

РЕВМАТОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Использование радиоизотопных методов в ревматологии; особенности ранней диагностики ревматоидного артрита

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Ревматологические маски инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека; ведение пациентов с псориазом и псориатическим артритом

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Сочетание аутоиммунной болезни внутреннего уха и аксиального варианта анкилозирующего спондилита; нетипичный дебют подагры





свежий подход

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по ревматическим
заболеваниям в разделе «Ревматология».
Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

РМЖ

№ 22, 2016

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

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

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

А.С. Симбирцева

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

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 «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электровзаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 205868

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

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор – 0,584

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

15.12.2016

Главный редактор номера – профессор Е.В. Жилиев

Содержание:

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

*Изучение клинической эффективности и влияния
трансдермального глюкозаминного комплекса
на качество жизни пациентов с гонартрозом
(результаты открытого многоцентрового
наблюдательного исследования)*
И.В. Меньшикова, О.В. Климова

1463

Использование радиоизотопных методов в ревматологии
Е.Г. Прохорова, Г.Е. Жилиев, Е.В. Жилиев

1470

Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению
Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк

1476

*Хондроитина сульфат при заболеваниях
опорно-двигательного аппарата: эффективность
и безопасность с позиций доказательной медицины*
Г.Р. Имамединова, Н.В. Чичасова

1481

*Альтернативное восстановительное лечение
посттравматических гонартрозов. Выбор лечения –
гомеосиниатрия*
А.Б. Халыпина, Н.В. Ярыгин

1489

Остеоартроз: современные подходы к лечению
О.Ю. Вакуленко, Е.В. Жилиев

1494

*Особенности ранней диагностики
ревматоидного артрита*
С.П. Якупова

1499

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

*Ревматологические маски инфекции, вызванной
вирусом иммунодефицита человека*
М.З. Каневская

1502

*Особенности дифференциальной диагностики
и лечения острых болей в нижней части спины и
в области таза*
С.А. Сивцева

1507

*Безопасность биологических препаратов
у пациентов с псориазом и псориатическим
артритом: анализ данных регистров пациентов*
К.А. Лыткина, Р.Р. Зянгилов

1511

*Геронтологические аспекты боли в спине
в ревматологии*
Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко

1518

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Подагра: мистификация в стиле Гудини
Л.А. Князева, Л.И. Князева, И.И. Горяинов

1524

*Аутоиммунная болезнь внутреннего уха
и аксиальный вариант анкилозирующего спондилита*
И.В. Пожаров, З.Ю. Мутовина,
И.В. Розанова, А.Д. Астахова

1527

Главный редактор

Каприн А.Д., академик 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

Древаль 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., член-корр. РАН, 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., член-корр. РАН, 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 лекарствен-

ных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского 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., академик 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

Изучение клинической эффективности и влияния трансдермального глюкозаминового комплекса на качество жизни пациентов с гонартрозом (результаты открытого многоцентрового наблюдательного исследования)

Д.м.н. И.В. Меньшикова, к.б.н. О.В. Климова

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Введение: представлены результаты неинтервенционной наблюдательной программы исследования опыта применения препарата Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, для лечения остеоартроза (ОА) коленного сустава в амбулаторной ревматологической практике. Актуальность исследования обусловлена распространенностью ОА среди населения, особенно старших возрастных групп, и необходимостью поиска наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения препарата Хондроксид® Максимум, 8% крем, в течение 28 дней у пациентов с ОА коленного сустава.

Материал и методы: 841 пациенту с ОА коленного сустава (средний возраст – $56,0 \pm 7,8$ года) был назначен трансдермальный глюкозаминовый комплекс (8% крем Хондроксид® Максимум) в течение 28 дней. Эффективность и безопасность препарата оценивались по динамике интенсивности боли в коленном суставе (ВАШ), индекса WOMAC, функционального статуса по опроснику HAQ и качества жизни по опроснику EQ-5D. Отмечены уменьшение боли по ВАШ у 51,5% и 83,6% пациентов по индексу WOMAC, а также улучшение двигательной функции у 75,5% и уменьшение скованности у 60% больных.

Результаты: достоверно улучшился и нормализовался функциональный статус (HAQ). Возросло качество жизни больных параллельно с улучшением мобильности, способности к самообслуживанию и повседневной активности (EQ-5D). Отмечено улучшение психического статуса пациентов. При сопоставлении оценки эффективности препарата врачами и пациентами 96,5% отметили положительную динамику. Около 1/4 пациентов смогли уменьшить дозу или отменить НПВС на фоне применения препарата Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения. Локальные реакции встретились лишь у 2-х больных и носили легкий характер.

Выводы: Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, обладает хорошим профилем эффективности и безопасности и может применяться в амбулаторной практике у больных с коморбидностью.

Ключевые слова: остеоартроз, коленный сустав, глюкозамин, Хондроксид.

Для цитирования: Меньшикова И.В., Климова О.В. Изучение клинической эффективности и влияния трансдермального глюкозаминового комплекса на качество жизни пациентов с гонартрозом (результаты открытого многоцентрового наблюдательного исследования) // РМЖ. 2016. № 22. С. 1463–1470.

ABSTRACT

Clinical efficacy of transdermal glucosamine complex and its effect on the quality of life in gonarthrosis (results of open-label multicenter observational study)

Men'shikova I.V., Klimova O.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Background. This paper reviews the results of non-interventional observational study on the topical use of 8% Chondroxide® Maximum cream for knee osteoarthritis in outpatient rheumatology. High prevalence of osteoarthritis (in particular, in elderly persons) and the lack of effective and safe drugs determine the importance of this study.

Aim. To assess the efficacy and safety of 8% Chondroxide® Maximum cream used for 28 days in patients with knee osteoarthritis.

Patients and methods. 841 patients (mean age 56.0 ± 7.8 years) with knee osteoarthritis received transdermal glucosamine complex (8% Chondroxide® Maximum) for 28 days. Efficacy and safety of the treatment were evaluated by the improvements of knee pain (VAS), WOMAC index, functional status (HAQ questionnaire), and the quality of life (EQ-5D questionnaire).

Results. 51.5% pain reduction on VAS and 83.6% pain reduction by WOMAC were associated with functional improvement in 75.5% of patients and decreased stiffness in 60% of patients. Functional status (HAQ) has improved as well. Better quality of life was associated with the improvements of mobility, self-care, and everyday activities (EQ-5D). 96.5% of doctors and patients reported on the efficacy of the drug. Approximately a quarter of patients receiving 8% Chondroxide® Maximum topical cream reduced their NSAIDs dose or withdrawn them. Local reactions (observed in 2 patients only) were mild.

Conclusions. 8% Chondroxide® Maximum topical cream has a good efficacy and safety profile and can be used in ambulatory patients with comorbidities.

Key words: osteoarthritis, knee, glucosamine, Chondroxide.

For citation: Men'shikova I.V., Klimova O.V. Clinical efficacy of transdermal glucosamine complex and its effect on the quality of life in gonarthrosis (results of open-label multicenter observational study) // RMJ. 2016. № 22. P. 1463–1470.

Введение

Остеоартроз (ОА) – самое распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата. Среди всех пациентов с заболеваниями суставов больные ОА составляют 80% [1]. Наиболее часто поражаются нагрузочные суставы – коленные (около 10% населения в возрасте старше 55 лет) и тазобедренные. В последние годы своевременная диагностика и эффективное лечение ОА коленных суставов приобрели особую актуальность в связи с увеличением количества пациентов более молодого и трудоспособного возраста.

Основным звеном патогенеза ОА является деструкция суставного хряща, но наряду с этим в патологический процесс вовлекаются капсула сустава, околосуставные мышцы, синовиальная оболочка, субхондральная кость и связочный аппарат. При ОА нарушается баланс анаболических и катаболических процессов в суставном хряще, снижается синтез протеогликанов, коллагена II типа и повышается синтез коллагена I, III и X типов. Образуются протеогликаны с меньшей молекулярной массой, приобретающие антигенные свойства. Активация хондроцитов приводит к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, а продукты распада хондроцитов и коллагена индуцируют образование антител и формируют аутоиммунное воспаление, способствующее дегенерации суставного хряща [2]. Наблюдаются дегенерация и гибель хондроцитов, снижается количество гликозаминогликанов. Сокращение количества протеогликанов ведет к уменьшению прочности хряща и его дегенерации [3, 4].

Основными задачами при лечении ОА являются: купирование болевого синдрома, сохранение функции сустава и замедление процесса дегенерации суставного хряща [5].

Препараты для лечения ОА принято классифицировать по Leguesne M. et al. (1994) [6, 7], условно подразделяя их на 3 группы:

- 1) симптоматические препараты быстрого действия;
- 2) симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA));
- 3) препараты, модифицирующие структуру хряща.

Большинство лекарственных средств, применяемых при ОА коленных суставов, оказывают лишь симптоматическое действие [6–8].

Существенным образом улучшить ситуацию могут модифицирующие средства с медленным эффектом в сочетании с нефармакологическими методами лечения (например, физическими упражнениями, изменением образа жизни, нормализацией массы тела, восстановлением гормонального баланса) [9–11].

Перспективным направлением в лечении ОА является применение препаратов, содержащих естественные компоненты хрящевого межклеточного вещества: гиалуроновую кислоту, глюкозамин и хондроитина сульфат (ХС). Препараты на основе глюкозамина сульфата (ГС) повышают синтез протеогликанов и коллагена, ингибируют активность матричных металлопротеиназ, отменяют интерлейкин-1-зависимую ингибицию синтеза гиалуроновой кислоты и уменьшают апоптоз хондроцитов. Таким образом, ГС оказывает не только симптоматическое, но и патогенетическое действие при ОА, замедляя прогрессирование и улучшая общее состояние сустава [12–17].

Клинический эффект ГС может проявляться не только при системном, но и при локальном применении. Препарат Хондроксид® Максимум представляет собой трансдермальный глюкозаминоновый комплекс. Для улучшения по-

ступления глюкозамина в ткани сустава использован комплекс с натуральными триглицеридами.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения препарата Хондроксид® Максимум, 8% крем, в течение 28 дней у пациентов с ОА коленного сустава.

Материал и методы

Программа представляла собой открытое наблюдательное неинтервенционное исследование, в котором принял участие 841 пациент, получавший амбулаторное лечение в 32 городах и населенных пунктах России.

Протокол исследования прошел процедуру рассмотрения и был одобрен на заседании независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований.

В программу включали мужчин и женщин в возрасте 40–70 лет, соответствующих следующим критериям:

1. Диагноз: ОА коленного сустава I–III рентгенологической стадии по Kellgren – Lawrence. При двустороннем поражении оценивали наиболее болезненный сустав.
2. Пациент получает терапию препаратом Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения.
3. Осуществление терапии препаратом Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, не противоречит национальным стандартам оказания медицинской помощи и одобренной МЗ инструкции по применению препарата.
4. Пациент не принимает любые системные хондропротекторы и не использует препараты, стимулирующие регенерацию хрящевой ткани, в течение 2 мес. до включения в исследование.
5. Пациент дает добровольное согласие участвовать в исследовании и адекватно сотрудничать в ходе его проведения.
6. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в программе.

При выявлении клинических признаков ОА у всех больных диагноз верифицировался рентгенологически с оценкой стадии заболевания по Kellgren – Lawrence.

Хондроксид® Максимум, 8% крем, наносили на кожу в области пораженного сустава по 3 см до 3 р./сут (согласно инструкции по применению).

Общая продолжительность периода наблюдения для каждого из пациентов составляла не более 28 сут (с момента начала приема исследуемого препарата) и включала 3 визита к врачу. Дата заключительного визита устанавливалась в рамках принятой амбулаторной практики, но не позднее, чем через 28–35 дней с момента подписания пациентом информированного согласия.

Каждый из пациентов на визитах к врачу был оценен по следующим параметрам: наличие информированного согласия пациента, демографические данные (возраст, вес, рост), клинически значимые сопутствующие и перенесенные заболевания, сопутствующая или предшествующая лекарственная терапия.

Были выполнены: измерение температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, физикальное обследование, рентгенографическое исследование коленных суставов и его анализ, оценка критериев включения/невключения/исключения, выявление нежелательных явлений, оценка эффективности и безопасности лечения пациентом, оценка эффективности и безопасности врачом, сделано заключение об общем клиническом впечатлении врача.

Также выполнялись: оценка боли в области сустава по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценка индекса WOMAC, заполнение опросника HAQ, оценка качества жизни по опроснику EQ-5D.

Статистическая обработка

В связи с тем, что программа являлась наблюдательной, все применяемые статистические методы были описательными по своей природе и использовались в исследовательских целях, включая критерии достоверности и доверительные интервалы. Никакие измеряемые показатели и статистические гипотезы предварительно не определялись, чтобы ограничить риск ложноположительных результатов за счет возможной высокой вариабельности и разнообразия изучаемых данных.

Для удобства статистической обработки результатов исследования все данные были внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Статистический анализ проведен в системе статистического анализа Statistica for Windows v.10.

Результаты

Краткое описание изучаемой группы пациентов

Возраст пациентов варьировал от 40 до 70 лет (средний возраст – $56,0 \pm 7,8$ года). Из 841 пациента полный цикл исследования прошли 833 (99,1%), 8 пациентов не явились на завершающий визит, вследствие чего выбыли из исследования. Основная масса пациентов – европеоидной расы – 838 (99,6%), лишь 3 (0,4%) – монголоидной. 59 пациентов на момент начала исследования получали различные препараты по поводу лечения хронических заболеваний. Сопутствующая патология (коморбидность) на момент начала лечения выявлена у 427 (50,8%) пациентов. Наиболее часто ОА сочетался с артериальной гипертензией – у 276 (32,8%), ожирением – у 163 (19,4%), ишемической болезнью сердца – у 65 (7,7%), сахарным диабетом – у 58 (6,9%) пациентов. Среди других сопутствующих заболеваний можно отметить болезни ЖКТ – у 8,7%, почек – у 6,7%, органов дыхания – у 3,9% пациентов.

Оценка эффективности препарата

Анализ эффективности препарата Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, проводился с помощью оценки интенсивности боли в области сустава по ВАШ, а также индекса WOMAC, опросников HAQ [3, 18] и EQ-5D [1]. Были собраны и проанализированы данные о субъективных оценках эффективности проводимой терапии врачами и пациентами.

Интенсивность болевого синдрома при ходьбе по ВАШ до начала лечения оценена у 841 пациента (100%). При двустороннем поражении оценивалось состояние того сустава, в котором отмечалась наибольшая болезненность.

Таблица 1. Динамика выраженности боли по ВАШ

	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	841		833	
Легкая боль / отсутствие боли (0–39 баллов)	297	35,3	608	73,0*
Умеренная боль (40–70 баллов)	479	57,0	217	26,0*
Выраженная боль (71–100 баллов)	65	7,7	8	1,0*

* здесь и далее – достоверные различия между визитами, $p < 0,05$

Как видно из таблицы 1, в процессе лечения существенно (с 7,7% до 1%) уменьшилось количество больных ОА с сильной болью, более чем в 2 раза – количество больных с умеренной болью. Значительная часть пациентов (73%) стала испытывать лишь легкую боль либо отметила полное отсутствие боли. Таким образом, подтверждено выраженное обезболивающее действие препарата Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения.

Оценка индекса тяжести ОА (индекса WOMAC) до начала лечения проведена у 819 пациентов (97,4%), в динамике – у 809 (96,2%) (табл. 2).

В результате лечения все показатели достоверно улучшились: уменьшились интенсивность боли и скованность, увеличилась двигательная активность, снизился суммарный индекс WOMAC. В соответствии с рекомендациями OARSI значимыми считали изменения данных показателей на 20% от исходного уровня. Лечение кремом Хондроксид Максимум позволило достичь положительных результатов по снижению интенсивности боли у 83,6%, по увеличению двигательной функции – у 75,5%, по уменьшению скованности – у 60% пациентов (рис. 1).

Оценка функциональных возможностей суставов с использованием индекса HAQ до начала лечения проведена у 795 пациентов (94,5%), в динамике – у 731 (86,9%).

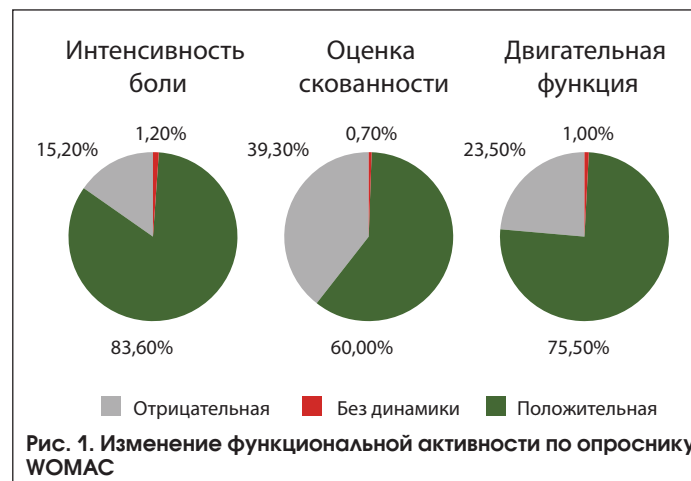


Таблица 2. Динамика индекса WOMAC

	Визит 1	Визит 3
Число пациентов	819	809
Оценка интенсивности боли	$27,6 \pm 33,3$	$16,2 \pm 23,1^*$
Оценка скованности	$10,4 \pm 16,5$	$5,7 \pm 10,2^*$
Оценка двигательной функции	$63,5 \pm 129,7$	$45,1 \pm 101,6^*$
Суммарный индекс	$101 \pm 172,6$	$66,9 \pm 130,9^*$

Таблица 3. Динамика индекса HAQ

	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	795		731	
Функциональный статус сохранен (0–20 баллов)	479	60,3	648	88,7*
Функциональный статус ограничен (21–40 баллов)	265	33,3	60	8,2*
Функциональный статус утрачен (≥ 41 балла)	51	6,4	23	3,1*
Средний балл	$20,4 \pm 17,0$		$12,7 \pm 12,3^*$	

Интерпретацию данных проводили следующим образом: функциональный статус (функциональные возможности суставов) сохранен при 0–20 баллах, ограничен – при 21–40 баллах, утрачен – при ≥ 41 балле.

Как видно из таблицы 3, у значительного количества пациентов наблюдалось улучшение качества жизни по опроснику НАQ: произошло достоверное перераспределение пациентов из групп с утраченным и ограниченным функциональным статусом в пользу групп с более высокими функциональными возможностями.

Согласно протоколу учитывалась сопутствующая терапия по поводу ОА и иных хронических заболеваний, проводившаяся в течение 2-х нед. перед включением пациента в программу и на всем протяжении периода наблюдения за пациентом.

Достоверно уменьшилось количество пациентов, принимавших НПВС и анальгетики ($p=0,006$), остальные изменения статистически незначимы. Почти 90% пациентов не требовалась дополнительная терапия НПВС на протяжении всего участия в программе.

Для оценки качества жизни участникам исследования была предложена русскоязычная валидированная версия опросника EQ-5D [19]. Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D до начала лечения проведена у 839 пациентов (99,8%), в динамике – у 833 (99,1%). Анализ проводили по 5 параметрам (мобильность, уход за собой, обычная активность, боль и дискомфорт, тревога и депрессия), оцениваемым пациентами самостоятельно с использованием 3-х вариантов ответа: проблема отсутствует – 1 балл, есть определенная проблема – 2 балла, проблема значительная – 3 балла (рис. 2).

Во второй части опросника оценивалось состояние здоровья пациентов в баллах от 0 до 100 по ВАШ. Эта часть

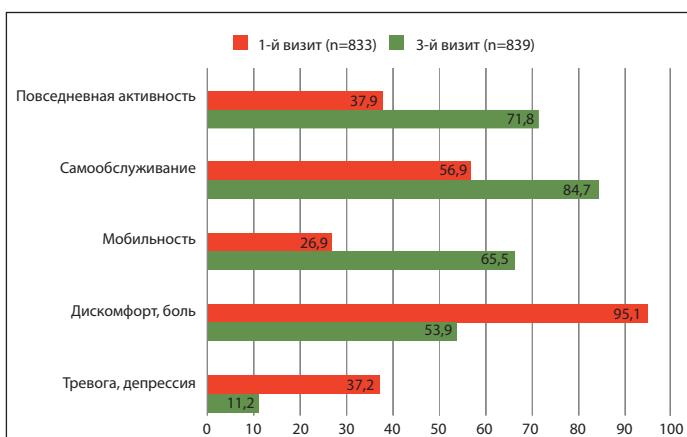


Рис. 2. Динамика показателей качества жизни EQ-5D (%)

Таблица 4. Динамика мобильности

	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	839		833	
У меня нет проблем с передвижением в пространстве	226	26,9	554	66,5*
У меня есть некоторые проблемы с передвижением в пространстве	610	72,7	279	33,5*
Я прикован к постели	3	0,4	–	–
Средний балл	1,7 $\pm$ 0,5		1,3 $\pm$ 0,5*	

опросника представляет собой количественную оценку общего статуса здоровья.

В процессе лечения отмечена статистически достоверная положительная динамика мобильности пациентов: до начала лечения 2/3 пациентов достоверно чаще имели определенные проблемы с передвижением, после лечения – только 1/3 (табл. 4). Отсутствие проблем с передвижением после лечения отмечали уже 66,5% (по сравнению с 26,9% исходно). При этом 3 пациента из 833, которым было трудно передвигаться и которые большую часть времени проводили в постели, после прохождения курса терапии препаратом Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, сообщили лечащему врачу, что отмечают значительное улучшение и могут характеризовать свое состояние как «у меня есть некоторые проблемы с передвижением в пространстве». 328 пациентов (53,5%), имеющих проблемы с передвижением, после применения указанного препарата смогли отнести себя к тем, кто не имел проблем с мобильностью. Лишь 3 пациента, находившихся в группе лиц без проблем с передвижением, но имеющих верифицированный диагноз ОА, после прохождения терапии указали лечащему врачу на ухудшение состояния, включая возникновение некоторых проблем с передвижением. Ухудшение отмечено у пациентов старше 60 лет с сахарным диабетом и ожирением.

На момент включения в программу у 477/839 (56,9%) пациентов не было проблем с самообслуживанием (табл. 5), после завершения курса терапии препаратом Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, количество таких пациентов статистически достоверно увеличилось на 1/3 – до 706/833 (84,7%). Втрое уменьшилось и число больных, имеющих проблемы с самообслуживанием (с 41,6 до 14,9%) и не способных к самообслуживанию (с 1,5 до 0,4%).

Таблица 5. Динамика самообслуживания

	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	839		833	
У меня нет проблем с самообслуживанием	477	56,9	706	84,7*
У меня есть некоторые проблемы с самообслуживанием	349	41,6	124	14,9*
Я не могу сам мыться и одеваться	13	1,5	3	0,4*
Средний балл	1,4 $\pm$ 0,5		1,2 $\pm$ 0,4*	

Таблица 6. Динамика повседневной активности

	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	839		833	
У меня нет проблем с выполнением повседневных дел (работа, учеба, домашние дела, семейные обязанности, проведение досуга)	318	37,9	598	71,8*
У меня есть некоторые проблемы с выполнением повседневных дел	474	56,5	229	27,5*
Я не могу выполнять повседневные дела	47	5,6	6	0,7*
Средний балл	1,7 $\pm$ 0,6		1,3 $\pm$ 0,5	

Повседневная активность пациентов, страдающих ОА, после прохождения курса терапии препаратом Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, возросла почти в 2 раза: увеличилось количество пациентов, способных без каких-либо проблем вести домашнее хозяйство, проводить досуг, учиться, работать, с 318/839 (37,9%) до 598/833 (71,8%) (табл. 6). А количество пациентов, не способных выполнять повседневные дела в желаемом объеме, сократилось с 47/839 (5,6%) до 6/833 (0,7%).

Применение препарата Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, позволило статистически достоверно снизить уровень боли и дискомфорта у 90,5% больных с мучительной болью и дискомфортом, которые сообщили об уменьшении интенсивности боли и частоты ее возникновения (табл. 7). Существенно увеличилось количество пациентов (с 41 (4,9%) до 384 (46,1%), которые перестали чувствовать какую-либо боль и связанный с ней дискомфорт.

Психологическое состояние больных, участвовавших в наблюдательной программе, также улучшилось: на 26% увеличилось количество пациентов, не испытывающих тревоги и депрессии, в 3 раза сократилось число больных, ощущающих небольшую тревогу или депрессию, в 4 раза – выраженную тревогу и депрессию (табл. 8).

