной волчанке // Российский медицинский журнал. 1998. № 2. С. 28–37. [Tsurko V.V. Aseptic necrosis of the femur head in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // Rossijskij medicinskij zhurnal. 1998. Vol. 2. P. 28–37. (In Russian)].
- Yoshida T., Kanayama Y., Okamura M. et al. Long-term observation of avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: an MRI study // Clin. Exp. Rheumatol. 2002. Vol. 20. P. 525–530.
- Koo K.H., Kim R., Kim Y.S. et al. Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment // Clin. Rheumatol. 2002. Aug. Vol. 21(4). P. 299–303.
- Mont M., Jones L., Hungerford D. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Ten years later // J. Bone Joint Surg. Am. 2006. Vol. 88. P. 1117–1132.

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Министерство здравоохранения Республики Татарстан
Федеральное Агентство Научных Организаций
Общероссийская общественная организация
«Ассоциация ревматологов России»

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Всероссийская Конференция, посвященная 75-летию И.Г. Салихова



СПОНДИЛОАРТРИТЫ В XXI ВЕКЕ

Даты проведения: 21-23 апреля 2016 года
Место проведения: Гостиничный комплекс «Казанская Ривьера»
Адрес: г.Казань, проспект Фатыха Амирхана, 1.



Траумель С

**Натуральный препарат
с доказанным
противовоспалительным
действием**

- Комплексный препарат Траумель С содержит 12 растительных и 2 минеральных компонента, купирующих воспалительный процесс и болевой синдром, нормализующих кровообращение в месте поражения или травмы, устраняющих отек и восстанавливающих активность затронутых суставных и мышечных структур.
- Препарат обладает доказанным противовоспалительным действием, основанным на регуляции факторов воспаления и сравнимым с действием классических НПВС (диклофенака, селективных ингибиторов ЦОГ-2), при этом отличается лучшим профилем безопасности, что особенно важно для мультиморбидных и пожилых пациентов.
- Четыре формы выпуска препарата Траумель С (таблетки, капли для внутреннего применения, мазь и раствор для внутримышечного и околосуставного введения) позволяют варьировать схемы терапии в зависимости от состояния пациентов.
- Препарат показан для терапии воспалительных заболеваний различных органов и тканей, особенно опорно-двигательного аппарата, и посттравматических состояний.



-Heel

www.traumeel.com