Вторая часть опросника представляет собой количественную оценку общего статуса здоровья. Пациенты оценивают состояние своего здоровья в баллах от 0 до 100 по ВАШ, где 0 означает самое плохое состояние здоровья, а 100 – самое хорошее. Балльная оценка по ВАШ была условно разделена на степени: I (хорошее состояние здоровья) – 71–100 баллов, II (удовлетворительное) – 40–70 баллов, III (плохое) – 0–39 баллов. Наилучшей считалась I степень, наихудшей – III. При динамической оценке изменение статуса здоровья считали объективным и существенным, если настоящее значение ВАШ отличалось от предыдущего более чем на 13 мм.

Таблица 7. Динамика боли, дискомфорта

	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	839		833	
Я не чувствую боли и дискомфорта	41	4,9	384	46,1*
У меня есть сейчас небольшая боль или дискомфорт	576	68,6	428	51,4*
Меня мучает боль или дискомфорт	222	26,5	21	2,5*
Средний балл	2,2±0,5		1,6±0,5*	

Таблица 8. Динамика тревоги, депрессии

	Визит 1		Визит 3	
	абс.	%	абс.	%
Число пациентов	839		833	
Я не чувствую тревоги, депрессии	527	62,8	740	88,8*
У меня есть сейчас небольшая тревога, депрессия	285	34,0	87	10,4*
У меня есть выраженная тревога, депрессия	27	3,2	6	0,8*
Средний балл	1,4±0,6		1,1±0,3*	

Как показано на рисунке 3, в процессе лечения препаратом Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, существенно (с 207 до 646) возросло число больных с высокими показателями статуса здоровья, в 3 раза сократилось число больных, оценивающих состояние своего здоровья как удовлетворительное, и исчезли низкие показатели статуса здоровья (т. е. пациенты, которые оценивали состояние своего здоровья как плохое). Данная динамика достоверна ($p=0,00001$).

Оценка эффективности лечения врачом и пациентом

Оценка эффективности лечения врачом и пациентом на последнем визите выполнена у 833 больных. Анализ полученных данных проводился следующим образом: врач оценивал динамику по 5-балльной шкале (–1 балл – ухудшение, 0 баллов – отсутствие эффекта, 1 балл – незначительно выраженный эффект, 2 балла – умеренный эффект, 3 балла – значительный эффект), а пациент – по 3-балльной (лучше, хуже, без изменений), поэтому незначительный, умеренный и значительный эффект по оценке врача считался положительной динамикой. Если врач отмечал положительную динамику и пациент отмечал улучшение – это совпадение; если пациент не отмечал динамики или отмечал ухудшение, то это несовпадение (т. е. первично мнение врача). Если врач и пациент не отмечали динамики, то это совпадение, если пациент отмечал положительную или отрицательную динамику при оценке врачом без динамики, это несовпадение. Если врач и пациент отметили ухудшение – совпадение.

В целом 788 (94,6%) пациентов отмечали улучшение на фоне лечения. При анализе оценки эффективности лечения пациентами (в зависимости от возрастной группы: 40–49, 50–59 и 60–70 лет) отмечено, что достоверно чаще улучшение отмечали пациенты более молодого возраста. Отсутствие эффекта отметили только у 37 (4,4%) боль-

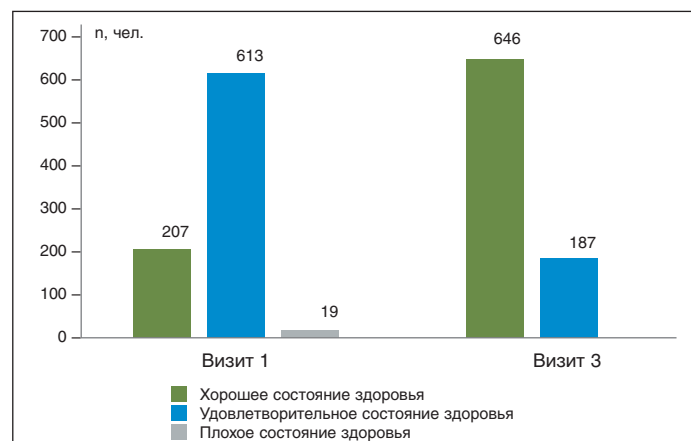


Рис. 3. Динамика состояния здоровья по оценке пациентов

Таблица 9. Сопоставление оценок врачей-специалистов и пациентов (n=833)

	Совпадение		Несовпадение	
	абс.	%	абс.	%
Без динамики (n=13)	12	92,3	1	7,7
Положительная (n=816)	787	96,5	29	3,5
Отрицательная (n=4)	4	100	–	–
Всего	803	96,4	30	3,6

ных, достоверно чаще это были пожилые пациенты. Ухудшение в течении заболевания отметили лишь 8 (1%) пациентов старших возрастных групп.

При оценке эффективности терапии врачом результаты были следующими: значительный и умеренный эффект отмечен у 743 (89,2%) пациентов, незначительный – у 73 (8,8%), не отмечено эффекта – у 13 (1,5%).

Как видно из таблицы 9, оценки врачей и пациентов в основном совпадали. При этом положительная динамика и по мнению пациентов, и по мнению врачей была отмечена в подавляющем большинстве случаев – у 787 (96,5%) пациентов.

Оценка безопасности лечения

Врачи и пациенты отметили очень хорошую переносимость препарата Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения. В ходе исследования нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы всего у 2-х из 841 пациента. НЯ выражались в виде сыпи и незначительного зуда в месте нанесения крема. Врачами были заполнены соответствующие формы репортирования о возникновении НЯ.

За период исследования серьезные НЯ ни у одного из пациентов не возникли. Также в ходе исследования не наблюдалось клинически значимых изменений жизненно важных показателей.

По результатам обработки данных, полученных с помощью опросников НАQ и EQ-5D и регистрации общего впечатления врачей и пациентов по итогам проведенной терапии, достоверных отличий в эффективности и переносимости исследуемого препарата у больных с сопутствующей патологией и пациентов с ее отсутствием выявлено не было. Поэтому препарат Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, может быть использован у больных с ОА коленного сустава с сопутствующими заболеваниями, у которых ограничена возможность применения ряда других лекарственных средств.

Обсуждение

ГА обладает хондропротекторными свойствами, снижает дефицит гликозаминогликанов в организме, является специфическим субстратом и стимулятором синтеза гиалуроновой кислоты и протеогликанов. ГА угнетает образование супероксидных радикалов и ферментов, повреждающих хрящевую ткань (коллагеназы и фосфолипазы) [4, 13, 16, 17]. ГА обладает обезболивающим и противовоспалительным действием, уменьшая потребность в НПВС при ОА [12, 16].

Выраженное обезболивающее (симптоматическое) действие препарата Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, было подтверждено при оценке боли в области сустава по ВАШ, по динамике индекса WOMAC, опросников НАQ и EQ-5D, а также с помощью сбора и последующего анализа данных о субъективных оценках эффективности терапии врачами и пациентами. Эти данные совпадают с результатами других авторов, изучавших лечебный эффект ГА [4, 12, 14, 15]. О подобном действии свидетельствует тот факт, что около 1/4 больных, участвовавших в программе, смогли уменьшить дозу, а иногда и вовсе отменить прием НПВС. Интересно отметить, что у пациентов, получавших сопутствующую терапию по поводу ОА и других заболеваний, почти в 2 раза чаще отмечалась положительная динамика. Это подтверждает необходимость комплексного подхода к лечению больных с ОА.

Были получены данные о том, что эффективность тера-

пии препаратом Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, коррелирует с возрастом пациентов: лучшие результаты наблюдались в возрасте 40–49 лет, и наоборот, чем старше больной, тем менее выражена была положительная динамика. Полученные результаты эффективности вполне объяснимы, поскольку известно, что с возрастом частота развития и степень тяжести ОА нарастают: так, в возрасте старше 60 лет его выявляют у 97% населения [20]. Поэтому логично предположить, что рентгенологическая стадия ОА в старшей возрастной группе была выше и функциональные нарушения более выражены, чем у молодых пациентов. Поэтому применение препарата показано на более ранних стадиях ОА.

В то же время хорошая переносимость препарата и возможность его применения на фоне приема других лекарственных средств у пациентов с коморбидностью позволяют рекомендовать Хондроксид® Максимум и для пациентов старших возрастных групп.

При длительном течении болезни рост уровня невротизации, тревоги и ипохондрической настроенности у пациентов может способствовать формированию психологических нарушений и менять профиль личности, что неизбежно приводит к снижению качества жизни как самих больных, так и их родственников. В подобных ситуациях для лечащего врача важно не только подобрать максимально эффективную терапию основного заболевания, но и суметь оказать положительное влияние на психологический статус больного. В связи с этим было принято решение использовать опросник EQ-5D, который дает возможность дополнительно оценить степень выраженности психологических нарушений у больных, включенных в программу [19]. Положительные сдвиги в психическом статусе пациентов на фоне лечения, выявленные с помощью опросника EQ-5D, вполне объяснимы и связаны с улучшением качества жизни (уменьшением болевых ощущений, улучшением способности к передвижению и самообслуживанию).

Заключение

1. Препарат Хондроксид® Максимум, 8% крем для наружного применения, обладает хорошими показателями эффективности и безопасности, что подтверждено результатами анализа данных, полученных в ходе реализации наблюдательной неинтервенционной программы. Положительные оценки врачей и пациентов в отношении эффективности и безопасности совпали более чем в 90% случаев.

2. На фоне лечения препаратом Хондроксид® Максимум отмечено уменьшение индекса тяжести ОА (индекса WOMAC): снижение интенсивности боли у 83,6%, скованности – у 60%, увеличение двигательной функции – у 75,5% больных.

3. У значительного количества пациентов наблюдалось улучшение функционального состояния суставов по опроснику НАQ. Произошло достоверное перераспределение пациентов из групп с утраченным и ограниченным функциональным статусом в пользу групп с более высоким качеством жизни и лучшим состоянием здоровья.

4. В процессе терапии препаратом Хондроксид® Максимум удалось добиться достоверного увеличения количества пациентов с высокими показателями статуса здоровья и повышением качества жизни по опроснику EQ-5D к моменту завершающего визита относительно исходных характеристик.

5. Применение препарата Хондроксид® Максимум позволило уменьшить дозу или отменить препараты группы

ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ

глюкозамина сульфат

Новое слово в лечении суставов¹

БИОДОСТУПНОСТЬ ГЛЮКОЗАМИНА
В ПОРАЖЕННОМ СУСТАВЕ

СОПОСТАВИМА С СИСТЕМНЫМИ
ХОНДРОПРОТЕКТОРАМИ²

- Сопоставим по клиническим эффектам с инъекционным глюкозамином³
- Оказывает обезболивающее и противовоспалительное действие
- Стимулирует восстановление суставного хряща



Дата выпуска рекламы: ноябрь 2016. РУ: ЛСР-005117/08

Краткая инструкция по медицинскому применению

Торговое название препарата: Хондроксид® Максимум. **Международное непатентованное название препарата:** Глюкозамин. **Показания к применению.** Остеоартроз периферических суставов и суставов позвоночника. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, повреждение кожных покровов в месте нанесения препарата, детский возраст до 12 лет, беременность, период лактации. **Способ применения и дозы.** Крем наносят 2-3 раза в день на кожу над местом поражения полоской длиной 2-3 см и втирают до полного всасывания в кожу. Длительность использования препарата не менее 3-4 недель. Возможно повторение курса. **Побочное действие.** Возможны аллергические реакции. **Лекарственная форма.** Крем для наружного применения 8%.

¹ Хондроксид Максимум – единственный глюкозамина сульфат в форме крема на территории РФ, согласно данным ГРЛС (01.11.2016 г.).

² «Относительная биодоступность глюкозамина после перорального, внутримышечного введения и трансдермального применения препарата Хондроксид® Максимум в эксперименте.» Blair Yasso1, Yinghe Li 2, Asafov Alexander 3; Мельникова Н.Б.4, Мухина И.В.5, «Экспериментальная и клиническая фармакология» № 12, 2014; Трансдермальный глюкозаминный комплекс «Хондроксид максимум» при остеоартрозе коленных суставов» Е.А. Беляева Кафедра внутренних болезней Медицинского института ТулГУ, «Врач» № 5 2014

³ Лапшина С.А., Афанасьева М.А., Сухорукова Е.В. с соавт. Сравнительная эффективность препарата «Хондроксид® Максимум», крем для наружного применения, и инъекционной формы глюкозамина сульфата («Дона») у пациентов с гонартрозом. Consilium Medicum Неврология/Ревматология. 2014, № 2

⁴ Препарат Хондроксид® стал победителем премии Russian Pharma Awards 2014 в номинации «Препарат выбора среди комбинированных корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани»

© АО «Нижфарм»

Московский офис АО «Нижфарм». 119017, Россия, Москва, ул. Б.Ордынка, д. 44, стр. 4,
Тел.: +7 (495) 797-31-10; Факс: +7 (495) 797-31-11; E-mail: moscow@stada.ru

Предназначено только для медицинских и фармацевтических работников

Видеоролик о механизме
действия препарата
Хондроксид® Максимум:



STADA

НПВС у ¼ больных.

6. Препарат Хондроксид® Максимум хорошо переносится и может применяться у пациентов с коморбидностью. Нежелательные явления носят локальный характер (могут возникать в месте нанесения крема), но встречаются крайне редко и относятся к категории легких.

Литература

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей / под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М., 2003. 506 с. [Racional'naja farmakoterapija revmaticheskikh zabolevanij: rukovodstvo dlja praktikujushhix vrachej / pod red. V.A. Nasonovoj, E.L. Nasonova. M., 2003. 506 s. (in Russian)].
2. Osteoarthritis: clinical and experimental aspects. Ed. by Reginster J.Y., Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J., Henrotin Y. Berlin: Springer-Verlag, 1999. 509 p.
3. Fries J. F., Pincus T., Wolfe F. Usefulness of the HAQ in the clinic // Ann. Rheum. Dis., 2001. Vol. 60. P. 811.
4. Wandel S., Juni P., Tendal B. et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis // BMJ Publishing Group. 2010. Vol. 341. P. 46–75.
5. Маколкин В.И., Меньшикова И.В. Остеоартроз коленного сустава: современный подход к проблеме лечения // Терапевтический архив. 2005. № 77 (5). С. 83–86 [Makolkin V.I., Men'shikova I.V. Osteoartroz kolennogo sustava: sovremennij podhod k probleme lechenija // Terapevticheskij arhiv. 2005. № 77 (5). S. 83–86 (in Russian)].
6. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз: Практическое руководство. Киев: Морион, 2003. 448 с. [Kovalenko V.N., Bortkevich O.P. Osteoartroz: Prakticheskoe rukovodstvo. Kiev: Morion, 2003. 448 s. (in Russian)].
7. Миронов С.П. Остеоартроз: современное состояние проблемы // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2000. №2. С. 96–99 [Mironov S.P. Osteoartroz: sovremennoe sostojanie problemy // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2000. №2. S. 96–99 (in Russian)].
8. Creamer P., Hochberg M.C. Osteoarthritis // Lancet. 1997. Vol. 350 (9076). P. 503–509.
9. Самойлов В.В. Некоторые патогенетические аспекты посттравматического остеоартроза коленного сустава: Дисс. ... к.м.н. Чита, 2007. 214 с. [Samojlov V.V. Nekotorye patogeneticheskie aspekty posttravmaticheskogo osteoartroza kolennogo sustava: Diss.

... k.m.n. Chita, 2007. 214 s. (in Russian)].

10. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARS recommendations for the management of hip and knee Osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2010. Vol. 18. P. 476–499.
11. Насонова В.А., Мендель О.И., Денисов Л.Н. и соавт. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи // Профилактическая медицина. 2011. № 1. С. 29–37 [Nasonova V.A., Mendel O.I., Denisov L.N. i soavt. Osteoartroz i ozhirenie: kliniko-patogeneticheskie vzaimosvjazi // Profilakticheskaja medicina. 2011. № 1. S. 29–37 (in Russian)].
12. Везикова Н.Н. Распространенность остеоартроза в Республике Карелия и эффективность симптомомодифицирующих препаратов замедленного действия в терапии заболевания // Медицинский академический журнал. 2003. Т. 3 (4). С. 71–76 [Vezikova N.N. Rasprostranennost' osteoartroza v Respublike Karelija i jeffektivnost' simptomomodifirujushhix preparatov zamedlennogo dejstva v terapii zabolevanija // Medicinskij akademicheskij zhurnal. 2003. T. 3, No 4. S. 71–76 (in Russian)].
13. Коваленко Е.А. Взаимосвязь уровня антител к глюкозамингликанам хряща у больных остеоартрозом с эффективностью лечения хондропротекторами: Автореф. дис. ... к.м.н. Волгоград, 1997. 23 с. [Kovalenko E.A. Vzaimosvjaz' urovnja antitel k gljukozaminglikanam hrjashha u bol'nyh osteoartrozom s jeffektivnost'ju lechenija hondroprotektorami: Avtoref. diss. ... k.m.n. Volgograd, 1997. 23 s. (in Russian)].
14. Кормильцева Е.А. Опыт применения хондроитин сульфата при гоноартрозе и коксоартрозе // Научно-практическая ревматология. 2000. № 4. С. 59 [Kormil'ceva E.A. Opyt primeneniya hondroitin – sulfata pri gonoartroze i koksoartroze // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2000. №4. S. 59 (in Russian)].
15. Leeb B.F. A Metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of Osteoarthritis // The journal of rheumatology. 2000. Vol. 27 (1). P. 205–211.
16. Pavelka K. Glucosamin sulfate and delay of progression of knee osteoarthritis // Archives internal medicine. 2002. Vol. 162 (18). P. 2113–2123.
17. Мажуга П.М. Источники трофики и структурного самовосполнения суставного хряща // Морфология. 1999. № 1. С. 43–50 [Mazhuga P.M. Istochniki trofiki i strukturnogo samovospolnenija sustavnogo hrjashha // Morfologija. 1999. № 1. S. 43–50 (in Russian)].
18. Bruce B., Fries J.F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation // J.Rheumatol. 2003. Vol. 30. P. 167–178.
19. Амирджанова В.Н., Эрдес Ш.Ф. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D) // Научно-практическая ревматология. 2007. № 45(3). С. 69–76 [Amirdzhanova V. N., Jerdes Sh.F. Validacija russkoj versii obshhego oprosnika EuroQol-5D (EQ-5D). Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2007. № 45(3). S. 69–76 (in Russian)], doi:10.14412/1995-4484-2007-691.
20. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 720 с. [Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo / pod

Использование радиоизотопных методов в ревматологии

К.м.н. Е.Г. Прохорова¹, Г.Е. Жилев², профессор Е.В. Жилев³

¹ФКУЗ «Главный клинический госпиталь» МВД РФ, Москва

²ФГБОУ ВО «МГСМУ им. АИ. Евдокимова» МЗ РФ

³ЗАО «Юропиан Медикал Сентер», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы, посвященный применению радиоизотопных методов диагностики в ревматологии с начала 1970-х гг. и до наших дней. Особое внимание уделено вопросам ранней и дифференциальной диагностики болей в спине (в т. ч. болей воспалительного характера, а также сакроилеита, анкилозирующего спондилита, инфекционного спондилита). Представлены возможности оценки активности артритов и спондилоартритов, в т. ч. в динамике, осуществления контроля эффективности лечения; прогнозирования течения ряда артритов и их возможной диагностики. В обзоре показано место сцинтиграфии в оценке состояния перфузионно-метаболических процессов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей. Отражены возможности динамической остеосцинтиграфии с Tc-99m пирофосфатом для оценки минерализации кости в дифференциальной диагностике у пациентов со сниженной минеральной костной плотностью. Освещен вопрос применения радиоизотопных методов в диагностике системных воспалительных и аутоиммунных заболеваний с использованием новых технологий в ядерной медицине (ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ) и новых радиофармпрепаратов. Важное место в статье занимают диагностические возможности относительно редких заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеонекроз, синдром SAPHO, болезнь Педжета, болезнь Эрдегейма – Честера, остеогенная фибродисплазия и др.) с помощью остеосцинтиграфии с Tc-99m.

Ключевые слова: остеосцинтиграфия, Tc-99m пирофосфат, оценка активности артритов, контроль лечения, редкие заболевания опорно-двигательного аппарата.

Для цитирования: Прохорова Е.Г., Жилев Г.Е., Жилев Е.В. Использование радиоизотопных методов в ревматологии // РМЖ. 2016. № 22. С. 1470–1475.

ABSTRACT

Radionuclide methods in rheumatology

Prokhorova E.G.¹, Zhilyaev G.E.², Zhilyaev E.V.³¹ Chief Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs, Moscow² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry³ European Medical Center, Moscow

The paper reviews radionuclide methods used to diagnose rheumatic disorders from early 1970s till present days. Early diagnosis and differential diagnosis of back pains (including inflammatory pains, sacroiliitis, ankylosing spondylitis, and infectious spondylitis) are highlighted. The (dynamic) assessment of arthritis and spondyloarthritis activity, treatment efficacy monitoring, the prediction of arthritis course and their potential diagnosis are uncovered. The paper demonstrates the role of scintigraphy in the assessment of perfusion and metabolism in pediatric musculoskeletal disorders. Dynamic bone scintigraphy with Tc-99m pyrophosphate which assesses bone mineralization is useful in differential diagnosis of reduced mineral bone density. The role of radionuclide methods in the diagnosis of systemic inflammatory and autoimmune disorders using novel technologies of nuclear medicine (SPECT, SPECT/CT, PET) and radiopharmaceuticals is highlighted. Bone scintigraphy with Tc-99m is of special importance for the diagnosis of relatively rare musculoskeletal disorders (i.e., osteonecrosis, SAPHO syndrome, Paget's disease, Erdheim-Chester disease, osteogenic fibrodysplasia etc.).

Key words: bone scintigraphy, Tc-99m pyrophosphate, assessment of arthritis activity, treatment monitoring, rare musculoskeletal disorders.

For citation: Prokhorova E.G., Zhilyaev G.E., Zhilyaev E.V. Radionuclide methods in rheumatology // RMJ. 2016. № 22. P. 1470–1475.

В начале 1970-х гг. началось применение меченных технием фосфатсодержащих препаратов для получения изображения скелета [1]. Метод быстро нашел применение в диагностике костных метастазов злокачественных новообразований. Уже через несколько лет было обнаружено повышенное накопление этих радиофармпрепаратов (РФП) в области воспаленных суставов при артрите и крестцово-подвздошных сочленений (КПС) при сакроилеитах различного генеза [2, 3]. Эти публикации можно считать первыми упоминаниями об использовании радиоизотопных методов в диагностике ревматических заболеваний. В дальнейшем количество исследований в этой области быстро нарастало. Расширялся спектр заболеваний, при которых радиоизотопные методы обеспечивали критически важную информацию, внедрялись новые РФП. В течение последних 10 лет наблюдается увеличение интереса к проблеме [4–10]. Это связано как с новыми технологиями в ядерной медицине – появились однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), так и с новыми РФП.

Радиоизотопные методы в диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний позвоночника

Повышение накопления различных препаратов на основе фосфата в области КПС при сакроилеитах продемонстрировано в ряде исследований [2, 11]. Так, в исследовании Ian M. было показано, что повышенное накопление РФП в КПС может предшествовать появлению рентгенологических признаков сакроилеита у пациентов с определенным анкилозирующим спондилитом. Кроме того, метод позволяет выявить сакроилеит у пациентов с другими формами заболеваний суставов и позвоночника [11]. В исследовании Rothwell R.S. et al. количественная сцинтиграфия КПС позволила выявить признаки сакроилеита у 40% женщин с хроническими болями в нижней части спины. При этом показано, что в большинстве случаев эти сакроилеиты регрессировали со временем [12]. Усовершенствованная радионуклидная методика ОФЭКТ/КТ позволяет

дополнительно улучшить эффективность и точность выявления сакроилеита у пациентов со спондилоартритами. Значительным преимуществом сцинтиграфии является способность с высокой специфичностью и чувствительностью выявлять целый ряд поражений позвоночника, которые, как правило, приходится дифференцировать в реальной практике при болях в спине. К таким заболеваниям и состояниям можно отнести костные метастазы (чувствительность – 74–97%, специфичность – 64–93%), спондилиты (чувствительность – 90%, специфичность – 78%); анкилозирующий спондилит (чувствительность – 26–45%, специфичность – 100%) [13]. Кроме того, с высокой точностью могут диагностироваться дисциты [14], компрессионные переломы позвонков [14]. Таким образом, сцинтиграфические методы (планарная сцинтиграфия, ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ) могут использоваться при дифференциальной диагностике болей в спине, особенно боли воспалительного типа, а также при подозрении на сакроилеит, анкилозирующий спондилит, инфекционные спондилиты.

Радиоизотопные методы в диагностике и дифференциальной диагностике артритов

Воспаление сустава сопровождается усилением кровотока в синовиальной оболочке, повышением метаболической активности околоуставной кости, накоплением клеток воспаления в области сустава. Эти процессы потенциально могут быть выявлены с помощью радиоизотопных методов. Преимуществом сцинтиграфии перед физикальным обследованием сустава является более высокая чувствительность. Так, при различных полиартритах продемонстрировано повышенное накопление пирофосфата, меченого Tc-99m, в т. ч. в суставах, в которых не отмечалось ни спонтанной боли, ни пальпаторной болезненности, ни припухлости [15]. Ввиду того, что радионуклидный метод позволяет оценить истинную вовлеченность всех суставов тела при полиартрите, он может быть использован для дифференциальной диагностики. Так, было показано, что количественная оценка накопления пирофосфата, меченого Tc-99m, в различных суставах позволяет с высокой точностью различать такие заболе-

вания, как ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит, периферическую форму анкилозирующего спондилита, артриты, ассоциированные с инфекциями, и остеоартроз (ОА) [16].

Lopes F.P.P.L. et al. [17] использовали скintiграфию с Тс-99m анти-CD3 (антитела, связывающиеся с Т-лимфоцитами) для оценки 2044 суставов у 77 пациентов с РА, ювенильным идиопатическим артритом, ОА и подагрическим артритом. Клиническая оценка состояла из лабораторных анализов, обследования на воспаление суставов (боль и/или отек), для пациентов с РА проведена оценка активности заболевания 28 суставов. Авторами были установлены критерии диагностики вышеперечисленных ревматических заболеваний на основе накопления Тс-99m анти-CD3. Возможность визуализации воспаленных суставов была продемонстрирована и при использовании в качестве РФП меченного Тс-99m человеческого поликлонального иммуноглобулина [9].

Для диагностики РА с успехом был использован и РФП на основе антител к фактору некроза опухоли α (ФНО- α). Так, в исследовании Roimicher L. et al. [18] в результате скintiграфии 198 суставов пациентов с РА и здоровых была отмечена высокая диагностическая точность: чувствительность и специфичность составили 89,8 и 97,3% соответственно. Результаты проведенной скintiграфии показали высокую корреляцию с признаками воспаления, выявленными с помощью МРТ кистей и запястий, у пациентов с активным РА и продемонстрировали лучшую чувствительность, чем клинический осмотр.

Kim J.Y. et al. [19] показали, что скintiграфическое выявление субклинических артритов может повысить чувствительность критериев диагностики РА (ACR/EULAR 2010). Диагностическая значимость радионуклидного метода при РА представляется особенно высокой с учетом того обстоятельства, что на очень ранней стадии заболевания он позволяет выявлять вовлечения суставов, не видимые при МРТ. Это было показано Buchbender C. [5] с использованием ОФЭКТ повышенного разрешения с Тс-99m дикарбоксипропандифосфонатом. По данным этого исследования, у 84,2% пациентов на ранней стадии изменений при проведении МРТ выявлено не было, хотя накопление РФП было повышено.

Радиоизотопный метод может быть полезен в диагностике ряда специфических артритов. Так, было продемонстрировано, что скintiграфия может с успехом применяться для диагностики бруцеллезного артрита у детей (особенно поражений тазобедренных суставов и КПС) и оказывается в этой ситуации более информативным методом, чем рентгеновское исследование [20].

ОА в соответствии с современным пониманием проблемы также является воспалительным заболеванием. Этим объясняется тот факт, что пораженные ОА суставы накапливают РФП точно так же, как и суставы при артритах.

Так, в исследовании Kim J.-Y. et al. [21] было изучено 44 височно-нижнечелюстных сустава (ВНЧС) при скintiграфии скелета. В тех случаях, которые клинко-рентгенологически были диагностированы как ОА ВНЧС, показатели накопления РФП в суставах были повышены. Чувствительность и специфичность метода в отношении выявления ОА ВНЧС составили 72,2 и 57,7% соответственно. При ОА коленных суставов учет локализации и выраженности накопления РФП позволяет не только диагностировать заболевание, но и прогнозировать его течение [22].

Применение радиоизотопных методов для оценки активности артритов

Оценка выраженности суставного воспаления играет большую роль как в диагностическом процессе, так и в определении активности заболевания. Последняя имеет критическое значение для принятия решений об изменениях лечебной тактики (рекомендации EULAR по РА). В настоящее время выраженность воспалительного процесса в суставе обычно оценивается клинически либо с помощью инструментальных методов: УЗИ и МРТ. Ряд исследований показывает, что скintiграфия суставов может быть не менее успешно использована для этих целей. Так, в двойном слепом исследовании 36 пациентов с РА была проведена скintiграфия кистей с Тс-99m пирофосфатом до и после 8-месячного лечения левамизолом, пенициллином или азатиоприном [23]. У пациентов подсчитывался коэффициент накопления РФП через 20 мин после его в/в введения. По данным авторов, метод надежно отражал локальную синовиальную активность и ее изменения в процессе лечения. Dunn N.A. [24] использовал индекс сакроилеита, полученный при скintiграфии кистей с Тс-99m дифосфонатом, в одиночном слепом 14-дневном перекрестном сравнении азапропазона (600 мг/сут) и напроксена (500 мг/сут) у 18 пациентов с активным сакроилеитом. Серийная количественная скintiграфия показала уменьшение коэффициентов накопления, следующих за каждым курсом лечения, статистически значимое ($p < 0,02$) только после напроксена. Таким образом, по мнению авторов, количественная скintiграфия может быть использована как достаточно чувствительный объективный метод оценки активности сакроилеита.

Скintiграфия костей скелета также может быть использована для прогнозирования прогрессирования ОА коленных суставов. Dieppe P. et al. [25] провели остеоскintiграфию 94 пациентам с ОА. За 5-летний период наблюдения у 22 (88%) больных, у которых изначально отмечалось патологическое накопление в коленных суставах, болезнь прогрессировала, в то время как ни у одного пациента с нормальной скintiграфией суставов не было отмечено случаев ухудшения заболевания. Значение радионуклидного метода в прогнозировании течения ОА подтверждено также и в исследовании Kraus V.B. et al. [22].

Высокую диагностическую ценность отрицательного прогностического результата показали в своей работе T.T. Mottonen et al. еще в 1988 г. [26]. Под наблюдением было 13 пациентов с только что диагностированным РА (в общей сложности 387 суставов). Больным было проведено клиническое, рентгенологическое и скintiграфическое исследование. Период наблюдения составил 24 мес. Из всех суставов, которые были эрозированы, 46 из 47 были скintiграфически активны во всех точках контроля. Эрозированию в первую очередь подвергались суставы ног, нежели суставы пальцев рук. Новые разрушения в первую очередь появлялись в суставах с высоким накоплением РФП. С другой стороны, скintiграфически неактивные суставы за время наблюдения не разрушались.

Остеомиелит, которому среди гнойной инфекции принадлежит основная роль, по-прежнему остается труден для диагностики, особенно это относится к хроническому гематогенному остеомиелиту, атипично протекающим формам заболевания. О.Ю. Килина в своей докторской диссертации [27] показала, что наибольшей диагностической эффективностью в диагностике хронического гематогенного, послеоперационного и посттравматического

остеомиелита обладает скintiграфия со специфическими маркерами воспаления (чувствительность – 88–95%, специфичность – 78–100%, точность – 87–94% в зависимости от используемого РФП Тс-99m) (рис. 1).

По данным зарубежных авторов [28], 3-фазная скintiграфия костей скелета с Тс-99m гидроксиметилendisфосфонатом или с Тс-99m метилendisфосфонатом в течение многих лет является стандартной методикой в диагностике остеомиелита. Чувствительность метода превышает 80%, а специфичность составляет около 50%. Низкую специфичность можно объяснить накоплением РФП во всех участках повышенного метаболизма костной ткани, независимо от основной причины. Однако комбинация ОФЭКТ и КТ повышает специфичность до 80%, а ОФЭКТ/КТ с мечеными Тс-99m лейкоцитами обеспечивает чувствительность и специфичность до 90%. Чувствительность и специфичность ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ достигает 81 и 91% соответственно.

Использование радиоизотопных методов для оценки метаболизма кости

Скintiграфия активно используется в оценке состояния перфузионно-метаболических процессов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей. Так, по данным отечественных авторов, она выходит на 1-е место и составляет до 1/3 всех радионуклидных исследований, за рубежом эта цифра достигает 60% [29]. Остеоскintiграфия обладает высокой чувствительностью к любым патологическим изменениям в кости. Недостатком этого метода является низкая специфичность из-за тропности РФП в участках скелета с высоким остеогенезом, однако диагностическую ценность метода можно повысить с помощью полифазной остеоскintiграфии, позволяющей оценить не только костный, но и мягкотканый компонент. Особенно этот метод информативен при диагностике дистрофических поражений скелета, в т. ч. болезни Легга – Кальве – Пертеса, которая встречается только у детей и подростков и составляет 25–30% среди заболеваний тазобедренного сустава. Ранняя диагностика состояния кровообращения в области пораженного тазобедренного сустава необходима для выбора консервативного лечения и влияет на прогноз заболевания. Также этот метод информативен при аваскулярном некрозе взрослых, особенно у пациентов с длительным болевым синдромом при отрицательной рентгенологической картине (рис. 2).

Динамическая остеоскintiграфия с Тс-99m пирофосфатом, как было ранее показано нами, может быть ис-

пользована для оценки минерализации кости [30]. В отличие от денситометрии метод количественно оценивает не минеральную костную плотность (которая зависит как от плотности кости, так и от ее минерализации), а именно насыщенность кости кристаллами гидроксиапатита. Метод характеризует состояние кальциевого обмена и может быть полезным в дифференциальной диагностике у пациентов со сниженной минеральной костной плотностью.

Радиоизотопные методы в диагностике системных воспалительных и аутоиммунных заболеваний

Динамическая скintiграфия слюнных желез с Тс-99m-пертехнетатом уже давно применяется в диагностике синдрома Шегрена. Sanja Dugjnjic et al. сравнивали ее с сиалометрией [7]. По их данным, чувствительность динамической скintiграфии – 100%, специфичность – 80%, отрицательное прогностическое значение – 100%, положительное прогностическое значение – 91%. Чувствительность сиалометрии составила 75%. Результаты скintiграфии

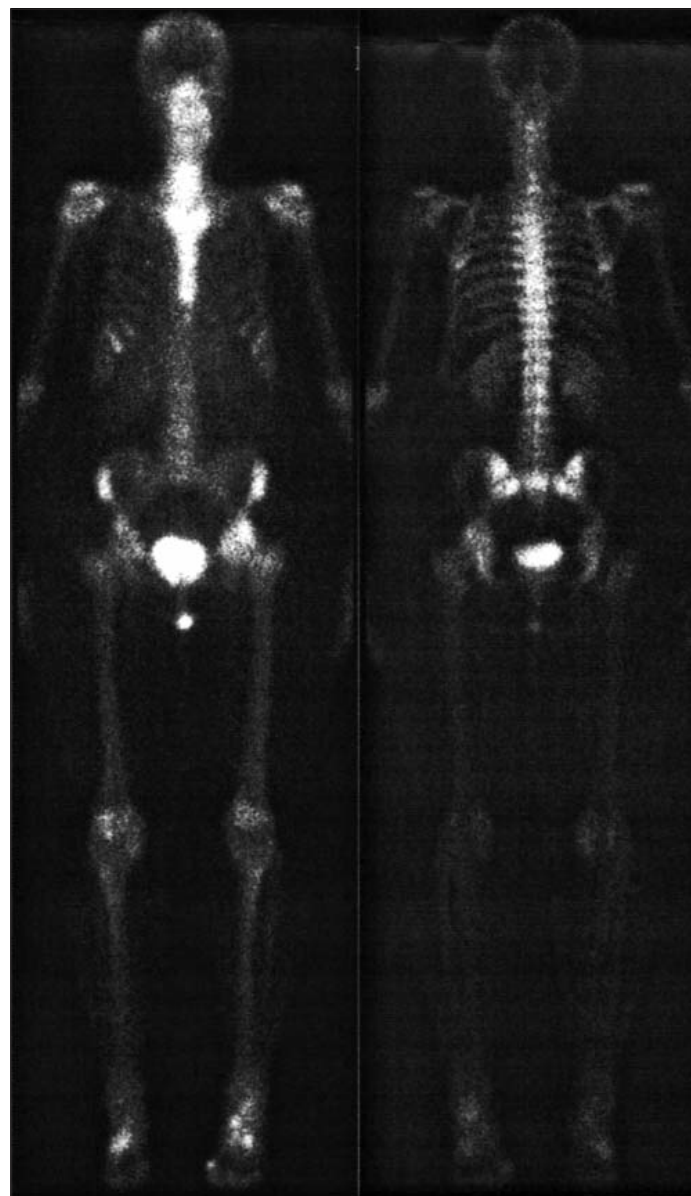


Рис. 2. Скintiграфия костей скелета у пациентки с асептическим некрозом головки левой бедренной кости

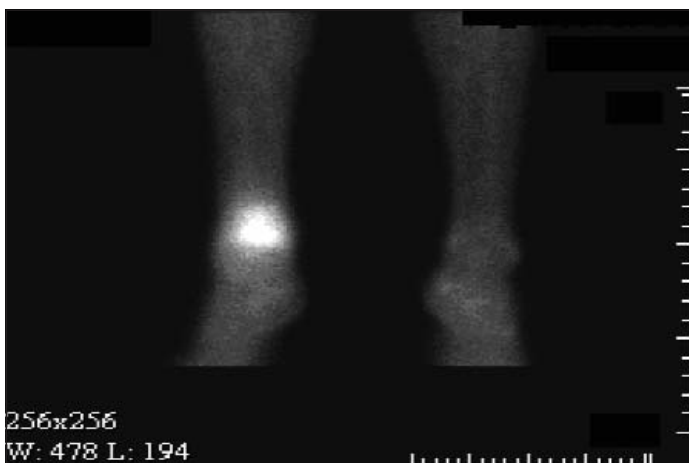


Рис. 1. Остеомиелит левой большеберцовой кости

слюнных желез включены в классификационные критерии болезни Шегрена.

Височный артериит достаточно распространен у пожилых людей. Диагностика этого заболевания относительно проста, когда имеются типичные симптомы и положительная биопсия височных артерий. Однако только половина пациентов имеет положительные результаты биопсии. Другие диагностические методы, такие как доплеровская цветная сонография или ангиография поверхностной сонной артерии, не помогут отличить воспалительный или невоспалительный характер поражения височной артерии и могут быть полезными только в опытных руках. T. Reitblat et al. [31] провели 9 пациентам ОФЭКТ с Ga-67. У всех пациентов было повышено накопление галлия в височной области черепа по сравнению с контрольной группой.

Внедрение ПЭТ значительно повысило диагностические возможности ядерной медицины, в т. ч. и в диагностике васкулитов [28]. Так, ПЭТ с 18F-ФДГ имеют чувствительность при обнаружении васкулита крупных артерий более 80%. У пациентов с лихорадкой неясного генеза по результатам ПЭТ васкулит диагностируется в 17% случаев.

У пациентов с болезнью Хортона накопление 18F-ФДГ в крупных артериях было обнаружено примерно у 30% больных, в то время как увеличение накопления в плечах и бедрах наблюдалось у 94 и 89% соответственно. Следует отметить, что накопление в проксимальных мышцах характерно и для ревматической полимиалгии.

Радиоизотопные методы в диагностике редких заболеваний

Пахидермопериостоз

Alaya Z. et al. [32] собрали в течение 14 лет 6 случаев. Всем больным была проведена сцинтиграфия костей скелета, у всех пациентов наблюдалось повышенное накопление РФП в длинных трубчатых костях и КПС. Насколько эти сцинтиграфические признаки патогномоничны для данной нозологии, можно будет судить в дальнейшем с увеличением количества наблюдений.

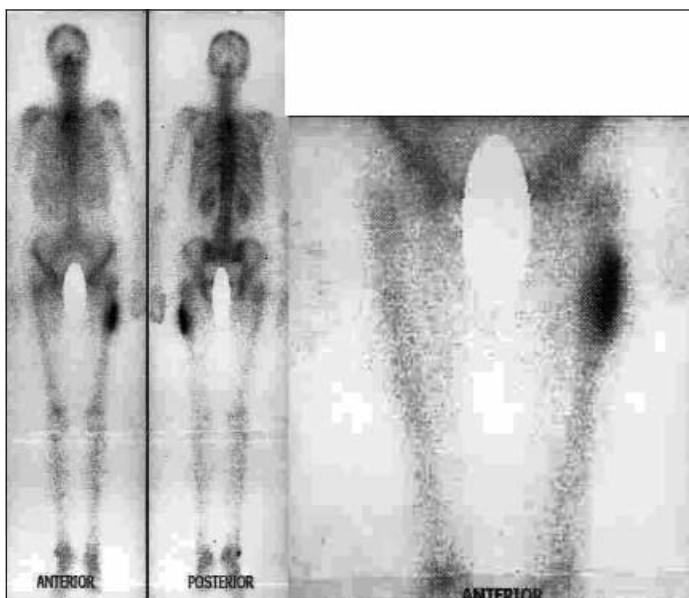


Рис. 3. Сцинтиграфия костей скелета у пациента с синдромом SAPHO – остейт левой бедренной кости, поражение правого грудино-ключичного сочленения

Синдром SAPHO

Синдром SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) характеризуется кожными проявлениями (ладонно-подошвенный пустулез и/или тяжелое акне) и изменениями в костях (остейт) и суставах (артриты). Данный синдром в связи с множественностью жалоб, разнообразием клинических и рентгенологических проявлений в костной системе может диагностироваться с большим запозданием. Сцинтиграфия костей скелета во многих случаях является методом, дающим достаточную информацию для постановки диагноза. Наибольшее накопление РФП при сцинтиграфии отмечается в зонах усиленного метаболизма кости (остейт) – обычно в костях, образующих грудино-ключичные («голова быка») и грудино-реберные сочленения [33]. Весьма специфичен высокий уровень накопления в трубчатых костях, что чаще встречается у детей (рис. 3, 4).

Болезнь Эрдгейма – Честера

Является редким заболеванием. Может рассматриваться как опухолевое или воспалительное заболевание и характеризуется инфильтрацией органов нелангенгарсовыми гистиоцитами. Чаще всего не диагностируется, хотя имеет патогномоничную сцинтиграфическую картину. При сцинтиграфии всего тела с Tc-99m выявляется симметричное повышение накопления РФП в концах длинных трубчатых костей нижних, а иногда и верхних конечностей [6] (рис. 5).

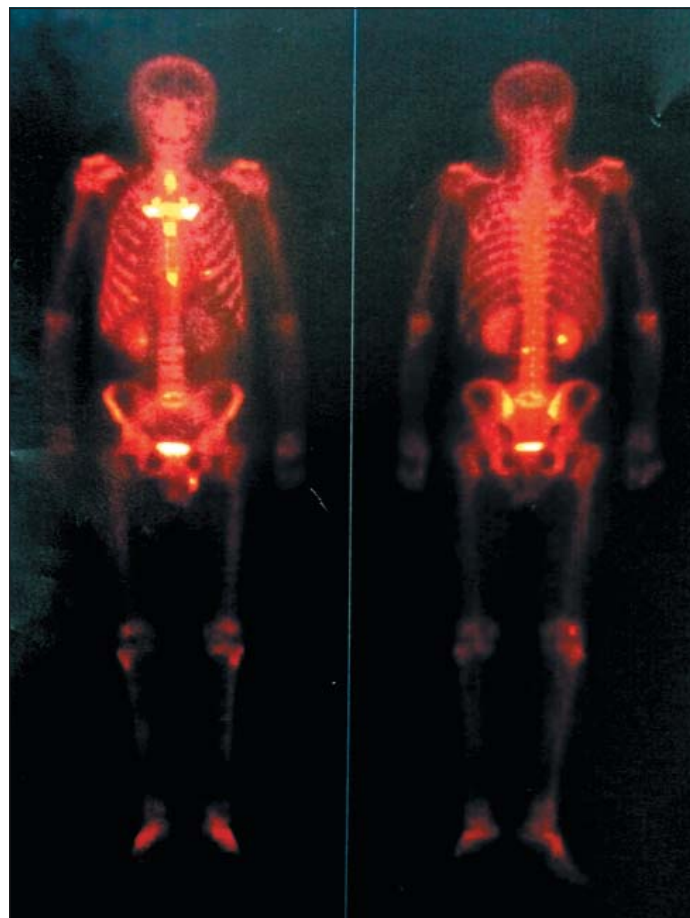


Рис. 4. Сцинтиграфия костей скелета у пациента с синдромом SAPHO – остейт рукоятки грудины и прилежащих отрезков ключиц («голова быка»), поясничного позвонка, ребер

Остеогенная фибродисплазия

Заболевание характеризуется повышенным поглощением РФП не просто очагами, а целыми областями вдоль длинных трубчатых костей, черепа, ребер. В литературе встречаются единичные описания скинтиграфической картины этой болезни, но картина достаточно специфична [34].

Болезнь Педжета

Очаговое поражение костей, сопровождающееся значительным повышением активности костной резорбции и остеосинтеза в них, при остеоскитиграфии демонстрирует резкое повышение захвата РФП в вовлеченных зонах скелета. Скитиграфическая картина во многих случаях патогномонична.

Роль радиоизотопных методов в современной ревматологии

Методы ядерной медицины в развитых странах очень востребованы и развиваются, т. к. это единственные методы лучевой диагностики, которые основаны на принципах функционирования того или иного органа. Использование современных методов радионуклидной диагностики позволяет:

- улучшить раннюю диагностику артритов и поражения позвоночника, подтверждая воспалительную природу симптомов;

- проводить дифференциальную диагностику очаговых заболеваний позвоночника, а также боли в спине;

- оценивать активность артритов и спондилоартритов, в т. ч. в динамике, осуществляя, таким образом, контроль эффективности лечения;

- прогнозировать течение РА и ОА крупных суставов;

- диагностировать широкий круг относительно редких заболеваний опорно-двигательного аппарата (остеонекроз, синдром SAPHO, болезнь Педжета, болезнь Эрдгейма – Честера, остеогенная фибродисплазия и др.).

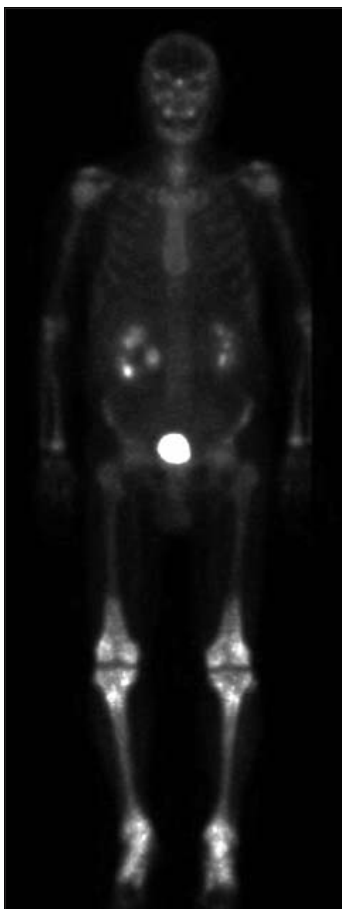


Рис. 5. Скитиграфия костей скелета у пациента с болезнью Эрдгейма – Честера

Литература

- Subramanian G, McAfee J.G., Bell R.J. et al. 99m Tc-labeled polyphosphate as a skeletal imaging agent // Radiology. 1972. Vol. 102(3). P. 701–704.
- Berghs H., Remans J., Driessens L. et al. Diagnostic value of sacroiliac joint scintigraphy with 99m Tc technetium pyrophosphate in sacroiliitis // Ann. Rheum. Dis. 1978. Vol. 37. P. 190–194.
- Sturrock D.J., Nicholson R., Wojtulewski J.I. Technetium counting in rheumatoid arthritis. Evaluation in the small joints of the hand // Arthritis Rheum. 1974. Vol. 17. P. 417–420.
- Завадовская В.Д., Лепехин А.В., Екимова Л.С. и соавт. Лучевая диагностика поражения суставов при иксодовом клещевом боррелиозе // Бюллетень сибирской медицины. 2003. № 3. С. 107–112 [Zavadovskaja V.D., Lepehin A.V., Ekimova

- L.S. i soavt. Luchevaja diagnostika porazhenija sustavov pri iksodovom kleshhevom borreliozе // Bjulleten' sibirskoj mediciny. 2003. № 3. S. 107–112 (in Russian)].
- Buchbender C., Ostendorf B., Mattes-Gyorgy K. et al. Synovitis and bone inflammation in early rheumatoid arthritis: high-resolution multi-pinhole SPECT versus MRI // Diagn. Interv. Radiol. 2013. Vol. 19. P. 20–24.
- Cavalli G., Guglielmi B., Berti A. et al. The multifaceted clinical presentations and manifestations of Erdheim–Chester disease: comprehensive review of the literature and of 10 new cases // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. P. 1691–1695.
- Duginjic S., Stefanovic D., Durovic D. et al. Evaluation of diagnostic parameters from parotid and submandibular dynamic salivary glands scintigraphy and unstimulated sialometry in Sjogren's syndrome // Hellenic Journal of Nuclear medicine. 2014. Vol. 17(2). P. 116–122.
- Huang C.-T., Chen Y.-C., Lin C. et al. A case of dermatomyositis with secondary Sjogren's syndrome – diagnosis with follow-up study of Technetium-99m pyrophosphate scintigraphy // Acta Neurol. Taiwan. 2013. Vol. 22. P. 162–168.
- Geasimou G., Muralidis E., Papanastasiou E. Radionuclide imaging with human polyclonal immunoglobulin 99mTc-Hlg and bone scan in patients with rheumatoid arthritis and serum-negative polyarthritis // Hippokratia. 2011. Vol. 15(1). P. 37–42.
- Lee H.-Y., Kim Y.K., Shin K. The usefulness of bone SPECT-CT imaging with volume of interest analysis in early axial spondyloarthritis // BMC Musculoskelet Disord. 2015. Vol. 16. P. 9.
- Chalmers I.M., Lentle B.C., Percy J.S. et al. Sacroiliitis detected by bone scintiscanning: a clinical, radiological, and scintigraphic follow-up study // Ann. Rheum. Dis. 1979. Vol. 38. P. 112–117.
- Rothwell R.S., Davis P., Lentle B.C. Radionuclide bone scanning in females with chronic low back pain // Ann. Rheum. Dis. 1981. Vol. 40. P. 79–82.
- Jarvik J.G., Deyo R.A. Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging // Ann. Intern. Med. 2002. Vol. 137. P. 586–597.
- Choong K., Monaghan P., McGuigan L. et al. Role of bone scintigraphy in the early diagnosis of discitis // Ann. Rheum. Dis. 1990. Vol. 49. P. 932–934.
- Прохорова Е.Г., Жиляев Е.В. Количественная скитиграфия суставов как метод оценки выраженности воспаления // Мед. вестн. МВД. 2008. Т. 37. № 6. С. 39–44 [Prohorova E.G., Zhiljaev E.V. Kolichestvennaja skintigrafija sustavov kak metod ocenki vyrazhennosti vospalenija // Med. vestn. MVD. 2008. T. 37. № 6. S. 39–44 (in Russian)].
- Прохорова Е.Г., Жиляев Е.В. Скитиграфия суставов как возможный метод дифференциальной диагностики артритов // Мед. вестн. МВД. 2008. Т. 35. № 4. С. 45–49 [Prohorova E.G., Zhiljaev E.V. Skintigrafija sustavov kak vozmozhnyj metod differencial'noj diagnostiki artritov // Med. vestn. MVD. 2008. T. 35. № 4. S. 45–49 (in Russian)].
- Lopes F., de Azevedo M., Marchioni E. et al. Use of 99mTc-anti-CD3 scintigraphy in the differential diagnosis of rheumatic diseases // Rheumatology. 2010. Vol. 49. P. 933–939.
- Roimicher L., Lopes F.P.L., de Souza S.A.L. et al. 99m Tc-anti-TNF- scintigraphy in RA: a comparison pilot study with MRI. A clinical examination // Rheumatology. 2011. Vol. 50. P. 2044–2050.
- Kim J.-Y., Cho S.-K., Han M. et al. The role of bone scintigraphy in the diagnosis of rheumatoid arthritis to the 2010 ACR/EULAR classification criteria // J. Korean. Med. Sci. 2014. Vol. 29. P. 204–209.
- Al-Eissa Y.A., Kambal A.M., Alrabeeh A.A. et al. Osteoarticular brucellosis in children // Ann. Rheum. Dis. 1990. Vol. 49. P. 896–900.
- Kim J.-Y., Kim Y.-K., Kim S.-G. et al. Effectiveness of bone scan in the diagnosis of osteoarthritis of the temporomandibular joint // Dentomaxillofacial Radiology. 2012. Vol. 41. P. 224–229.
- Kraus V.B., McDaniel G., Worrell T.W. et al. Association of bone scintigraphic abnormalities with knee malalignment and pain // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. P. 1673–1679.
- Olsen N., Halberg P., Halskov O. et al. Scintimetric assessment of synovitis activity during treatment with disease modifying antirheumatic drugs // Ann. Rheum. Dis. 1988. Vol. 47. P. 995–1000.
- Dunn N.A., Manida B.H., Merrick M.V. et al. Quantitative sacroiliac scintiscanning as a sensitive and objective method for assessing efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with sacroiliitis // Ann. Rheum. Dis. 1984. Vol. 43. P. 157–159.
- Dieppe P., Cushnaghan J., Young P. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy // Ann. Rheum. Dis. 1993. Vol. 52. P. 557–563.
- Mottonen T.T., Hannonen P., Toivanen J. et al. Value of joint scintigraphy in the prediction of erosiveness in early rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 1988. Vol. 47. P. 183–189.
- Килина О.Ю. Радионуклидная диагностика воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата: Автореф. дисс. ... д.м.н. Томск, 2009. 34 с. [Kilina O.Ju. Radionuklidnaja diagnostika vospalitel'nyh zabolevanij oporno-dvigatel'nogo apparata: Avtoref. diss. ... d.m.n. Tomsk, 2009. 34 s. (in Russian)].
- Gotthardt M., Bleeker-Rovers C.P., Boerman O.C. et al. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques // J. Nuclear Med. 2010. Vol. 51 (12). P. 1937–1949.
- Бергалиев А.Н., Фадеев Н.П., Поздеев А.П. Роль полифазной остеоскитиграфии в оценке состояния перфузионно-метаболических процессов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей // Гений ортопедии. 2011. № 2. С. 140–147 [Bergaliev A.N., Fadeev N.P., Pozdeev A.P. Rol' polifaznoj osteoskintigrafii v ocenke sostojanija perfuzionno-metabolicheskikh processov pri zabolevanijah oporno-dvigatel'nogo apparata u detej // Genij Ortopedii. 2011. № 2. S. 140–147 (in Russian)].
- Прохорова Е.Г., Жиляев Е.В., Гордейцева Е.А. Радионуклидный метод оценки минерализации кости // Радиология – практика. 2011. № 4. С. 34–40 [Prohorova E.G., Zhiljaev E.V., Gordejceva E.A. Radionuklidnyj metod ocenki mineralizacii kosti // Radiologija-praktika. 2011. № 4. S. 34–40 (in Russian)].
- Reitblat T., Ben-Horin C.L., Reitblat A.T. Gallium-67 SPECT scintigraphy may be useful in diagnosis of temporal arteritis // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. P. 257–260.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению

Профессор Н.А. Шостак, к.м.н. Н.Г. Правдюк

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Остеоартроз (ОА) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, при которых в процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и субхондральная кость, связки, суставная капсула, синовиальная оболочка и периартикулярные мышцы. Одной из наиболее значимых и инвалидизирующих форм ОА является гонартроз. Боль — наиболее распространенное клиническое проявление ОА, независимый предиктор прогрессирования болезни. Появление боли при ОА тесно связано с рядом факторов, таких как синовит и выпот в полость сустава, дефицит витамина D, мышечная слабость, ожирение, женский пол, физическая активность, психологические факторы, врожденные аномалии сустава, изменения сустава по данным МРТ, рентгенографии, повышение уровней цитокинов и маркеров воспаления. В практике врача важное значение имеет анализ указанных факторов, определяющих выбор лечебно-профилактических мероприятий у больных ОА. Известно, что именно анальгезия является первоочередной задачей клинициста в лечении ОА любой локализации. НПВП являются «золотым стандартом» терапии болевого синдрома. Одним из современных представителей НПВП (класс оксикамов) является лорноксикам (Ксефокам). Изучение в процессе клинических испытаний лорноксикама для снятия боли при ОА показало, что он оказался таким же эффективным, как и другие НПВП, что позволяет успешно применять его при лечении как острой, так и хронической боли.

Ключевые слова: остеартроз, гонартроз, дефицит витамина D, ожирение, врожденные аномалии сустава, рентгенологические изменения, НПВП, лорноксикам, Ксефокам, Ксефокам рапид.

Для цитирования: Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению // РМЖ. 2016. № 22. С. 1476–1480.

ABSTRACT

Osteoarthritis: pain determinants, treatment approaches

Shostak N.A., Pravdyuk N.G.

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

Osteoarthritis (OA) is a heterogeneous group of disorders of various etiology which involve articular cartilage as well as subchondral bone, ligaments, joint capsule, synovia, and periarticular muscles. Gonarthrosis is one of the most important and disabling types of OA. Pain is most common clinical manifestation of OA and an independent predictor of disease progression. Pain in OA is associated with a variety of factors, i.e., synovitis and effusion, vitamin D deficiency, muscle weakness, obesity, female sex, physical activity, psychological factors, congenital joint abnormalities, joint deformations (by MRI or X-ray), and increase in cytokine and inflammatory marker levels. The analysis of these factors determines a set of therapeutic and preventive measures in these patients. It is well-known that analgesia is a primary treatment goal in OA of any localization. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain the gold standard for pain. Lornoxicam/Xefocam is the member of oxamic class. Clinical trials of lornoxicam for pain relief in OA demonstrate that its efficacy is similar to that of other NSAIDs. This agent can be prescribed to reduce both acute and chronic pains.

Key words: osteoarthritis, gonarthrosis, vitamin D deficiency, obesity, congenital joint abnormalities, X-ray signs, NSAID, lornoxicam, Xefocam, Xefocam rapid.

For citation: Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Osteoarthritis: pain determinants, treatment approaches // RMJ. 2016. № 22. P. 1476–1480.

Свыше 130 млн пациентов в мире в год обращаются к врачам первичного звена с жалобами на костно-мышечную боль, основной причиной которой является остеартроз (ОА). ОА — прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся постепенной деградацией хондроцитов, компонентов внеклеточного матрикса (ВМ) хряща, субхондральной кости, поражением синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц. Около 10% взрослого населения США в возрасте старше 55 лет страдают ОА [1, 2]. В России этот показатель составляет 13,3% [3]. Заболеваемость ОА прогрессивно растет.

ОА — мультифакториальное заболевание, развитию которого способствуют генетические факторы, ожирение,

микротравматизация суставов, избыточные физические усилия, а также «большие» травмы суставов. Наиболее распространенным фактором риска ОА в отношении «опорных» суставов является возраст [4].

Прогрессирование ОА — следствие взаимодействия механических, биологических, биохимических и молекулярных факторов, нарушающих нормальный цикл синтеза и деградации хондроцитов суставного хряща, компонентов ВМ и субхондральной кости [5, 6]. В нормальном хряще существует баланс между синтезом и деградацией составляющих ВМ, тогда как при ОА динамическое равновесие нарушается в результате потери коллагена II типа [7]. Помимо нарушений метаболизма хряща, изменений субхондральной кости в патогенезе ОА большая роль отводится

воспалению. Воспалительный процесс затрагивает практически все структуры сустава с формированием хондрита, синовита и остеоита. В индукции и поддержании воспаления в суставе ведущую роль играют семейство интерлейкинов (ИЛ) (ИЛ-1, -4, -6, -17, -18), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), простагландины. Например, воспалительный цитокин ИЛ-1 β стимулирует экспрессию матричных ферментов деградации хряща (металлопротеиназ MMP-1, -3 и -13), ингибируя синтез ВМ путем уменьшения экспрессии гена SOX-9 [8]. SOX-9 рассматривается в качестве первого фактора транскрипции, который необходим для дифференцировки хондроцитов хряща. Кроме того, уменьшение экспрессии коллагена II типа и агрегана в суставном хряще приводит к сокращению производства ВМ [7].

Взаимодействия цитокинов, ферментов, продуктов распада матрикса приводят к уменьшению содержания протеогликанов в хряще, нарушению архитектоники матрикса, появлению микротрещин и надрывов хряща. Эти процессы могут усиливаться при прорастании в хрящ элементов микроциркуляторного русла. В воспалительный процесс вовлекаются синовиальная оболочка и субхондральная кость. На этом этапе возможно появление боли. Поскольку хрящ не иннервируется, боль является признаком вовлечения в патологический процесс периартикулярных тканей. Причинами боли при ОА могут быть также синовит, трабекулярные микропереломы, давление на обнаженную субхондральную кость, формирование остеофитов, повышение внутрикостного давления в связи с венозным застоем, спазм близлежащих мышц, дегенеративные изменения связок.

Клиническая картина ОА определяется конкретным суставом, вовлеченным в патологический процесс. Одной из наиболее значимых и инвалидизирующих форм ОА является гонартроз. Его основным симптомом является боль механического типа, возникающая при ходьбе и, особенно, при спуске или подъеме по лестнице. Боли локализуются в передней или внутренней частях сустава и могут иррадиировать в голень. В качестве диагностических критериев ОА коленного сустава, в наибольшей мере отражающих клинические представления об этом заболевании, используются критерии M. Lequene:

- ограничение и/или болезненность при пассивном сгибании коленного сустава (сгибание в норме не менее 135°, разгибание – 0°);
- сужение щели бедренно-большеберцового или бедренно-надколенникового суставов;
- остеофиты и/или субхондральный склероз, субхондральные кисты.

Диагноз устанавливается при наличии всех трех признаков и исключении таких заболеваний, как: ишемический некроз кости, костная болезнь Педжета, хондрокальциноз (пирофосфатная артропатия), гемохроматоз, охроноз, гемофилия, артриты, инфекции сустава (в т. ч. туберкулез), сустав Шарко (нейроартропатия), пигментный виллезнонодулярный синовит, хондроматоз.

Боль, как уже упоминалось, является наиболее распространенным клиническим проявлением ОА. Нарастание интенсивности боли наряду с уменьшением амплитуды движений, снижением мышечной силы, увеличением возраста, увеличением продолжительности заболевания является предиктором неблагоприятного прогноза, функциональных ограничений и инвалидности.

Маркеры неблагоприятного прогноза / прогрессирования ОА:

- возраст > 65 лет;
- упорный болевой синдром (ВАШ в покое > 60 мм);
- ночные боли в суставах;
- утренняя скованность > 30 мин;
- ухудшение качества жизни в течение последних 6 мес. (усиление болевого синдрома);
- наличие при МРТ отека костного мозга и изменений в субхондральной кости.

В литературе описаны факторы, ассоциированные с болью при ОА коленного сустава:

- синовит и выпот в полость сустава;
- дефицит витамина D;
- мышечная слабость;
- ожирение;
- женский пол;
- физическая активность;
- психологические факторы;
- врожденные аномалии сустава;
- повышение уровня цитокинов и маркеров воспаления;
- изменения в суставе, выявляемые при МРТ;
- изменения в суставе, выявляемые при рентгенографии.

Синовит играет решающую роль в развитии симптомов и структурных изменений при ОА. Клинически наличие боли в суставах в состоянии покоя, особенно ночью, тугоподвижность указывают на синовит. На ранних стадиях ОА воспаление локализуется в участках хрящевых дефектов, приобретая диффузный характер и хроническое течение на поздних стадиях ОА. Почти у всех пациентов с прогрессирующим ОА, которым планировались хирургические вмешательства, наблюдался синовит [9]. По данным зарубежных авторов, при симптоматическом ОА коленного сустава во время проведения МРТ отмечались утолщение синовиальной оболочки, выпот в полость сустава, наличие остеофитов и отек субхондральной кости, выявляемые у 73, 60, 67 и 65% пациентов соответственно, в то время как соответствующие значения у бессимптомной когорты больных с ОА были 0 и 7%, 12 и 7% [10]. По мере прогрессирования заболевания рецидивы синовита учащаются. Постепенно развиваются деформация и тугоподвижность суставов за счет фиброзно-склеротических и гипотрофических изменений периартикулярных тканей. При прогрессировании заболевания на уменьшение объема движений влияют сухожильно-мышечные контрактуры, остеофиты и нарушение конгруэнтности суставных поверхностей.

Синовит ассоциируется с болью и потерей хряща. Ассоциация боли и синовита была продемонстрирована в нескольких исследованиях. Так, взаимосвязь между болью и определенными повреждениями тканей при гонартрозе была показана в исследовании L. Torres et al. Синовит / синовиальный выпот, отек субхондральной кости, повреждение мениска ассоциировались с тяжестью болевого синдрома [11]. Подобная взаимосвязь боли и синовита / выпота в полость сустава продемонстрирована у больных с ОА коленного сустава с рентгенологическими изменениями и без них [12].

Низкий уровень витамина D в сыворотке крови является фактором риска развития и обострения боли при гонартрозе. Недостаток витамина D способствует развитию клинических симптомов и нарастанию интенсивности боли вследствие повышения чувствительности к ней. Пациенты с избыточным весом и дефицитом витамина D подвержены большему риску появления алгических ощущений [13]. Существует связь между дефицитом витамина D и оссалгиями, болью в спине, артралгиями [14]. В свою очередь, восполнение дефицита витамина D уменьшает интенсивность боли у пациентов с гонартрозом [15].

Мышечная слабость вносит вклад в развитие и прогрессирование ОА [16]. В частности, слабость четырехглавой мышцы бедра ассоциирована с болью при гонартрозе [17].

Ожирение и избыточный вес определяют дебют болевого синдрома при ОА коленного сустава, тогда как потеря веса уменьшает боль и снижает риск развития симптоматического ОА. В перекрестном исследовании, проведенном среди больных ОА (средний возраст – 58 лет), ожирение было связано с повышенным риском появления болей в тазобедренных, коленных, голеностопных суставах [18].

Женщины подвергаются большему риску центральной сенсibilизации, чем мужчины. Доля женщин с симптоматическим ОА значительно выше, чем доля мужчин, рентгенографические признаки ОА чаще выявляются среди женщин [19]. При ОА бедренно-надколенникового сочленения женщины сообщают о более интенсивной боли в коленном суставе, чем мужчины, независимо от рентгенологической стадии ОА [20].

Физическая активность способствует появлению болевого синдрома в суставе, в то время как регулярные физические упражнения, плавание уменьшают боль, улучшают мышечную силу и функциональную способность сустава [21]. Результаты систематического обзора показали, что благодаря физической активности увеличивается число остеофицитов, но уменьшается степень повреждения хряща [22]. Высокий уровень физической активности повышает риск эндопротезирования коленного сустава у женщин в возрасте младше 45 лет [23]. Тем не менее у пожилых пациентов долгосрочная физическая активность (3–30 мес.) не повышала вероятность появления боли и эндопротезирования коленного сустава [24].

Психологические и социально-демографические факторы способствуют развитию и прогрессированию скелетно-мышечной боли и инвалидности. У пациентов с гонартрозом распространенность психических заболеваний выше, чем можно было бы ожидать. Депрессия связана с болью у пациентов с тяжелым ОА. Когнитивные факторы (но не поведенческие) вносят вклад в развитие боли при ОА. Социально-экономические факторы влияют на симптомы остеоартрита и результаты лечения [25–28].

МРТ является чувствительным методом визуализации хряща, костного мозга, синовия, мениска и связочного аппарата суставов. В исследовании «случай – контроль» только наличие отека кости позволило отличить симптоматический гонартроз от бессимптомного ОА. Результаты систематического обзора 22 исследований показали статистически значимую связь между поражением костного мозга, синовитом / выпотом и болевым синдромом [29, 30].

Связь между болью и рентгенологическими изменениями при ОА носит противоречивый характер. Клинические и рентгенологические признаки ОА, как правило, не согла-

суются с симптомами ОА. По данным японских авторов, сужение суставной щели коррелирует с болью, особенно у мужчин. В другом популяционном исследовании 250 пациентов с ОА наличие боли было также связано с остеофитозом [31, 32].

Воспалительные маркеры (цитокины, фактор роста нервов) способствуют появлению боли. На ранней стадии ОА ИЛ-1, ФНО-α и ИЛ-6 увеличивают синтез сывороточного СРБ и амилоида А. На поздних стадиях ОА наличие синовита коррелирует как с плазменным СРБ, так и с уровнем ИЛ-6 в синовиальной жидкости. Кроме того, интенсивность боли при гонартрозе растет с увеличением уровня сывороточных СРБ, ФНО-α и ИЛ-6 [33].

Таким образом, появление боли при ОА ассоциировано с рядом модифицируемых факторов, таких как воспаление, ожирение, мышечная слабость, дефицит витамина D, учет которых имеет важное значение при выборе лечебно-профилактических мероприятий у больных ОА.

Современная терапия ОА преследует две основные цели – уменьшение патологической симптоматики и предотвращение дальнейшего прогрессирования дегенеративных процессов в суставном хряще и субхондральной кости. Препараты, используемые в лечении ОА, подразделяют на следующие группы:

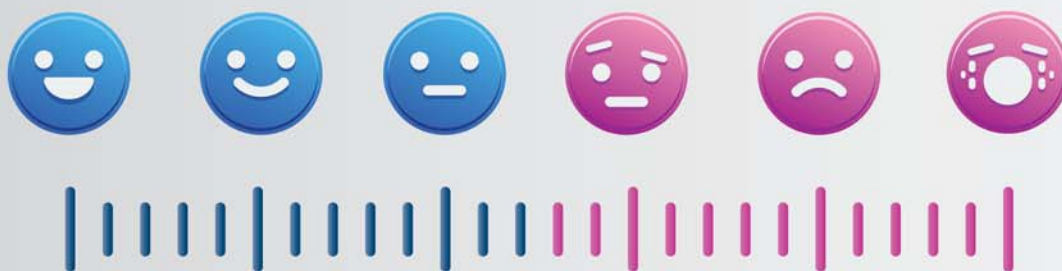
- симптоматические средства быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ацетаминофен, опиоидные анальгетики, кортикостероиды и др.), которые оказывают влияние на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление);

- модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, хондроитин, диацереин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения авокадо и сои), эффект которых проявляется более медленно по сравнению с симптоматическими средствами и длится после окончания их применения.

Хорошо известно, что именно анальгезия – первоочередная задача клинициста при лечении ОА любой локализации. НПВП являются «золотым стандартом» терапии болевого синдрома. Одним из представителей НПВП (класс оксикамов) является лорноксикам (Ксефокам), который вследствие угнетения активности изоферментов ЦОГ-1 и -2 подавляет образование провоспалительных цитокинов, ингибирует высвобождение кислородных радикалов из активированных лейкоцитов. Благодаря сложному механизму действия лорноксикам обладает выраженным анальгезирующим и противовоспалительным эффектами, при этом не оказывает опиатоподобного действия на ЦНС, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости (рис. 1).

- Сбалансированный ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2, принадлежит к оксикамовому классу НПВП
- Имеет выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие
- Все формы препарата Ксефокам быстро абсорбируются и имеют равную биодоступность
- Имеет короткий период полувыведения – снижает риск дозозависимых побочных реакций
- При отсутствии нарушений функций почек или печени специального подбора дозы для пациентов пожилого возраста не требуется
- Длительность терапии зависит от характера и течения заболевания.

Рис. 1. Фармакологические эффекты Ксефокама



боль **В** ноль

Реклама

БЫСТРЫЙ^{1,2} И МОЩНЫЙ³ НПВП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА

- Благоприятный профиль безопасности^{4,5}
- Действует на ключевые механизмы развития воспаления и боли^{1,6,7}
- Удобство применения – перорально, в/м, в/в, а также таблетки Ксефокам rapid¹



1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксефокам 2. Radhofer-Welte S, et al. Clin Drug Investig 2008;28:345-51 3. Norholt SE, et al. J Clin Pharmacol 1995;35:606-14. 4. Parada L et al. Pain Manag. 2016 Oct;6(5):445-54. 5. Moller PL, et al. Clin Drug Investig 2008;28:757-66 6. Victor Gorsky et al Pancreas-Volume 44, Number 5, July 2015 824-830 7. Агапов Manage pain март 2016 № 2:18-22

Сокращённая информация по применению. Торговое название препарата: Ксефокам/Ксефокам Репид. МНН: Лорноксикам. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления р-ра для в/в и в/м введения; таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения от слабой до умеренной степени интенсивности. Дополнительно (таб.): симптоматическая терапия ревматических заболеваний. Противопоказания: гиперчувствительность к лорноксикаму или к одному из компонентов препарата; сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости АСК и других НПВС; нарушения свертываемости крови, а также постоперационный период, сопряженный с риском кровотечения; эрозивно-язвенные и воспалительные изменения ЖКТ в стадии обострения, активное ЖКТ кровотечение, цереброваскулярное или иное кровотечение; декомпенсированная сердечная недостаточность; печеночная недостаточность или активное заболевание печени; выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, гиповолемия или обезвоживание; беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: 8-16 мг/сут в 2-3 приема. Длительность терапии определяет врач. Ксефокам Репид: в первый день лечения может быть назначено 16 мг в начальной дозе и 8 мг через 12 час. Побочное действие: часто – тошнота, боль в животе, диспепсия, диарея, рвота; нечасто – запор, метеоризм, отрыжка, сухость во рту, гастрит, язва желудка, боли в эпигастриальной области, язва двенадцатиперстной кишки, изъязвление в полости рта; анорексия, изменение веса, нарушение веса, депрессия, конъюнктивит, головокружение, сердцебиение, тахикардия, отеки, повышение показателей тестов функции печени, сыпь, зуд, потливость, артралгии, недомогание. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. Особые указания: эрозивно-язвенные поражения и кровотечения в ЖКТ в анамнезе, умеренно выраженная почечная недостаточность, состояния после хирургических вмешательств, возраст старше 65 лет, гипертония, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет. Полная информация по применению содержится в инструкции по медицинскому применению.

Максимальная концентрация в плазме достигается через 1–2 ч после приема Ксефокама внутрь. При применении формы препарата с быстрым высвобождением Ксефокам Репид максимальная концентрация в плазме крови эквивалентна таковой у лекарственных форм Ксефокама для парентерального введения. Изучение в процессе клинических испытаний лорноксикама в суточных дозах 4–16 мг для снятия боли при ОА, ревматоидном артрите и других артритах, спондилитах, боли в нижней части спины показало, что он оказался таким же эффективным, как и другие НПВП, в частности диклофенак в дозе 50 мг/сут, поэтому он успешно применяется при лечении как острой, так и хронической боли [34]. Лорноксикам отличается относительно низкой токсичностью. Побочные эффекты при его применении аналогичны возникающим при приеме других стандартных НПВП, чаще со стороны ЖКТ. Лорноксикам по способности купировать болевой синдром приравнивается к 20 мг морфина. Такие характеристики препарата позволяют применять его у больных с выраженным болевым синдромом [34]. Ксефокам выпускается в форме таблеток по 4 мг и 8 мг, быстродействующая форма Ксефокам Репид – по 8 мг.

Таким образом, лечение ОА должно основываться на использовании комплексной терапии современными высокоэффективными препаратами, воздействующими на разные патогенетические механизмы боли. Особый интерес представляет применение рапидной формы таблеток лорноксикама – Ксефокама рапид, с быстрым достижением и выраженностью анальгетического эффекта. Этот препарат может быть рекомендован как при оказании неотложной медицинской помощи, так и при планировании длительной терапии НПВП при ОА.

Литература

1. Lane N.E., Brandt K., Hawker G. et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2011. Vol. 19(5). P. 478–482.
2. Sandell L.J. Etiology of osteoarthritis: genetics and synovial joint development // *Nat Rev Rheumatol*. 2012. Vol. 8(2). P. 77–89.
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-практ. ревматология*. 2009. № 1. С. 11–17 [Galushko E.A., Bol'shakova T.V., Vinogradova I.B. i dr. Struktura revmaticheskikh zabolevanij sredi vzroslogo naseleniya Rossii po dannym ehpidemiologicheskogo issledovaniya (predvaritel'nye rezul'taty) // *Nauchno-prakt. revmatologiya*. 2009. № 1. S. 11–17 (in Russian)].
4. Kristjansson B., Honsawek S. Current perspectives in mesenchymal stem cell therapies for osteoarthritis // *Stem Cells Int*. 2014. 2014:194318. doi: 10.1155/2014/194318.
5. Panoutsopoulou K., Zeggini E. Advances in osteoarthritis genetics // *J Med Genet*. 2013. Vol. 50(11). P. 715–724.
6. Van der Kraan P.M. Understanding developmental mechanisms in the context of osteoarthritis // *Curr Rheumatol Rep*. 2013. Vol. 15(6). P. 333.
7. Maldonado M., Nam J. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis // *Biomed Res Int*. 2013. Vol. 2013. P. 284873.
8. Dai L., Zhang X., Hu X. et al. Silencing of microRNA-101 prevents IL-1 β -induced extracellular matrix degradation in chondrocytes. // *Arthritis Res Ther*. 2012. Vol. 14(6). R268.
9. Haywood L., McWilliams D.F., Pearson C.I. et al. Inflammation and angiogenesis in osteoarthritis // *Arthritis Rheum*. 2003. Vol. 48. P. 2173–2177.

10. Loeuille D., Chary-Valckenaere I., Champigneulle J. et al. Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic resonance imaging findings with disease severity // *Arthritis Rheum*. 2005. Vol. 52. P. 3492–3501.
11. Torres L., Dunlop D.D., Peterfy C. et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2006. Vol. 14. P. 1033–1040.
12. Ai F., Yu C., Zhang W. et al. MR imaging of knee osteoarthritis and correlation of findings with reported patient pain // *Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2010. Vol. 30. P. 248–254.
13. Laslett L.L., Quinn S., Burgess J.R. et al. Moderate vitamin d deficiency is associated with changes in knee and hip pain in older adults: a 5-year longitudinal study // *Ann Rheum Dis*. 2014. Vol. 73. P. 697–703.
14. Heidari B., Heidari P., Tilaki K.H. Relationship between unexplained arthralgia and vitamin D deficiency: a case control study // *Acta Med Iran*. 2014. Vol. 52. P. 400–405.
15. Heidari B., Javadian Y., Babaei M., Yousef-Ghahari B. Restorative effect of vitamin d deficiency on knee pain and quadriceps in knee osteoarthritis // *Acta Med Iran*. 2015. Vol. 53. P. 466–470.
16. Heidari B. Muscle strength, vitamin D deficiency and knee osteoarthritis // *J Babol Univ Med Sci*. 2012. Vol. 14. P. 84–9.
17. Muraki S., Akune T., Teraguchi M. et al. Quadriceps muscle strength, radiographic knee osteoarthritis and knee pain: the ROAD study // *BMC Musculoskelet Disord*. 2015. Vol. 16. P. 305.
18. Adamson J., Ebrahim S., Dieppe P., Hunt K. Prevalence and risk factors for joint pain among men and women in the West of Scotland Twenty-07 study // *Ann Rheum Dis*. 2006. Vol. 65. P. 520–524.
19. Cho H.J., Chang C.B., Yoo J.H. et al. Gender differences in the correlation between symptom and radiographic severity in patients with knee osteoarthritis // *Clin Orthop Relat Res*. 2010. Vol. 468. P. 1749–1758.
20. Glass N., Segal N.A., Sluka K.A. et al. Examining sex differences in knee pain: the multicenter osteoarthritis study // *Osteoarthritis Cartilage*. 2014. Vol. 22. P. 1100–1106.
21. Alkatan M., Baker J.R., Machin D.R. et al. Improved function and reduced pain after swimming and cycling training in patients with osteoarthritis // *J Rheumatol*. 2016. Vol. 43. P. 666–672.
22. Urquhart D.M., Tobing J.F., Hanna F.S. et al. What is the effect of physical activity on the knee joint? A systematic review // *Med Sci Sports Exerc*. 2011. Vol. 43. P. 432–442.
23. Lin W., Alizai H., Joseph G.B. et al. Physical activity in relation to knee cartilage T2 progression measured with 3 T MRI over a period of 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative // *Osteoarthritis Cartilage*. 2013. Vol. 21. P. 1558–1566.
24. Fransen M., McConnell S., Harmer A.R. et al. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review // *Br J Sports Med*. 2015. Vol. 49. P. 1554–1557.
25. Wong L.Y., Yiu R.L., Chiu C.K. et al. Prevalence of psychiatric morbidity in Chinese subjects with knee osteoarthritis in a Hong Kong orthopaedic clinic // *East Asian Arch Psychiatry*. 2015. Vol. 25. P. 150–158.
26. Dave A.J., Selzer F., Losina E. et al. Is there an association between whole-body pain with osteoarthritis-related knee pain, pain catastrophizing, and mental health? // *Clin Orthop Relat Res*. 2015. Vol. 473. P. 3894–3902.
27. Han H.S., Lee J.Y., Kang S.B., Chang C.B. The relationship between the presence of depressive symptoms and the severity of self-reported knee pain in the middle aged and elderly // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015. Vol. 24(5). P. 1634–1642.
28. Feldman C.H., Dong Y., Katz J.N. et al. Association between socioeconomic status and pain, function and pain catastrophizing at presentation for total knee arthroplasty // *BMC Musculoskelet Disord*. 2015. Vol. 16. P. 18.
29. Hayes C.W., Jamadar D., Welch G.W. et al. Osteoarthritis of the knee: comparison of MR imaging findings with radiographic severity measurements and pain in middle-aged women // *Radiology*. 2005. Vol. 237. P. 998–1007.
30. Yusuf E., Kortekaas M.C., Watt I. et al. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review // *Ann Rheum Dis*. 2011. Vol. 70. P. 60–67.
31. Muraki S., Oka H., Akune T. et al. Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study // *Osteoarthritis Cartilage*. 2009. Vol. 17. P. 1137–1143.
32. Cicuttini F.M., Baker J., Hart D.J., Spector T.D. Association of pain with radiological changes in different compartments and views of the knee joint // *Osteoarthritis Cartilage*. 1996. Vol. 4. P. 143–147.
33. Pearle A.D., Scanzello C.R., George S. et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2007. Vol. 15. P. 516–523.
34. Шостак Н.А. Люмбалгия: диагностика, подходы к терапии // *Клиницист*. 2007. № 4. С. 29–34 [Shostak N.A. Ljumbalgija: diagnostika, podhody k terapii // *Klinicist*. 2007. № 4. S. 29–34 (in Russian)].

Хондроитин сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины

К.М.Н. Г.Р. Имамединова, профессор Н.В. Чичасова

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В популяции широко распространены заболевания опорно-двигательного аппарата, среди которых остеоартроз (ОА) занимает особое место. В статье приводятся данные о распространенности ОА, отмечена тенденция к увеличению частоты заболеваемости в последние годы. Представлены факторы, затрудняющие лечение заболевания: многообразие патогенетических механизмов его развития, наличие хронической боли, прогрессирующий характер повреждения хряща и субхондральной кости, преимущественное развитие ОА у пациентов пожилого возраста, наличие коморбидных состояний. Приведены последние рекомендации по ведению больных международного комитета ESCEO 2016, в которых подтверждается необходимость назначения симптоматических медленнодействующих препаратов (СМП) уже на первом этапе медикаментозной терапии. Приводятся данные о клинической эффективности и безопасности одного из представителей СМП – хондроитин сульфата (ХС). На основании данных экспериментальных исследований показан механизм действия ХС. Представлены результаты рандомизированных клинических исследований, подтверждающих клиническую эффективность и высокий профиль безопасности препарата. Обсуждается плеiotропный эффект ХС. Представлены данные отечественных авторов об эффективности и безопасности инъекционной формы ХС, и продемонстрированы ее преимущества по сравнению с пероральными формами препарата при лечении ОА.

Ключевые слова: остеоартроз, медленнодействующие симптоматические препараты, хондроитин сульфат, инъекционная форма хондроитин сульфата.

Для цитирования: Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины // РМЖ. 2016. № 22. С. 1481–1488.

ABSTRACT

Chondroitin sulfate in locomotor system diseases: the efficacy and safety from the standpoint of evidence-based medicine

Imametdinova G.R., Chichasova N.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Musculoskeletal disorders are common in the population. Among them, osteoarthritis (OA) is of special importance. The paper summarizes data on OA occurrence and highlights the tendency to the increased morbidity in recent years. The factors which make difficulties for the treatment are discussed, i.e., a myriad of pathogenic mechanisms, chronic pain, progressive destruction of the cartilage and subchondral bone, predominantly old age, comorbidities etc. Recent ESCEO 2016 management guidelines recommend starting the treatment with symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SySADOA) early. Data on clinical efficacy and safety of one of these SySADOAs, chondroitin sulfate, are addressed. Experimental findings uncover the mechanism of action of chondroitin sulfate. Randomized clinical trials demonstrate clinical efficacy and high safety of this agent. Pleiotropic effect of chondroitin sulfate is discussed. The paper reviews domestic and international data on the efficacy and safety of injective chondroitin sulfate which is superior to oral chondroitin sulfate for OA.

Key words: osteoarthritis, symptomatic slow-acting drugs, chondroitin sulfate, injective chondroitin sulfate.

For citation: Imametdinova G.R., Chichasova N.V. Chondroitin sulfate in locomotor system diseases: the efficacy and safety from the standpoint of evidence-based medicine // RMJ. 2016. № 22. P. 1481–1488.

Заболевания опорно-двигательного аппарата широко распространены в популяции. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 4% населения планеты страдает различными заболеваниями суставов и позвоночника [1]. Особое место в структуре этих заболеваний занимает остеоартроз (ОА).

ОА – гетерогенная группа хронических дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов со сходными прогрессирующими морфологическими изменениями (хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц), приводящими к снижению функциональной активности больного и дестабилизации коморбидных состояний [2]. При определении ОА об-

ращено внимание на то, что это заболевание, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- и микроповреждении, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофитов [3].

Распространенность ОА в популяции достаточно широка, особенно у лиц пожилого возраста, и составляет 10–12% [4]. В последние годы отмечена тенденция к значительному увеличению частоты этого заболевания, в связи с чем ОА в настоящее время становится одной из основных проблем здравоохранения практически во всех странах [5],

включая Россию. Так, результаты эпидемиологического исследования, проведенного отечественными авторами, показали, что заболеваемость ОА в России только за период с 2010 по 2014 г. выросла на 12,1% [6]. Актуальность проблемы подтверждается и данными ВОЗ: предполагают, что к 2020 г. заболеваемость ОА может достичь 57% [7].

Ведущее место в клинической картине ОА занимают боль и нарушение функции суставов, приводящие к ухудшению качества жизни, преждевременной потере трудоспособности. Наиболее часто поражаются коленные и тазобедренные суставы, при этом самая частая локализация – коленные суставы, распространенность симптоматического гонартроза в популяции составляет 24%. По данным ВОЗ, ОА коленных суставов находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин, на 8-м – у мужчин [8].

Лечение ОА является достаточно сложной задачей и определяется целым рядом факторов, таких как многообразие патогенетических механизмов развития заболевания; наличие хронической боли; прогрессирующий характер повреждения хряща и субхондральной кости; преимущественное развитие ОА у пациентов пожилого возраста; наличие коморбидных состояний, требующих использования лекарств для их лечения; необходимость длительного многолетнего лечения, что заставляет применять препараты с хорошим профилем безопасности и отсутствием значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами. К настоящему времени установлено, что терапия ОА должна носить комплексный характер, включающий немедикаментозные и медикаментозные методы.

В 2014 г. международный комитет ESCEO в соответствии с данными доказательной медицины и рекомендациями международных экспертов предложил алгоритм ведения больных с ОА: в качестве первого шага в фармакологическом лечении предложено использовать парацетамол или симптоматические медленнодействующие препараты (СМП), которые способны оказывать воздействие на метаболические процессы в хрящевой ткани и регенерацию репаративных возможностей хондроцитов [5, 9].

В 2016 г. вышли дополнения к алгоритму 2014 г. в связи с накоплением данных о недостаточно приемлемой переносимости парацетамола. Парацетамол широко рекомендовался, хотя он незначительно уменьшал боль, не оказывал достоверного влияния на скованность и функцию суставов. Считалось, что препарат безопасен и дешев [10].

Однако в последнее время накопились данные об увеличении риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени [11]. Установлено, что лечение парацетамолом в дозе > 3 г/сут ассоциируется с увеличением риска госпитализации из-за ЖК-перфораций, язв или кровотечений [12], со снижением функции почек у женщин при длительном употреблении или приеме > 3 г/сут, со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 30 мл/мин, с повышением артериального давления у мужчин и женщин [13–15]. В последнем метаанализе 2016 г., включившем 18 880 исследований, 665 889 больных при сравнении пациентов, принимающих и не принимающих парацетамол, было показано, что прием парацетамола ассоциировался с увеличением смертности, частоты сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных нежелательных явлений, а также со снижением СКФ почек до 30 мл/мин [16]. В этой связи последняя рекомендация ESCEO 2016 предлагает в качестве первой фармакологической интервенции при ОА именно СМП, а па-

рацетамол допускается использовать коротким курсом в качестве дополнительной анальгезии (если требуется) [17].

По современным представлениям, фармакологическое действие СМП связано с подавлением активации цитокинового каскада, сопровождающего развитие хронического воспаления и деструкцию хрящевой ткани, что подчеркивает их патогенетически обусловленное действие при ОА [18].

К настоящему времени среди СМП в лечении ОА наибольшая доказательная база имеется для хондроитин сульфата (ХС) [19–22]. ХС является естественным компонентом элементов хряща и играет биологически активную роль во многих процессах метаболизма различных структур сустава. По химической структуре ХС – сульфатированный гликозаминогликан, состоящий из длинных неразветвленных полисахаридных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. Большинство N-ацетилгалактозаминовых остатков сульфатированы в 4-м и 6-м положениях: хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Важным фактом является то, что разновидности ХС отличаются молекулярным весом и имеют различия в чистоте и биодоступности. Полисахаридные цепи, создавая ковалентные связи с белками, образуют протеогликаны, которые совместно с макромолекулами коллагена обеспечивают растяжимость ткани экстрацеллюлярного матрикса и ее устойчивость к компрессии. Молекула ХС принимает участие в транспорте воды, аминокислот и липидов в аваскулярных участках хряща, что обеспечивает вязкоэластичные и механические свойства ткани, способствуя нормальному функционированию хряща [23].

Многообразие механизмов действия ХС установлено результатами целого ряда экспериментальных исследований. Применение ХС у животных моделей вызывало значимое уменьшение апоптоза хондроцитов [24], приводило к увеличению продукции протеогликанов хондроцитами, оказывало протективное влияние на хрящ [25].

В экспериментах *ex vivo* и *in vitro* ХС эффективно подавлял синтез матриксных металлопротеиназ (ММП), включая ММП-3, ММП-9, ММП-13, предотвращая хрящевую и костную деструкцию [26–28].

Согласно современным представлениям, ключевую роль в развитии ОА играет ИЛ-1 β . Этот цитокин вызывает индукцию катаболических процессов, включая гиперэкспрессию других провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ-6, ММП, синтаза азота, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2). Показано, что ХС подавляет индуцированную ИЛ-1 β экспрессию генов синтазы азота, ЦОГ-2 и простагландина E2 (mPGES-1) [29, 30], уменьшает уровень ИЛ-6 в сыворотке крови [31], стимулирует продукцию синовиоцитами высокомолекулярной гиалуроновой кислоты [32]. Не менее значимая роль в патогенезе ОА принадлежит оксиду азота (NO), который способен ингибировать синтез макромолекул хряща, повышать активность ММП, увеличивать количество простагландинов и лейкотриенов, уменьшать выработку противовоспалительных цитокинов, способствовать апоптозу хондроцитов [33]. В исследовании T. Conrozier показано, что ХС подавляет NO-индуцированный апоптоз хондроцитов [34]. Кроме того, использование ХС улучшает микроциркуляцию в субхондральной кости за счет подавления синтеза липидов, связывания E-селектина, мобилизации фибрина, липидов и холестерина в кровеносных сосудах субхондральной кости. Получены интересные данные о возможности ХС уменьшать резорбцию субхондральной кости [32], ингибировать про-

дукцию ЦОГ-2, простагландина Е2 и ММП ИЛ-1-стимулированными остеобластами в субхондральной кости [35]. В экспериментальных исследованиях продемонстрирована также способность ХС подавлять воспалительный процесс, ингибируя фактор ядерной транслокации – NF- κ B. На модели адьювантного артрита у крыс показано, что ХС достоверно уменьшал выраженность артрита, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка (СРБ) и фагоцитарную активность [36, 37].

Таким образом, представленные данные убедительно демонстрируют, что препарат обладает многообразными механизмами действия и может оказывать влияние на различные механизмы развития и прогрессирования ОА.

Клиническая эффективность и переносимость ХС у больных ОА изучены в достаточно большом количестве рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Наличие у ХС анальгетического и противовоспалительного эффектов было установлено в серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и подтверждено результатами ряда метаанализов [38–44]. Особый интерес представляет работа, показавшая наличие симптоматического противовоспалительного и анальгетического эффекта ХС по данным МРТ. Так, в 2-летнем РКИ ХС не уступал по эффективности целекоксибу в отношении боли (индекс WOMAC) и выраженности синовита (МРТ) при гонартрозе у 194 больных. Анальгетический эффект целекоксиба проявлялся раньше, чем при использовании ХС, но через 6 мес. этот эффект был равнозначным [44].

Чрезвычайно важным представляется и вопрос о возможности структурно-модифицирующего действия ХС. Результаты ранее проведенных многолетних РКИ с использованием рентгенологического метода оценки размера щели коленного сустава при производстве снимков в горизонтальном положении пациента, подтвержденные метаанализами, показали, что помимо симптоматического действия ХС способен замедлять прогрессирование сужения суставной щели при ОА [45–52].

В 2001 г. D. Uebelhart et al. опубликовали результаты годичного плацебо-контролируемого исследования у больных ОА коленных суставов. Показано, что у больных, получавших ХС, отсутствовало прогрессирование сужения суставной щели по сравнению с плацебо. Кроме того, у больных, получавших ХС, отмечалось достоверное снижение маркеров дегградации хряща (кератан сульфата) и маркеров деструкции костной ткани (пиридинолина и дезоксипиридинолина) ($p < 0,001$), а в группе, получавшей плацебо, – повышение этих показателей [45]. С учетом изменившихся требований к оценке размера суставной щели при гонартрозе в недавних исследованиях уже использовались компьютерные технологии, что подтвердило в большой когорте больных ОА ($n = 1000$) возможности ХС модифицировать структуру коленного сустава [50]. К 2013 г. M. Hochberg et al. обобщили и представили данные анализа всех РКИ, метаанализов и систематических обзоров, посвященных исследованию эффективности ХС при ОА. Авторы использовали базу данных MEDLINE за 16 лет (1996–2012 гг.) [52]. Эти данные доказывают, что ХС обладает симптоматическим действием, и указывают на возможность замедления сужения суставной щели при использовании препарата.

Особо следует отметить хорошую переносимость и высокий профиль безопасности ХС, которые были отмечены во всех известных клинических исследованиях, в т. ч. и при длительном применении. EULAR рассматривает ХС в каче-

стве одного из самых безопасных лекарственных средств для лечения ОА. Показано, что препарат имеет значение токсичности, равное 6 по 100-балльной шкале [19]. А. М. Hochberg et al. подчеркнули, что ХС имеет лучший профиль безопасности по сравнению с таковым других лекарственных средств для лечения ОА [52]. Высокий профиль безопасности позволяет назначать препарат пациентам с ОА с наличием коморбидных состояний. Весьма актуальным является отсутствие значимого лекарственного взаимодействия ХС с другими лекарственными средствами, что очень важно для пациентов с ОА, зачастую использующих широкий спектр препаратов для лечения сопутствующих заболеваний [53].

Таким образом, полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о наличии у ХС собственного анальгетического и противовоспалительного действия, позволяющего уменьшить дозу НПВП, демонстрируют возможность замедления сужения суставной щели при использовании препарата и высокий профиль его безопасности.

Следует подчеркнуть, что использование ХС для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов поддержано рекомендациями EULAR, Международного общества по изучению ОА (OARSI) и комитета ESCO [9, 19–21, 54].

В последние годы проведена серия экспериментальных исследований, результаты которых показали, что ХС обладает плеiotропным эффектом и может применяться и при других заболеваниях. Получены данные, в которых показана способность ХС ингибировать NF- κ B в гепатоцитах [36]. На модели адьювантного артрита у крыс ХС значительно уменьшал выраженность артрита, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, СРБ и фагоцитарную активность. Показано, что подавление NF- κ B может приводить к положительным эффектам ХС в хряще, синовиальной оболочке, гепатоцитах. Также были опубликованы данные, полученные в эксперименте на кроликах, имеющих артрит и нарастающую сосудистую патологию вследствие атеросклероза [55]: ХС снижал маркеры системного воспаления (ИЛ-6 и СРБ), приводил к отчетливому снижению проявлений атеросклероза при рестенозе бедренной артерии и уменьшал проявления атеросклероза в аорте. Также в экспериментальных исследованиях было показано, что ХС способен улучшать состояние дермальных кератиноцитов и фибробластов: он ингибировал опосредованную амфигулином пролиферацию кератиноцитов [56], дозозависимо увеличивал продукцию нативных гиалуронатов и гликозаминогликанов в дермальных фибробластах человека [57], кератиноцитах [58]. Кроме того, ХС, являясь большой гигроскопической молекулой, способствует удержанию воды клетками, улучшая гидратацию кожи [59]. Эти исследования показали, что ХС может редуцировать активацию NF- κ B и в других тканях. Это позволяет предположить возможность использования ХС и при других заболеваниях, связанных с активацией NF- κ B, в частности, при болезни Альцгеймера, атеросклерозе, болезни Паркинсона, кожном псориазе.

Интересные данные получены в ходе проведения рандомизированного плацебо-контролируемого 3-месячного исследования эффективности ХС у 129 пациентов с гонартрозом и кожным псориазом [60]. Авторы показали, что помимо симптом-модифицирующего эффекта ХС в отношении клинических проявлений ОА было выявлено и достоверное улучшение плантарного псориаза (по индексу тяжести – PASI и при оценке общего состояния больных по ВАШ).

Остается не вполне ясным, оказывает ли ХС у больных с ОА и сопутствующим кожным псориазом непосредственно нормализующее влияние на клетки дермы, или уменьшение проявлений псориаза связано с сокращением использования НПВП по мере проявления симптоматического эффекта ХС. Тем не менее эти данные очень интересны. По-видимому, последующие исследования позволят определить степень эффективности ХС и при других заболеваниях.

Большинство известных к настоящему времени препаратов ХС выпускается в виде форм для перорального применения. Установлено, что при попадании в ЖКТ происходит разрушение большинства молекул ХС, и в системный кровоток попадают преимущественно низкомолекулярные дериваты, имеющие низкий потенциал терапевтической активности. По некоторым данным, доля нативных молекул в системном кровотоке при пероральном приеме составляет всего 10%. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 3–4 ч после приема, а в синовиальной жидкости – через 4–5 ч. В среднем биодоступность ХС при пероральном приеме составляет 12–15% [61, 62]. Исследование фармакокинетических особенностей инъекционных форм ХС показало, что при в/м введении значительные концентрации препарата в системном кровотоке выявляются уже через 30 мин, а максимальная концентрация достигается через 1 ч. В синовиальной жидкости препарат выявляется уже через 15 мин после в/м инъекции, а максимальная концентрация ХС в хрящевой ткани достигается через 48 ч [63]. Внутримышечный способ введения ХС увеличивает биодоступность и долю нативных молекул в системном кровотоке, благодаря чему может повышаться эффективность проводимой терапии, быстрее развиваться симптоматический эффект.

Отечественные клиницисты в течение многих лет с успехом используют препарат Хондрогард (ХГ), представляющий собой раствор для в/м введения, однократная доза которого содержит 100 мг ХС натрия. Препарат назначается по стандартной схеме: первые 3 инъекции 1 мл (100 мг) через день, последующие – 2 мл (200 мг) через день.

К настоящему времени опубликованы результаты открытых проспективных исследований ХГ, проведенных отечественными авторами, показавшие высокую эффективность и хорошую переносимость этого лекарственного средства.

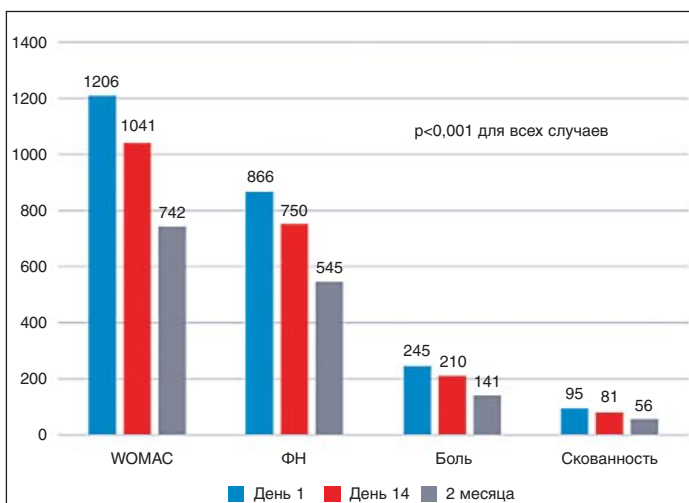


Рис. 1. Динамика показателей WOMAC: функциональной недостаточности, боли, скованности (средние значения в мм) [64]

В отечественном 2-месячном проспективном когортном исследовании оценивали эффективность, переносимость и безопасность ХС (препарата Хондрогард) у 70 пациентов с достоверным диагнозом ОА коленных суставов при в/м применении [64]. В качестве показателей эффективности использовались динамика индекса WOMAC в целом, а также отдельных параметров: значения боли, скованности и функциональной недостаточности. Оценивались динамика изменений скорости ходьбы на 15 м, потребность в НПВП на протяжении исследования и общая оценка эффективности лечения пациентом в конце исследования, частота и характер нежелательных реакций (НР), их связь с исследуемым препаратом. Всем пациентам проводилось в/м введение ХС на протяжении 2-х мес. через день (30 процедур). Первые 3 инъекции выполнялись в дозе 1 мл (100 мг), последующие – 2 мл (200 мг).

Из 70 участников исследования его полностью завершили 66 пациентов (94%), 4 человека (6%) выбыли: 3 – в результате появления НР и 1 – из-за отсутствия эффекта от проводившейся терапии. Терапия ХС в виде в/м инъекций была эффективна у большинства больных.

Уже через 2 нед. терапии было отмечено статистически значимое улучшение как отдельных показателей: боль, скованность, функциональная недостаточность (ФН), так и WOMAC в целом по сравнению с исходными данными. При продолжении лечения ко 2-му мес. терапии выраженность клинического эффекта нарастала (рис. 1). Все значения индекса WOMAC (боль, скованность, ФН) снизились на 43, 41 и 37% соответственно.

Следует отметить, что терапия ХГ значительно уменьшала потребность больных в НПВП. Полностью прекратили прием НПВП 28 (40%) человек, а уменьшили дозу в 2 раза или стали принимать НПВП не чаще 1 раза в 3 дня – 21 (30%) от общего числа участников. Прекратили прием НПВП 2 человека, но отметили усиление симптоматики и в дальнейшем выбыли из исследования. Оценка эффективности препарата проводилась пациентами в конце исследования. Положительный эффект от проводившейся терапии отметили 90% пациентов (хороший эффект – 59% пациентов, удовлетворительный – 31%) (рис. 2). В ходе исследования отмечена хорошая переносимость препарата. Основными НР были локальные реакции: небольшие гематомы в месте введения

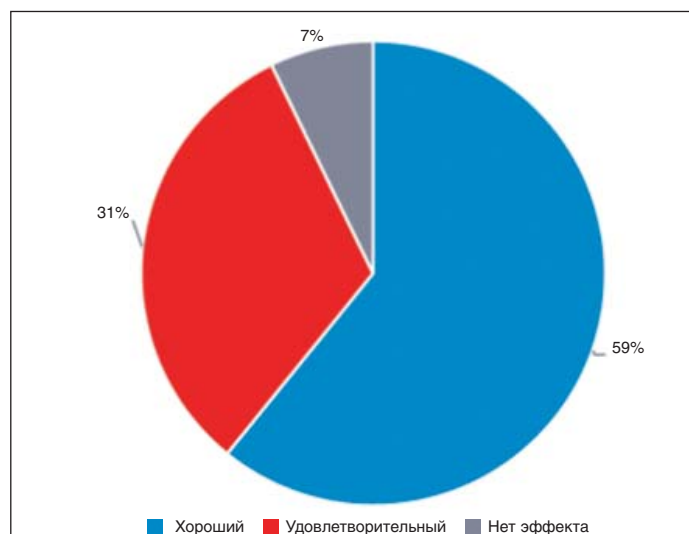


Рис. 2. Общая оценка пациентами эффективности терапии [64]

препарата – у 8 (11%) человек (что указано в инструкции по применению Хондрогарда), болезненные уплотнения в месте инъекции – у 2 (3%), кожный зуд, папулезная сыпь – у 4 (6%), чувство жара после инъекции – у 1 (1%), тошнота, диарея – у 1 (1%). Серьезные НР отсутствовали.

Сравнительное исследование по оценке эффективности и переносимости НПВП (1-я группа) и комбинации ХГ и НПВП (2-я группа) проводили у 100 пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. Использовалась стандартная схема введения препарата. Через 2 мес. лечения отмечено достоверное уменьшение боли (по ВАШ), индекса Лекена, продолжительности утренней скованности в группе, получавшей ХГ, по сравнению с таковыми в группе, получавшей монотерапию НПВП ($p < 0,05$ во всех случаях). Общая оценка эффективности лечения ХГ была «очень хорошей» и «хорошей» по мнению подавляющего большинства больных (82%), что совпадало с мнением врача (86%). НР, не требовавшие отмены препарата, наблюдались у 8 (16%) пациентов в 1-й группе и у 9 (18%) человек во 2-й группе [65].

Еще в одном сравнительном исследовании оценивали эффективность комбинации НПВП и ХГ по сравнению с монотерапией НПВП. Показано достоверное уменьшение индекса Лекена и WOMAC у больных, получавших НПВП + ХГ на 8–10-й день терапии, с последующим нарастанием выраженности эффекта к 28–30-му дню, а в группе НПВП – на 28–30-й день. Следует отметить, что в группе больных, получавших ХГ, достигнутый эффект сохранялся в течение 1 мес. наблюдения после отмены терапии, по сравнению с НПВП (больные наблюдались еще 1 мес. после завершения лечения в соответствии с дизайном исследования) [66].

Результаты исследования, проведенного В.П. Волошиным и соавт., показали, что из 422 пациентов с ОА коленных суставов, получавших ХГ по стандартной схеме, отмечено полное исчезновение боли у 326 (77,3%) пациентов через 2 мес. лечения. Суммарное уменьшение боли (ВАШ), скованности, функциональной недостаточности (WOMAC) на 51,1, 39,3 и 40,7% соответственно наблюдалось к окончанию приема препарата. НР в виде гиперемии в месте инъекций возникли у 24 пациентов (5,7% от общего числа пациентов). Изжога, отмеченная в 6 случаях (1,4%), имела временный характер и была купирована после коррекции диеты. Тошнота, выявленная в 4 случаях (1%), исчезла самостоятельно [67].

В открытом клиническом исследовании, включавшем 60 пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов (36 и 24 соответственно), были использованы 2 различные схемы введения ХГ. Больные были разделены на 2 группы по 30 человек. Больные 1-й группы получали препарат в дозе 200 мг ежедневно (всего 20 инъекций), 2-й группы – 200 мг через день. Продолжительность лечения в 1-й и 2-й группах составила 20 и 40 дней соответственно. Для оценки эффективности использовались ВАШ (динамика боли), индекс Лекена, опросник SF-36 (качество жизни). Проводилась оценка общей эффективности лечения по мнению пациента и врача. Отмечены достоверное снижение индекса Лекена к окончанию лечения у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с исходными данными ($p < 0,0000001$ в обеих группах), улучшение качества жизни – у всех пациентов ($p < 0,0001$). Через 10 дней лечения 23 пациента 2-й группы полностью отказались от приема НПВП. По мнению врача и пациента, эффективность терапии была «очень хорошей» и «хорошей» у 95% пациентов. Кратковременная болезненность в месте инъекции, вздутие живота и усиление артралгий были отмечены у 3 (10%) пациентов 1-й группы, у 4 (13%) пациентов 2-й группы и не потребовали отмены ХГ [68]. Данные вышеуказанных исследований кратко представлены в таблице 1.

Помимо результатов исследований эффективности ХГ при ОА имеются данные о положительных результатах при его использовании в лечении болей при поражении других областей опорно-двигательного аппарата (табл. 2).

В сравнительное исследование были включены 32 пациента с болью в нижней части спины, обусловленной артрозом фасеточных суставов и поражением крестцово-подвздошного сочленения. Больные были разделены на 2 группы по 16 человек. Пациенты обеих групп получали НПВП, миорелаксанты, витамины, массаж, ЛФК. Больные основной группы помимо этой терапии дополнительно получали паравертебральные лечебно-медикаментозные блокады с раствором новокаина 0,25% 10 мл + ХГ 200 мг через день (всего 15 процедур). Через 21 день лечения полное исчезновение боли в основной группе отметили 50%, а через 30 дней – 68,7% пациентов, тогда как в контрольной группе эти показатели были значительно хуже – у 24,9 и 30,7% пациентов соответственно. Отмечена хорошая переносимость лечения, НР не было [69].

По нашему мнению, в данной работе нельзя однозначно трактовать полученные результаты, т. к. не было группы

Таблица 1. Эффективность Хондрогарда у больных ОА коленных и тазобедренных суставов (данные отечественных исследований)

Автор	Дизайн исследования	Число больных	Длительность исследования	Способ введения ХГ	Результаты
Алексеева Л.И. и соавт., 2013 [64]	Открытое проспективное	70 (ОА коленных суставов)	2 мес.	Первые 3 дня по 100 мг в/м ч/д, далее – по 200 мг в/м ч/д	Достоверное уменьшение боли, скованности, улучшение функции, снижение потребности в НПВП
Пешехонова Л.К. и соавт., 2014 [65]	Открытое сравнительное проспективное (2 группы)	100 (ОА коленных, тазобедренных суставов)	2 мес.	Первые 3 дня по 100 мг в/м ч/д, далее – по 200 мг в/м ч/д	Достоверное уменьшение боли, скованности по сравнению с НПВП
Удовика М.И., 2014 [68]	Открытое сравнительное проспективное (2 группы)	60 (ОА коленных и тазобедренных суставов)	40 дней	2 схемы: 200 мг в/м ежедневно, 200 мг в/м ч/д	Уменьшение боли, скованности, улучшение функции, повышение качества жизни, снижение потребности в НПВП в обеих группах
Волошин В.П. и соавт., 2015 [67]	Открытое проспективное	422 (ОА коленных суставов)	2 мес.	Первые 3 дня по 100 мг в/м ч/д, далее – по 200 мг в/м ч/д	Уменьшение боли, скованности, улучшение функции, снижение потребности в НПВП

Таблица 2. Эффективность Хондрогарда у больных с поражением других областей опорно-двигательного аппарата (данные отечественных исследований)

Автор	Дизайн исследования	Число больных	Длительность исследования	Способ введения ХГ	Результаты
Игнатова А.В., 2013 [69]	Открытое проспективное сравнительное (2 группы)	32 (артроз фасеточных суставов)	30 дней	Паравертебрально 200 мг (+ раствор новокаина) ежедневно	Более быстрое уменьшение боли, скованности, улучшение функции по сравнению с контрольной группой
Барулин А.Е. и соавт., 2013 [71]	Открытое проспективное сравнительное (3 группы)	90 (хроническая неспецифическая боль в спине)	10 дней	1. Паравертебрально 200 мг ежедневно 2. 200 мг в/м ежедневно	Более быстрое уменьшение боли, скованности, улучшение функции в 2-х группах по сравнению с контрольной
Балуева Т.В., 2013 [72]	Открытое проспективное сравнительное (2 группы)	40 больных, перенесших инсульт (боль в плечевом суставе)	40 дней	100 мг в/м ежедневно	Достоверное уменьшение боли, улучшение функции, повышение качества жизни, уменьшение потребности в НПВП по сравнению с группой контроля

сравнения с использованием паравертебрального введения только анестетика.

Похожие результаты получены в другом исследовании – было продемонстрировано уменьшение боли при паравертебральном введении ХГ в комбинации с стандартной терапией НПВП, миорелаксантами, сосудистыми препаратами (пентоксифиллин) и витаминами группы В по сравнению с использованием только стандартной терапии у пациентов с остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника [70].

А.Е. Барулиным и соавт. была проведена оценка эффективности ХГ при хронической неспецифической боли в спине (n=90). Пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й группе получали терапию ХГ паравертебрально ежедневно 200 мг на протяжении 10 дней и традиционную анальгетическую фармакотерапию, во 2-й группе – ХГ в/м ежедневно 200 мг на протяжении 10 дней и анальгетики, в 3-й – только анальгетики. В результате исследования были отмечены уменьшение боли, скованности и улучшение функциональной активности во всех 3-х группах. При этом более быстрое развитие эффекта отмечалось у пациентов 1-й группы (при паравертебральном введении ХГ) – в среднем на 3–4-е сут, в 2-й группе – на 6–7-е сут, в 3-й группе – на 9-е сут. Максимальный эффект у пациентов 1-й и 2-й групп развивался к 10-му дню лечения, что сопровождалось помимо дальнейшего уменьшения боли и скованности увеличением объема движений в позвоночнике, тогда как в 3-й группе этого не наблюдалось [71].

Т.В. Балуева и соавт. провели оценку анальгетического эффекта ХГ при ОА плечевого сустава у 40 больных, перенесших инсульт, получавших традиционную терапию НПВП, кинезотерапию, массаж в сочетании с в/м инъекциями ХГ (100 мг ежедневно) № 20 в область надостной и дельтовидной мышц в сравнении с традиционной терапией. В результате лечения отмечено, что использование ХГ приводило к достоверно большему анальгетическому эффекту с улучшением функции сустава по сравнению с таковыми в контрольной группе. Так, выраженность боли (по ВАШ) уменьшилась в среднем на 50 мм и 30 мм соответственно ($p<0,05$). Объем движения в плечевом суставе увеличивался в среднем на 280° в основной группе и на 16° – в группе контроля ($p<0,05$). Индекс мобильности увеличивался в большей степени у больных, получавших терапию ХГ, – в среднем на 5,5, а в группе контроля – на 3,1 ($p<0,05$). Качество жизни улучшилось на 16,7 и 12 ($p<0,05$). При этом пациенты, получавшие дополнительно терапию ХГ, испытывали меньшую потребность в НПВП. В

ходе исследования не было зарегистрировано НР, хотя все больные имели тяжелую сосудистую патологию [72].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что препарат Хондрогард, представляющий собой раствор ХС натрия для в/м применения, обладает достоверным симптоматическим эффектом, уменьшая боль, скованность и улучшая функциональные показатели. Преимуществами препарата являются более быстрое наступление эффекта за счет высокой биодоступности в/м формы, возможность относительно быстрой отмены или снижения дозы НПВП на фоне лечения, а также хорошая переносимость, в т. ч. у больных с коморбидными состояниями. Возможно использование ХГ в начале лечения больных ОА для более быстрого купирования симптомов заболевания.

Литература

- Насонов Е.Л. Бoleвой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата // Вrach. 2002. № 4. С. 15–19 [Nasonov E.L. Bolevoy sindrom pri patologii oporno-dvigatel'nogo apparata // Vrach. 2002. № 4. S. 15–19 (in Russian)].
- Наумов А.В., Шамуилова М.М. Остеоартроз в современной клинической практике: анализ факторов и рекомендации // Терапевт. 2009. № 10. С. 5–33 [Naumov A.V., Shamuilova M.M. Osteoartroz v sovremennoy klinicheskoy praktike: analiz faktorov i rekomendatsii // Terapevt. 2009. № 10. S. 5–33 (in Russian)].
- Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M. et al. Call for Standardized Definitions of Osteoarthritis and Risk Stratification for Clinical Trials and Clinical Use // Osteoarthritis Cartilage. 2015. Vol. 23 (8). P. 1233–1241, doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036.
- Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of health care // Ann Rheum Dis. 2001. Vol. 60 (2). P. 91–98.
- Наумов А.В., Алексеева Л.И., Верткин А.Л. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. М., 2015 [Naumov A.V., Alekseeva L.I., Vertkin A.L. Vedenie bolnykh s osteoartritom i komorbidnostyu v obschey vrachebnoy praktike. Klinicheskie rekomendatsii konsensusa ekspertov Rossiyskoy Federatsii. M., 2015 (in Russian)].
- Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Эрлес Ш.Ф. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. // Научно-практическая ревматология. 2016. № 54(3). С. 266–270 [Balabanova R.M., Dubinina T.V., Erdes S.F. Dinamika zaboлеваemosti revmaticheskimi zabolevaniyami vzroslogo naseleniya Rossii za 2010–2014 gg. // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2016. № 54 (3). S. 266–270 (in Russian)].
- World Health Statistics 2012: Geneva World Health Organization.
- 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. Vol. 53 (3). P. 368–374.
- Bruyere O., Cooper 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. P. 253–263.
- Zang W., Nuki G., Moscovitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 // Osteoarthritis Cartilage. 2010. Vol. 18. P. 476–499.
- FDA. Drug Safety Communication 13 January 2011: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver failure. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm>; 2011 [accessed 01.06.15].
- Rahme E., Bakun A., Nedjar H. et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with NSAIDs and acetaminophen among elderly in Quebec, Canada // Am J Gastroenterol. 2008. Vol. 103. P. 872–882.

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



13. Curhan G.C., Knight E.L., Rosner B. et al. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women // *Arch Int Med.* 2004. Vol. 164. P. 1519–1524.
14. Curhan G.C., Willet W.C., Rosner B., Stampfer M.J. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women // *Arch Int Med.* 2002. Vol. 162. P. 2204–2208.
15. Forman J.P., Rimm E.B., Curhan G.C. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men // *Arch Int Med.* 2007. Vol. 167. P. 394–399.
16. Roberts E., Nunes V.D., Buckner S., Latchem S. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies // *Ann Rheum Dis.* 2016. Vol. 75. P. 552–559, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.
17. Bruyere O., Cooper 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 real-life setting // *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2016. Vol. 45. P. 3–11.
18. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. № 3 (53). С. 247–265 [Nasonov E.L., Jahno N.N., Karateev A.E. i soavt. Obshhie principy lecheniya skelsetno-myshechnoj boli: mezhdisciplinarnyj konsensus // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2016. № 3 (54). S. 247–265 (in Russian)].
19. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendation 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. Vol. 62. P. 1145–1155.
20. Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic (ESCISIT) // *Ann Rheum Dis.* 2005. Vol. 64. P. 669–681.
21. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic (ESCISIT) // *Ann Rheum Dis.* 2007. Vol. 66. P. 377–388.
22. Reichenbach S., Sterchl R., Scherer M. et al. Meta-analysis: Chondroitin for osteoarthritis of the knee and hip // *Ann Int Med.* 2007. Vol. 146. P. 580–590.
23. Conte A., Volpi N., Palmieri L. et al. Biochemical and pharmacological aspects of oral treatment with chondroitin sulfate // *Arzneim/Drug Res.* 1995. Vol. 45. P. 918–925.
24. Caraglia M., Beninati S.D., Alessandro A.M. et al. Alternative therapy of earth elements increases the chondroprotective effects of chondroitin sulfate in mice // *Exp Mol Med.* 2005. Vol. 37. P. 476–481.
25. Uebelhart D., Thonar E., Zhang J., Williams J. Protective effect of exogenous 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbits // *Osteoarthritis Cartilage.* 1998. Vol. 6 (supl. A). P. 6–13.
26. Taniguchi S., Ryu J., Seki M. et al. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs // *J Orthop Res.* 2012. Vol. 30 (5). P. 673–678.
27. Monfort J., Nacher M., Montell E. et al. Chondroitin sulfate and Hyaluronic acid (500–730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes // *Drugs Exp Clin Res.* 2005. Vol. 31. P. 71–76.
28. Chou M.M., Vergnolle N., McDougall J.J. et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1 β , matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis // *Exp Biol Med.* 2005. Vol. 230. P. 255–262.
29. Chan P.S., Caron J.P., Orth M.W. Shot-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin beta glucosamine and chondroitin sulfate // *J Rheumatol.* 2006. Vol. 33. P. 1329–1340.
30. Yaron I., Shirasi R., Judovich R., Yaron M. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E2 production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis // *Ann Rheum Dis.* 2000. Vol. 59 (Suppl.1). P. 265.
31. Cho S.Y., Sim J.S., Jeong C.Y. et al. Effects of low molecular weight chondroitin sulfate on type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice // *Biol Pharm Bull.* 2004. Vol. 27. P. 47–51.
32. David-Raoudi M., Deschrevel B., Leclercq S. et al. Chondroitin sulfate increases hyaluronan production by human synoviocytes through differential regulation of hyaluronan synthases: Role of p38 and Akt // *Arthr Rheum.* 2009. Vol. 60. P. 760–770.
33. Hashimoto S., Takahashi K., Amiel D. et al. Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis // *Arthr Rheum.* 1998. Vol. 41. P. 1266–1274.
34. Conrozier T. Death of articular chondrocytes. Mechanisms and protection // *Pres Med.* 1998. Vol. 21. P. 1859–1861.
35. Pecchi E., Priam S., Mladenovic Z. et al. A potential role of chondroitin sulfate on bone in osteoarthritis: inhibition of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases synthesis in interleukin-1-stimulated osteoblasts // *Osteoarthritis Cartilage.* 2012. Vol. 20 (2). P. 127–135.
36. Largo R., Sanches-Pernaute O., Moreno-Rubio J. et al. Chondroitin sulfate prevents synovial inflammation in an experimental model of chronic arthritis, which might be mediated by the inhibition of the NF- κ dependent pathway // *Osteoarthr. Cart.* 2008. Vol. 16 (Supl. 4). P. 28–29.
37. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule // *Inflammopharmacology.* 2011. Vol. 19 (6). P. 299–306.
38. Morreale P., Manopulo R., Galati M. et al. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin-sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis // *J Rheum.* 1996. Vol. 23. P. 1385–1391.
39. Uebelhart D., Knussen O., Theiler R. Ability of oral chondroitinsulfate in painful knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled, multicenter 6 month trial // *Osteoarthritis Cartilage.* 1999. Vol. 7 (Supl. A). Abstr. 144.
40. Mazieres B., Combe B., Phan van A., Tondut J., Grynfeldt M. Chondroitin sulphate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo-controlled multicenter clinical study // *J Rheumatol.* 2001. Vol. 28. P. 173–181.
41. Lebb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A meta-analysis of chondroitin-sulfate in the treatment of osteoarthritis // *J Rheum.* 2000. Vol. 27. P. 205–211.
42. Bana G., Jamard B., Verrouil E., Mazieres B. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview // *Adv Pharmacol.* 2006. Vol. 53. P. 507–522.
43. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis // *JAMA.* 2000. Mar 15. Vol. 283(11). P. 1469–1475.
44. Pelletier J.P., Raunanauld J.P., Beaulieu A. et al. In a two-year double-blind randomized controlled multicenter study, chondroitin sulphate was significantly superior to celecoxib at reducing cartilage loss with similar efficacy at reducing disease symptoms in knee osteoarthritis patients // *Arthr Rheum.* 2015. Vol. 67 (S10): Abstract Supplement 2015 ACR/ARHR Annual Meeting November 2015. Abstr. 950.
45. Uebelhart D., Thonar E.J.M.A., Delmas P.D. et al. Effect of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study // *J Rheum.* 2001. Vol. 28. P. 49–56.
46. Uebelhart D., Malaise V., Marcolongo R. et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo // *Osteoarthritis Cartilage.* 2004. Vol. 12. P. 269–276.
47. Michel B.A., Stucki G., Frey D. et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. P. 779–786.
48. Kahan A. et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60 (2). P. 524–533.
49. Hochberg M.C., Zhan M., Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate // *Curr Med Res Opin.* 2008. Vol. 24. P. 3029–3035.
50. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. S1. ISSN 1063-4584.
51. Young H. Lee, Jin-Hyun Woo et al. Effect of glucosamin or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis // *Rheumatol Int* Published online: 21 June 2009.
52. Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y. et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? // *Curr Med Res Opin.* 2013. Vol. 29 (3). P. 259–267.
53. Алексеева Л.И., Шаропова Е.П. Хондроитин сульфат в лечении остеоартроза // *PMJ.* 2009. № 21. С. 1448–1452 [Aleksееva L.I., SHarapova E.P. Hondroitin sulfat v lechenii osteoartroza // *RMJ.* 2009. № 21. S. 1448–1452 (in Russian)].
54. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. Vol. 16(2). P. 137–162.
55. Largo R., Sanches-Pernaute O., Marcos M.E. et al. Chronic arthritis aggravated vascular lesions in rabbit with atherosclerosis // *Arthr Rheum.* Vol. 56. P. 283–291.
56. Cook R.W. Transgenic expression of the human amphiregulin gene induced a psoriasis-like phenotype // *J Clin Invest.* 1997. Vol. 100. P. 2286–2294.
57. Mitsuyama S. Effects of glycosaminoglycan polysulfate on extracellular matrix metabolism in human skin cells // *Res Com Pathol Pharm.* 1994. Vol. 83. P. 179–193.
58. Brown K.W. Glycoprotein and glycosaminoglycan of cultured normal epidermal keratinocytes // *J Cells Sci.* 1983. Vol. 61. P. 325–338.
59. Volpi N. Chondroitin sulfate for the treatment osteoarthritis? // *Curr Med Chem.* 2005. Vol. 4. P. 221–234.
60. Moller I., Perez M., Monfort J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effects of chondroitin sulphate in patients with knee osteoarthritis and psoriasis // *Osteoarthr Cart.* 2008. Vol. 16 (Supl. 4). P. 232.
61. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity // *J Pharm Pharmacol.* 2009. Vol. 61 (10). P. 1271–1280.
62. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers // *Osteoarthritis Cartilage.* 2003. Vol. 11 (6). P. 433–441.
63. Ronca F., Palmieri L., Panucci P., Ronca G. Antiinflammatory activity of chondroitin sulfate // *Osteoarthritis Cartilage.* 1998. Vol. 6. P. 14–21.
64. Алексеева Л.И., Анкин С.Г., Зайцева Е.М. и соавт. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом // *PMJ.* 2013. № 32. С. 1624–1627 [Aleksееva L.I., Anikin S.G., Zaytseva E.M. i soavt. Issledovanie effektivnosti, perenosimosti i bezopasnosti preparata Hondrogard u patsientov s osteoartrozom // *RMJ.* 2013. № 32. S. 1624–1627 (in Russian)].
65. Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В., Красюков П.А., Чубаров Т.В. Современные тенденции терапии остеоартроза у коморбидных пациентов // *PMJ.* 2014. № 28. С. 2025–2027 [Peshehonova L.K., Peshehonov D.V., Krasuykov P.A., CHubarov T.V. Sovremennyye tendentsii terapii osteoartroza u komorbidnyh patsientov // *RMJ.* 2014. № 28. S. 2025–2027 (in Russian)].
66. Васильева Л.В., Никитин А.В., Евстратова Е.Ф., Латышева М.Н. Динамика функциональных показателей суставного синдрома под влиянием различных схем лечения // *Фарматека.* 2015. № 19. С. 39–42 [Vasileva L.V., Nikitin A.V., Evstratova E.F., Latysheva M.N. Dinamika funktsionalnykh pokazateley sustavnogo sindroma pod vliyaniem razlichnykh shem lecheniya // *Farmateka.* 2015. № 19. S. 39–42 (in Russian)].
67. Волошин В.П., Еремин А.В., Санжаранараян С.А. и соавт. Исследование эффективности действия препарата Хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом // *Трудный пациент.* 2015 № 3. С. 29–32 [Voloshin V.P., Eremin A.V., Sankaranarayanan S.A. i soavt. Issledovanie effektivnosti deystviya preparata Hondrogard (hondroitina sulfat) u patsientov s osteoartrozom // *Trudnyiy patsient.* 2015. № 3. S. 29–32 (in Russian)].
68. Удовика М.И. Оценка эффективности препарата Хондрогард в терапии остеоартроза при различных режимах введения // *PMJ.* 2014. № 31. С. 2192–2195 [Udovika M.I. Otsenka effektivnosti preparata Hondrogard v terapii osteoartroza pri razlichnykh rejimakh vvedeniya // *RMJ.* 2014. № 31. S. 2192–2195 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Альтернативное восстановительное лечение посттравматических гонартрозов. Выбор лечения – гомеосиниатрия

К.М.Н. А.Б. Халяпина, профессор Н.В. Ярыгин

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Введение: несмотря на современные достижения хирургии суставов, основным методом лечения их заболеваний остается консервативный. Гомеопатические препараты являются альтернативой стандартному лечению, а также очень эффективным дополнением к терапии НПВП или кортикостероидными гормонами.

Цель работы: изучение нового направления восстановительного лечения и вторичной профилактики больных посттравматическим остеоартрозом (ОА) коленных суставов с использованием комбинированного воздействия аллопатических и гомеопатических лекарств.

Материал и методы: были обследованы 144 пациента с посттравматическим ОА коленных суставов (имеющие в анамнезе травмы различного характера) в возрасте от 23 до 64 лет (средний возраст – $43,2 \pm 5,7$ года). Все обследованные лица были поделены на 4 равные группы. Пациенты 1-й группы получали гомеосиниатрическое лечение (ГС): 3 р./нед. в периартикулярную область пораженного коленного сустава по схеме Траумель С и Цель Т. Пациенты 2-й группы получали медикаментозное лечение по стандартному протоколу (СПЛ): НПВП в дозе 100–150 мг/сут в пересчете на диклофенак. В 3-й группе, дополнительно к ГС, пациенты ежедневно выполняли комплекс физических упражнений (ЛФК). В 4-й группе у пациентов применялся СПЛ в сочетании с ЛФК. Курс лечения для всех групп составлял 10 процедур, проводимых ежедневно.

Результаты: восстановительное лечение посттравматического ОА коленных суставов с помощью гомеосиниатрического метода лечения и лечебной физкультуры (ЛФК) в сравнении со стандартным комплексом лечения больных с различными стадиями ДООА коленного сустава обладает наиболее выраженным положительным эффектом.

Выводы: при комбинированном применении гомеосиниатрии и ЛФК наблюдается значительное улучшение клинических, инструментальных и функциональных показателей у пациентов. Дозированные, умеренные физические нагрузки могут существенно уменьшить боль, увеличить амплитуду движений в суставах. Это чуть ли не единственный способ лечения, не требующий значительных финансовых затрат на устранение осложнений и побочных эффектов применения НПВП. При условии активного участия больного в процессе лечения специальная гимнастика может использоваться в течение длительного времени. Раннее комплексное применение средств физической реабилитации и гомеосиниатрии в ближайшем посттравматическом периоде приводит к восстановлению полного объема движений, мышечной массы и опорной функции конечности.

Ключевые слова: деформирующий остеоартроз, гомеосиниатрия, лечебная физкультура.

Для цитирования: Халяпина А.Б., Ярыгин Н.В. Альтернативное восстановительное лечение посттравматических гонартрозов. Выбор лечения – гомеосиниатрия // РМЖ. 2016. № 22. С. 1489–1492.

ABSTRACT

Alternative rehabilitation in post-traumatic gonarthrosis: homeosyniatrics is the first choice treatment

Khalyapina A.B., Yarygin N.V.

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Background. Despite current progress in joint surgery, conservative therapy still remains the leading treatment strategy. Homeopathy is an alternative to the standard treatment and an effective enhancement of NSAIDs and corticosteroids.

Aim. To study a novel area of rehabilitative treatment and secondary prevention of post-traumatic knee osteoarthritis (OA) using complex effect of allopathy and homeopathy.

Patients and methods. 144 patients with post-traumatic knee OA aged 23–64 years (mean age 43.2 ± 5.7 years) were enrolled. All patients were subdivided into 4 groups. Patients in group I received homeosynatric treatment (HT) by using Traumeel S and Zeel T. Patients in group II received medical treatment according to standard protocol (SP): NSAIDs. Patients in group III received HT + medical exercises (ME). Patients in group IV received SP + ME. The course of treatment for all groups was 10 procedures carried out daily.

Results. Rehabilitative treatment of post-traumatic knee OA using homeosynarthria and medical exercises provides significant therapeutic effect as compared with the standard complex treatment for knee DOA.

Conclusions. Homeosyniatrics and medical exercises significantly improve clinical, instrumental, and functional parameters in DOA. Dosed moderate physical activity reduces pain and increases joint mobility. This management approach requires minimum costs to prevent complications and side effects of NSAIDs. If the patient is actively involved into the treatment process, medical exercises can be performed for a long time. Early complex physical rehabilitation and homeosyniatrics in early post-traumatic period result in the full recovery of joint mobility, muscular mass, and limb supporting function.

Key words: deforming osteoarthritis, homeosyniatrics, medical exercises.

For citation: Khalyapina A.B., Yarygin N.V. Alternative rehabilitation in post-traumatic gonarthrosis: homeosyniatrics is the first choice treatment // RMJ. 2016. № 22. P. 1489–1492.

Введение

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника занимают 1-е место по распространенности среди всех заболеваний опорно-двигательной системы [1–3]. Этиология артроза является мультифакторной и включает множество эндогенных и экзогенных факторов. Несмотря на современные достижения хирургии суставов, основным методом лечения данного заболевания остается консервативный. Консервативное лечение включает комбинацию нефармакологических (ЛФК, массаж, тракционная, мануальная терапия и т. д.) и фармакологических, неинвазивных и инвазивных методов. Медикаментозное лечение включает введение анальгетиков, НПВП, глюкокортикоидов, хондропротекторов, протекторов (эндопротезов) синовиальной жидкости, местное применение мазей, бальзамов и растворов. Препараты назначают перорально, внутримышечно и внутрисуставно [4–7].

Побочные эффекты НПВП хорошо известны. Они наиболее часто развиваются при длительном применении и чаще всего связаны с поражением ЖКТ и нарушением функции почек. Частота симптомов со стороны ЖКТ при использовании НПВП следующая: диспепсия – до 50% случаев, язва желудка – 15%, язва 12-перстной кишки – 11%, тяжелое поражение пищеварительного тракта – более 2%. 25% всех случаев кровотечения у пациентов старше 60 лет обусловлены приемом НПВП [8, 9]. По другим данным, при длительном применении этих препаратов у 70% больных развивается поражение слизистой желудка, у 15–30% – язва желудка, у 5% отмечаются кровотечения и перфорация, 0,17% умирает от осложнений. 11 тыс. госпитализаций в год связаны с приемом НПВП [8, 9].

Альтернативой стандартному лечению являются гомеопатические препараты. Иногда они бывают и очень эффективным дополнением к терапии НПВП или кортикостероидными гормонами. Например, немецкий гомеопатический препарат Траумель С по своей противовоспалительной силе уступает гормонам, но может их очень хорошо дополнять. Благодаря такому союзу аллопатии и гомеопатии можно значительно снизить дозу глюкокортикоидов, а значит, сократить количество их побочных эффектов [10–20]. Еще один пример: комплексный гомеопатический препарат Цель Т, производимый в Германии, оказался столь же эффективен при ОА коленного сустава, как и диклофенак – классическое средство, очень часто используемое в лечении таких состояний [10, 15, 16, 21–28].

Гомеопатические препараты в Германии очень популярны. Их назначают не только гомеопаты, но и терапевты, ревматологи, артрологи, травматологи, ортопеды. Как правило, они используют комплексные гомеопатические средства, содержащие классические, устоявшиеся наборы компонентов. Именно к таким комплексным лекарствам относятся Траумель С и Цель Т [16, 29].

Отсутствие дифференцированной тактики применения различных методов лечения диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы компенсации и восстановления функции коленного сустава. Несмотря на то, что существует множество различных консервативных и оперативных подходов к лечению данной патологии, примерно 70–75% артрозов являются следствием функциональных и структурных изменений, развивающихся после консервативного и оперативного лечения.

Цель работы – сравнить и научно обосновать новую медицинскую технологию восстановительного лечения и

вторичной профилактики больных с посттравматическим ОА коленных суставов с использованием комбинированного воздействия аллопатических и гомеопатических лекарств.

Материал и методы

В клиническом исследовании участвовали пациенты при наличии их информированного согласия, лечившиеся в отделении восстановительного лечения и реабилитации Мытищинской городской клинической больницы в период с 2013 по 2014 г. Были обследованы 144 пациента с посттравматическим ОА коленных суставов (имеющие в анамнезе травмы различного характера) в возрасте от 23 до 64 лет (средний возраст – $43,2 \pm 5,7$ года). Среди обследованных лиц мужчин было 63 (43,7%), женщин – 81 (56,3%).

Все обследованные лица были распределены методом случайных чисел в 4 группы по 36 человек. В группах не отмечалось существенных различий по профессиональному составу, возрасту, сопутствующей патологии, которые могли влиять на исход заболевания.

Критериями включения в исследование являлись: ОА коленных суставов, отсутствие общих противопоказаний к занятиям ЛФК, подострый период заболевания, наличие реактивного синовита в 1–2 балла, информированное согласие больного.

Критериями исключения являлись: острый период заболевания, реактивный синовит 3 балла, наличие у больных ревматологических заболеваний, а также общих противопоказаний к занятиям ЛФК.

Исследования проводили при поступлении в стационар до начала лечебных мероприятий. В ходе исследования использовали следующие методы: клинические, физикальные, инструментальные, катamnестический, лучевые (МРТ, КТ, R-графия), эндоскопические, лабораторные.

Все пациенты до и после лечения были обследованы с использованием Оксфордской шкалы для коленного сустава, функционального индекса WOMAC, шкалы оценки функционального состояния коленного сустава [30], визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [30], теста «Время прохождения 15 м». Динамическую подвижность суставов определяли путем оценки углов активного сгибания суставов при помощи угломера для суставов конечностей № 2 (большой). Сила четырехглавой мышцы бедра оценивалась по 10-балльной подшкале мышечной силы шкалы оценки коленного сустава [30]. Исходные показатели шкал и тестов у пациентов всех наблюдаемых групп статистически не отличались ($p > 0,05$).

Клинически синовит коленных суставов устанавливали на основании припухлости суставов, которую оценивали в баллах в зависимости от степени выраженности заболевания: 0 баллов – припухлости нет, 1 балл – припухлость сомнительная, 2 балла – припухлость явная, 3 балла – припухлость [2]. Ведущими жалобами у пациентов были боли в суставах (92%), утренняя скованность (71%), ограничение движений в суставах (92%), нарушение функции ходьбы (89%). Рентгенологическое обследование с выполнением стандартных проекций (переднезадней и боковой) проводили на цифровом рентгенологическом аппарате Siemens Iconos R-200.

Пациенты 1-й группы получали гомеосиниатрическое лечение (ГС): 3 р./нед. в периартикулярную область пораженного коленного сустава по схеме Траумель С и Цель Т по 2,2 мл каждого препарата, а также гипотензивную и сосудистую терапию.

Пациенты 2-й группы получали медикаментозное лечение по стандартному протоколу (СПЛ): НПВП в дозе 100–150 мг/сут в пересчете на диклофенак, гипотензивную и сосудистую терапию.

В 3-й группе, дополнительно к ГС, пациенты ежедневно выполняли комплекс физических упражнений (ЛФК) с предметами и снарядами для укрепления мышц, окружающих коленный сустав, с преимущественным воздействием на четырехглавую мышцу бедра (квадрицепс) в течение 30 мин (упражнения для средних и крупных мышечных групп, направленные на увеличение подвижности в суставе). Занятия проводились малогрупповым методом (4–6 человек) с методистом ЛФК.

В 4-й группе у пациентов применялся СПЛ в сочетании с ЛФК.

Курс лечения для всех групп составлял 10 процедур, проводимых ежедневно.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты

Для детального сравнительного анализа полученных результатов нами было использовано понятие «эффект от лечения»: процентное отношение количества человек, у которых симптом в процессе лечения регрессировал, к числу больных, имевших данный симптом до лечения. Для более точной качественно-количественной оценки боли, скованности и функции коленного сустава, а также опре-

деления эффективности применяемых лечебных воздействий до и после курса лечения использовался функциональный индекс WOMAC.

У больных 1-й, 3-й и 4-й групп отмечена достоверная положительная динамика ($p < 0,05$). Показатели 2-й группы достоверно не менялись в процессе лечения, $p > 0,05$ (табл. 1).

Для того чтобы определить, оказывают ли влияние применяемые лечебные воздействия на силу четырехглавой мышцы бедра, и выявить степень этого влияния, больным всех групп до и после курса проводилась оценка силы квадрицепса. Измерение проводилось по 10-балльной подшкале мышечной силы. Статистически значимое увеличение силы четырехглавой мышцы бедра наблюдалось после курсового лечения в 1-й и 3-й группах (ГС и ГС+ЛФК), $p < 0,05$. Во 2-й и 4-й группах наблюдалась тенденция к улучшению, $p > 0,05$ (табл. 2).

Методом корреляционного анализа исследовалась взаимосвязь между слабостью и степенью поражения четырехглавой мышцы бедра, выраженностью и давностью болевого синдрома, возрастом больного и нарушением функции коленных суставов. Установлены значимая обратная взаимосвязь длительности болевого анамнеза и возраста наблюдаемых пациентов с функциональными показателями коленного сустава и силой квадрицепса ($r = -0,7$, $p < 0,05$) и сильная прямая взаимосвязь с выраженностью боли ($r = 0,6$, $p < 0,05$).

При сравнительном анализе результатов эффективности различных лечебных комплексов у больных с посттравматическим гонартрозом выявлен более высокий лечебный эффект в 3-й группе (ГС+ЛФК). Об эффекте лечения свиде-

Таблица 1. Динамика показателей нормализованного значения индекса WOMAC под влиянием различных лечебных комплексов, баллы

Функциональный индекс WOMAC		До лечения	После лечения
Группы	Гомеосиниатрия (ГС)	47,2±8,8	68,8±9,4*
	Стандартный протокол лечения (СПЛ)	50,1±6,4	62,2±7,1
	ГС + ЛФК	45,8±9,6	72,8±9,3*
	СПЛ + ЛФК	48,6±9,1	66,7±8,6*

Примечание: * здесь и далее – достоверные различия показателей до и после лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика показателей силы четырехглавой мышцы бедра при использовании различных лечебных комплексов, баллы

Сила квадрицепса		До лечения	После лечения
Группы	Гомеосиниатрия (ГС)	3,9±0,9	5,7±0,8*
	Стандартный протокол лечения (СПЛ)	3,8±0,6	4,9±0,8
	ГС + ЛФК	4,1±0,7	6,9±0,9*
	СПЛ + ЛФК	3,5±0,9	5,2±0,7

Таблица 3. Эффективность лечения ОА (по данным клинко-инструментального обследования) у больных разных групп

Результаты лечения (абсолютное значение и процент)	Группы				Уровень значимости различий между группами, p					
	1-я (n=36)	2-я (n=36)	3-я (n=36)	4-я (n=36)	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Значительное улучшение	5 (13,8%)	5 (13,8%)	6 (16,6%)	4 (11,1%)	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Улучшение	23 (63,9%)	15 (41,6%)	23 (63,9%)	22 (61,1%)	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Без перемен	7 (19,4%)	13 (36,1%)	6 (16,6%)	8 (18,8%)	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Ухудшение	1 (2,7%)	3 (8,3%)	1 (2,7%)	2 (5,5%)	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05

Таблица 4. Эффективность воздействия методики у больных с гонартрозом в зависимости от динамики жалоб

Жалобы	Положительная динамика жалоб в группах, %				Уровень значимости различий между группами, p					
	1-я (n=36)	2-я (n=36)	3-я (n=36)	4-я (n=36)	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
Боль	66±3,2*	38±4,8	74±3,3*	70±2,9*	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Утренняя скованность	64±2,9*	39±4,4	82±3,1*	72±3,2*	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Ограничение движения	71±3,4*	38±3,2	73±2,9*	66±3,1*	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05
Нарушение функции ходьбы	71±3,1*	37±2,9	76±3,2*	60±3,3*	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05

тествовали положительная динамика жалоб и результаты объективного клинико-инструментального обследования (табл. 3). При сравнении полученных результатов используемых лечебных методик в 1-й (ГС) и 4-й группах (СПЛ+ЛФК) эффективность была практически одинакова; в 3-й группе (ГС+ЛФК) показатели были наилучшими.

Сравнивая уровень значимости полученных различий в исследуемых группах (p), следует отметить, что статистически достоверные различия мы наблюдали между группами 1, 3, 4 и 2 ($p < 0,05$). По показателю «значительное улучшение» наиболее значимая положительная динамика наблюдалась в группе ГС+ЛФК.

Таким образом, при комбинированном применении гомеосиниатрии и лечебной физкультуры наблюдается выраженное улучшение клинических, инструментальных и функциональных показателей у пациентов.

Состояние всех пациентов отслеживалось в течение 1–2 лет после проведения курса лечения по результатам анкет и повторных госпитализаций, при этом сравнивалась частота изменения клинически важных признаков.

Полученные данные свидетельствовали о том, что проведение гомеосиниатрии оказывает положительное влияние на боль при ОА. Сочетание методов в 3-й группе дает потенцирующий эффект. Эффективность воздействия занятий в 3-й группе составила 74%, а в 4-й – 70%. (табл. 4).

Применяемые методы лечения оказывают также положительное влияние на скованность у больных с посттравматическим гонартрозом. Так, гомеосиниатрия и ее сочетание с ЛФК значительно все уменьшают утреннюю скованность. На ограничение движения в коленных суставах выполнение программы упражнений для квадрицепса в 4-й группе оказывало более сильное влияние, чем СПЛ во 2-й группе. Эффективность в 3-й группе составила 73%. Следовательно, на укрепление квадрицепса наилучшим образом влияет сочетание гомеосиниатрии и ЛФК. Функция ходьбы улучшилась больше всего в 1-й (71%) и 3-й группах (76%), во 2-й и 4-й группах улучшение составило соответственно 37 и 60% (табл. 4).

Таким образом, преимущественное положительное воздействие на боль и утреннюю скованность при ОА коленного сустава оказывает стандартное в сочетании с ЛФК лечение по сравнению с гомеосиниатрией, а на жалобы, связанные с движением, более существенно влияет гомеосиниатрическое лечение. Сочетание ЛФК и гомеосиниатрического лечения дает наиболее выраженный положительный эффект при ОА.

Заключение

Полученные данные подтверждают, что при одновременном применении ЛФК и гомеосиниатрии имеет место активизация трофических процессов в мышцах и костно-хрящевой структуре, а улучшение их функционального состояния происходит в результате гомеосиниатрического лечения. Выполнение лечебных физических упражнений, направленных на укрепление четырехглавой мышцы бедра, в сочетании с гомеосиниатрией дает потенцирующий эффект. Комплексное применение средств физической реабилитации в ближайшем посттравматическом периоде приводит к восстановлению движений в полном объеме, ускоренному восстановлению мышечной массы и опорной функции конечности.

Литература

1. Волков А.И., Гусев Е.И. и др. Основные задачи Международной декады (The Bone and joint Decade 2000–2010) в современной борьбе с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России // Научно-практическая

ревматология. 2001. № 2. С. 4–8 [Volkov A.I., Gusev E.I. et al. Osnovnye zadachi Mezh-dunarodnoj dekadyy (The Bone and joint Decade 2000–2010) v sovremennoy bor'be s naibolee rasprostranennymi zabolevaniyami oporno-dvigatel'nogo apparata v Rossii // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2001. № 2. S. 4–8 (in Russian)].

2. Насонова В.А., Холтаева Н.Г. Международное десятилетие болезней костей и суставов // Терапевтический архив. 2001. № 5. С. 5–7 [Nasonova V.A., Holtaeva N.G. Mezh-dunarodnoe desyatiletie bolezney kostej i sustavov // Terapevticheskij arhiv. 2001. № 5. S. 5–7 (in Russian)].

3. Peat G., McCarney R., Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of healthcare // Ann Rheum Dis. 2001. Vol. 60. P. 91–97.

4. Керсшот Я. Применение биопунктуры при лечении хронических воспалительных заболеваний // Биологическая терапия. 2008. № 2. С. 10–12 [Kereshot Ja. Primenenie biopunktury pri lechenii hronicheskikh vospalitel'nykh zabolevanij // Biologicheskaya terapiya. 2008. № 2. S. 10–12 (in Russian)].

5. Багирова Г.Г., Майко О.Ю. Остеоартроз: современный взгляд на проблему. Оренбург, 2003. 57 с. [Bagirova G.G., Majko O.Yu. Osteoartroz: sovremennyy vzglyad na problemu. Orenburg. 2003. 57 s. (in Russian)].

6. Карцев А.А. Комплементарная терапия миофасциальных болевых синдромов при остеохондрозе пояснично-крестцового отдела позвоночника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2000. 26 с. [Karcev A.A. Komplementarnaya terapiya miofasci-al'nykh bolevoynh sindromov pri osteohondroze pojasnichno-krestcovogo otdela pozvonochnika: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Novosibirsk, 2000. 26 s. (in Russian)].

7. Plotkin M., Smith A. Biomodulation by osteoarthritis // J Biomed Ther. 2008. Vol. 2. P. 4–7. [(in Russian)].

8. Лиля А.М., Карпов О.И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 28. С. 1558–1562 [Lila A.M., Karpov O.I. Osteoartroz: social'no-jekonomicheskoe znachenie i farmakoeconomicheskie aspekty patogeneticheskoy terapii // Russkij medicinskij zhurnal. 2003. T. 11. № 28. S. 1558–1562 (in Russian)].

9. Jacoby R.K. Medikamentöse Arthrotherapie: gesundheitseconomische Aspekte // Biol Med. 2003. Vol. 2. P. 85–87.

10. Комлева Н.Е. Гомеосиниатрия болевых синдромов при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника. Антигомотоксическая терапия боли. М., 2008. С. 4–6 [Komleva N.E. Gomeosiniatritiya bolevoynh sindromov pri nevrologicheskikh pro-yavleniyah osteohondroza pozvonochnika. Antigomotoksicheskaya terapiya boli. M., 2008. S. 4–6 (in Russian)].

11. Лунин В.Л. Оценка эффективности гомеопатической терапии у больных гонартрозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 26 с. [Lunin V.L. Ocenki jeffektivnosti gomeopaticheskoy terapii u bol'nykh gonartrozom: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2002. 26 s. (in Russian)].

12. Майко О.Ю. Эффективность применения методов гомеопатической и биорезонансной терапии гонартроза в условиях поликлиники: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2000. 34 с. [Majko O.Yu. Jeffektivnost' primeneniya metodov gomeopaticheskoy i biorezonansnoy terapii gonartroza v usloviyakh polikliniki: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Orenburg, 2000. 34 s. (in Russian)].

13. Потрафки Б., Штайнбах А. Periarthropatia humeroscapularis и ее антигомотоксическая терапия // Биологическая терапия. Киев, 2001. № 1. С. 27–28 [Potrafki B., Shtajnbah A. Periarthropatia humeroscapularis i ee antigomotoksicheskaya terapiya // Biologicheskaya terapiya. Kiev, 2001. № 1. S. 27–28 (in Russian)].

14. Румянцев Г.М., Яковенко А.М. и др. Эффективность терапии вертебробазиллярной недостаточности при остеохондрозе шейного отдела позвоночника препаратами: Тезисы доклада на симпозиуме Heel «Биологические средства «Хеель» – комплексный подход к проблеме здоровья». 1997. С. 71 [Rumjanceva G.M., Jakovenko A.M. i dr. Jeffektivnost' terapii vertebrobazil'arnoy nedostatochnosti pri osteohondroze shejnogo otdela pozvonochnika preparatami: Tezisy doklada na simpoziume Heel «Biologicheskie sredstva Heel» – kompleksnyj podhod k probleme zdorov'ja». 1997. S. 71 (in Russian)].

15. Хайне Х. Иммунологическая воспалительная реакция, вызванная антигомотоксической терапией воспалительных заболеваний суставов // Биологическая медицина. 1999. № 1. С. 5–8 [Hajne H. Immunologicheskaya vospalitel'naja reakcija, vyzvan-naya antigomotoksicheskoy terapije vospalitel'nykh zabolevanij sustavov // Biologicheskaya medicina. 1999. № 1. S. 5–8 (in Russian)].

16. Хесс Х. Показания к применению препаратов Траумель С и Цель Т в травматологии и ортопедии // Биологическая медицина. 1996. № 2. С. 17 [Hess H. Pokazaniya k primeneniju preparatov Traumel' S i Cel' T v travmatologii i ortopedii // Biologicheskaya medicina. 1996. № 2. S. 17 (in Russian)].

17. Basiniq G., Bussolati S. et al. Sanguinarine inhibits VEGF-induced angiogenesis in a fibrin gel matrix // Biofactors. 2007. Vol. 29 (1). P. 11–18.

18. Birnesser H., Klein H. et al. // A modern homeopathic medication works as well as COX-2 inhibitors // Der Allgemeinarzt. 2003. Vol. 4. P. 261–264.

19. Lesiak A. et al. Wstupna ocean sruteczności iniergi dostanonych preparatu Zeel w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów kolanowych // Medycyna Biologiczna. 1998. Vol. 2. P. 30–34.

20. Mersch-Sundermann V., Kassie F. et al. Extract of Toxicodendron quercifolium caused genotoxicity and antigenotoxicity in bone marrow cells of CD1 mice // Food Chem Toxicol. 2004. Vol. 42 (10). P. 1611–1617.

21. Бонфилио Дж., Церра П. Исследование терапевтической эффективности переносимости антигомотоксического препарата Цель Т // Биологическая терапия. 2000. № 1. С. 13–18 [Bonfilio Dzh., Cerra P. Issledovanie terapevticheskoy jeffektivnosti perenosimosti antigomotoksicheskogo preparata Cel' T // Biologicheskaya terapiya. 2000. № 1. S. 13–18 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Zeel^Т

Цель[®] Т

Эффективная,
натуральная и комплексная
терапия артрозов

Комплексный препарат Цель Т, включающий 14 натуральных компонентов, показан для терапии артрозов различной этиологии, спондилоартрозов и плечелопаточного периартрита. Препарат обеспечивает комплексное противовоспалительное действие, питает, ремоделирует и регенерирует суставной хрящ, препятствуя его васкуляризации.

- Достоверно выраженное противовоспалительное, хондропротекторное и регенеративное действие на артрозы различной локализации
- Эффективность препарата и отличный профиль безопасности (в т.ч. в сравнении с НПВП) доказаны в многочисленных клинических исследованиях
- По эффективности не уступает селективным ингибиторам ЦОГ-2 при лучшем профиле безопасности
- Сочетается с другими НПВП и хондропротекторами в комплексных схемах терапии артрозов и других дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, также может использоваться для монотерапии в качестве альтернативы традиционным средствам
- Три разные лекарственные формы позволяют варьировать схему терапии, адаптируя ее к конкретным обстоятельствам и индивидуальным особенностям пациента



Остеоартроз: современные подходы к лечению

К.м.н. О.Ю. Вакуленко¹, профессор Е.В. Жиляев²

¹ Филиал № 3 ГАУЗ «Московский научно-практический центр восстановительной и спортивной медицины» ДЗ г. Москвы

² ЗАО «Юропиан Медикал Сентер», Москва

РЕЗЮМЕ

Остеоартроз (ОА) занимает ведущее место по распространенности среди ревматических заболеваний. ОА характеризуется увеличением катаболизма матрикса суставного хряща, ремоделирования костной ткани и воспалением синовиальной оболочки с выработкой провоспалительных медиаторов. Наибольшее значение в патогенезе ОА имеют интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-6, -15, -17 и -18. Терапия ОА направлена на замедление прогрессирования заболевания, облегчение болевых симптомов, уменьшение функциональных нарушений, предотвращение инвалидности и улучшение качества жизни. Лечение ОА должно проводиться с использованием комплексного подхода, включающего немедикаментозные и медикаментозные средства. На первом этапе нефармакологического лечения осуществляются доступ к информации и образование больных. Занятия лечебной физкультурой должны быть обязательной частью лечения больных ОА. Лечебная гимнастика должна включать статические и динамические упражнения. На первом этапе лечения ОА коленного сустава рабочая группа ESCEO рекомендует начинать базисную терапию симптом-модифицирующими препаратами замедленного действия. В многочисленных исследованиях доказано структурно-модифицирующее (хондропротективное) свойство глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. Комбинированным препаратом, обладающим хондропротективным, противовоспалительным и анальгезирующим действием, а также при длительном применении тормозящим прогрессирование ОА, является Терафлекс.

Ключевые слова: остеоартроз, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, Терафлекс.

Для цитирования: Вакуленко О.Ю., профессор Жиляев Е.В. Остеоартроз: современные подходы к лечению // РМЖ. 2016. № 22. С. 1494–1498.

ABSTRACT

Modern treatment approaches to osteoarthritis

Vakulenko O.Yu.¹, Zhilyaev E.V.²

¹ Branch No. 3, Moscow Scientific Practical Center for Rehabilitative and Sport Medicine

² European Medical Center, Moscow

Osteoarthritis (OA) is one of the most common rheumatic disorders. OA is characterized by increased catabolism of articular cartilage matrix, bone tissue remodeling, and synovial inflammation with the production of inflammatory mediators. Interleukin-1 (IL-1 β), tumor necrosis factor (TNF) α , IL-6, IL-15, IL-17, and IL-18 are pathogenically important. The aims of OA therapy are to slow disease progressing, to reduce pain and functional disorders, to prevent disability, and to improve the quality of life. Complex treatment approach should include both pharmacotherapy and non-pharmacological methods. The first step of non-pharmacological management is patient education. Medical exercises (static and dynamic) are obligatory in OA. ESCEO working group recommends to start basic treatment of knee OA with slow-acting symptom-modifying drugs. Various studies demonstrate structure-modifying (chondroprotective) effects of glucosamine and chondroitin sulfate. Teraflex is a combined agent with chondroprotective, anti-inflammatory, and analgesic effects which prevents OA progression (in long-term use).

Key words: osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, Teraflex.

For citation: Vakulenko O.Yu., Zhilyaev E.V. Modern treatment approaches to osteoarthritis // RMJ. 2016. № 22. P. 1494–1498.

Н еослабевающий интерес к проблеме лечения остеоартроза (ОА) продиктован в первую очередь широкой распространенностью и прогрессирующим характером течения этого заболевания, приводящего к снижению или потере трудоспособности, ранней инвалидизации работающего населения и выраженному снижению качества жизни [1].

Согласно официальным данным, ОА занимает ведущее место по распространенности среди ревматических заболеваний. По данным разных авторов, распространенность ОА в популяции колеблется от 5 до 18% [2]. По данным ВОЗ, более 40% лиц пожилого возраста страдают ОА, около 80% больных имеют различные ограничения подвижности, а каждый четвертый больной не может осуществлять повседневную деятельность [3]. В Российской Федерации, по данным официальной статистики, зарегистрировано

3 млн 700 тыс. больных ОА, причем первичная заболеваемость возросла более чем на 20% и составляет 745 тыс. [4]. По данным Департамента здравоохранения г. Москвы, общая заболеваемость ОА составляет 8863 пациента (на 100 тыс. населения), при этом первичная заболеваемость – 803 [5]. Общеизвестно, что данное заболевание чаще встречается у женщин, а также у лиц старше 55 лет [6].

ОА является причиной большого количества обращений за медицинской помощью и основным показанием к назначению лекарственных препаратов (приблизительно 3000 долл. в год на 1 пациента) [7]. В настоящее время затраты на лечение ОА в США колеблются от 15,5 до 26,6 млрд долл. в год, при этом исследователи прогнозируют увеличение стоимости лечения заболевания в ближайшем будущем в несколько раз [8]. В реальной клинической практике, несмотря на проводимую консервативную тера-

пию, заболевание прогрессирует и может вызвать формирование серьезной функциональной недостаточности, приводя к тотальному эндопротезированию суставов, которое является дорогостоящим и инвазивным методом лечения [9].

ОА обычно характеризуется полиартикулярным поражением суставов, однако наиболее типичной локализацией является коленный сустав [10]. По данным недавнего эпидемиологического исследования в РФ, поражение коленных суставов встречается в 92% случаев, тазобедренных — в 42%, суставов кистей — в 38% [11].

В течение длительного времени ОА рассматривался как заболевание суставов, связанное с разрушением суставного хряща, обусловленное старением организма. В последние годы доказано, что ОА — это гетерогенная группа болезней различной этиологии, но с одинаковыми биологическими, морфологическими и клиническими исходами. В патологический процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и все структуры сустава: субхондральная кость, связочный аппарат, капсула, синовиальная оболочка и околосуставные мышцы [12].

Факторами риска развития ОА наряду с системными (пол, генетическая предрасположенность, минеральная плотность костной ткани, гормональный статус) являются локальные (травмы, слабость мышц, нарушение оси сустава, дисплазия суставов) и внешние факторы (ожирение, профессиональные факторы, спортивная нагрузка) [13].

Развитие ОА связано с нарушением баланса между разрушением и восстановлением тканей сустава в результате действия механической нагрузки, которая приводит к потере протеогликанов, истончению поверхностных слоев хряща, а при длительном действии этого фактора — к разволокнению пластинки, образованию трещин вплоть до полного исчезновения хряща. Согласно современным представлениям, ОА характеризуется увеличением катаболизма матрикса суставного хряща, ремоделированием костной ткани и воспалением синовиальной оболочки с выработкой провоспалительных медиаторов [14].

Так, исследования последних лет указывают на существенную роль цитокинов в патогенезе ОА, синтез которых может изменяться в зависимости от продолжительности и тяжести заболевания, что свидетельствует в пользу иммунного характера воспаления при этом заболевании [15]. Наибольшее значение имеют ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, -15, -17 и -18. Данные цитокины в повышенных количествах определяются в синовиальной оболочке, синовиальной жидкости и хряще у больных ОА [16]. ФНО- α влияет на блокирование синтеза хондроцитами протеогликанов, белков, связывающих протеогликаны, и коллаген II типа [17]. В хондроцитах цитокины повышают синтез металлопротеаз, а также снижают синтез протеогликанов, тканевого ингибитора металлопротеаз, при этом стимулируют выработку кислородных радикалов, оксида азота, что способствует прогрессированию катаболических процессов в хряще. В свою очередь оксид азота, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1aP), сам активирует ИЛ-1. Кроме того, оксид азота влияет на апоптоз хондроцитов, который в 2–4 раза выше у больных ОА, чем у здоровых лиц. ИЛ-1 β стимулирует выработку и других провоспалительных цитокинов — ИЛ-6, -8. Характерной особенностью хондроцитов при ОА является и гиперэкспрессия фермента циклооксигеназы (ЦОГ)-2, индуцирующего синтез простагландинов, участвующих в развитии воспа-

ления [18].

ИЛ-1 влияет на плазминоген, способствуя превращению его в активный плазмин, который, в свою очередь, переводит неактивные проматриксные протеазы в активную форму, усиливая деградацию внеклеточного матрикса. ИЛ-1 β повышает экскрецию кальция, активирует остеобласты, в результате чего снижается интенсивность формирования костной ткани. Уменьшение под его влиянием концентрации остеокальцина приводит к разрушению субхондральной кости [19].

В настоящее время терапия ОА направлена на замедление прогрессирования заболевания, облегчение болевых симптомов, уменьшение функциональных нарушений, предотвращение инвалидности и улучшение качества жизни.

Согласно существующим практическим рекомендациям (ACR, EULAR, NICE, APP от 2013 г.), лечение ОА должно проводиться с использованием комплексного подхода, включающего как немедикаментозные, так и медикаментозные средства.

Принимая во внимание возраст пациентов, полиморбидность, высокие затраты, многочисленные побочные эффекты и осложнения лекарственной терапии, следует отметить, что в настоящее время особенно актуален поиск новых, немедикаментозных методов лечения ОА.

На первом этапе нефармакологического лечения осуществляются доступ к информации и обучение больных. Пациенту необходимо ясно представлять конечные цели лечения заболевания, иметь навыки управления его течением и лечебным процессом, активно сотрудничать с врачом. Для этого пациенту необходимо владеть информацией о своем заболевании, факторах, способствующих его прогрессированию, методах лечения. В 2013 г. EULAR [20] опубликовала обширные рекомендации по нефармакологическому лечению ОА тазобедренных и коленных суставов. Согласно данным рекомендациям, все пациенты должны получить индивидуальный план терапии (уровень доказательности 1b), который включает в себя следующее:

1. Информацию и обучение контролю ОА.
2. Индивидуальную программу физических упражнений.
3. Информацию о поддержании и темпе выполнения нагрузок.
4. Снижение массы тела при избыточном весе и ожирении.
5. Уменьшение влияния негативных механических факторов (например, ношение соответствующей обуви).
6. Использование вспомогательных устройств для ходьбы и соответствующих технологий.

Особое внимание следует обратить на имеющиеся в каждом конкретном случае факторы риска возникновения и прогрессирования ОА. Так, ожирение существенно увеличивает нагрузку на суставы нижних конечностей, по значимости этот фактор даже превосходит наследственность. Не вызывает сомнения, что борьба с лишним весом — эффективная мера профилактики и лечения ОА. Снижение веса на 5% за 6 мес. (более 0,24% за 1 нед.) обеспечивает существенное уменьшение функциональной недостаточности [21]. Снижение веса на 5 кг уменьшает риск возникновения симптомов ОА почти на 50%.

Групповые и индивидуальные занятия лечебной физкультурой (ЛФК) должны быть обязательной частью лечения больных ОА. Основные задачи ЛФК при ОА следующие: предупреждение и коррекция функциональных нарушений; снижение болевого синдрома путем приспособле-

ния суставов к дозированной нагрузке; борьба с гипотрофией и атрофией мышц; повышение общего тонуса и трудоспособности. Лечебная гимнастика должна включать статические и динамические упражнения. Выполнять эти упражнения следует регулярно в положении стоя или сидя при максимальном снижении нагрузки на пораженные суставы и обязательно часто, по несколько минут в течение дня. Хотя оптимальная нагрузка и скорость увеличения количества упражнений до сих пор точно не определены, эксперты сходятся во мнении, что интенсивность и длительность физических упражнений следует постепенно увеличивать, чтобы они стали компонентом обычной жизни [20]. Имеется большое количество доказательств, что водные упражнения являются более эффективными [22]. Однако многие авторы считают, что следует рекомендовать пациентам смешанные программы, включающие упражнения на развитие силы (постоянные изометрические) обеих ног, в т. ч. укрепляющие квадрицепс и мышцы передней группы бедра, а также силовые тренировки нижних конечностей вместе с аэробными упражнениями, такими как ходьба [23].

В 2013 г. рабочая группа EULAR единогласно высказалась в пользу ношения удобной обуви для пациентов с ОА (Ib уровень доказательности). Обоснованно применение приспособлений для ходьбы и дополнительных технологий для дома, включающее увеличение высоты стульев, поручни для лестниц и др. (III уровень доказательности). Западно-европейские исследователи [24] оценили в рандомизированном контролируемом исследовании эффективность использования трости в течение 2 мес. у 64 пациентов основной группы.

Медикаментозные препараты, используемые в терапии ОА, делятся на две основные группы: симптом-модифицирующие (анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)), которые быстро купируют боль и воспаление в суставах, и симптом-модифицирующие препараты замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)) [25].

В 2014 г. Европейское общество изучения клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) разработало алгоритм лечения ОА коленного сустава для практикующих врачей по итогам анализа данных клинических исследований [26]. На первом этапе лечения ОА коленного сустава рабочая группа ESCEO рекомендует начинать базисную терапию SYSADOA, к которым по необходимости добавляется краткосрочное применение парацетамола для экстренного обезболивания. Парацетамол широко применяется как обезболивающий препарат, несмотря на то, что имеются доказательства высокого риска развития осложнений в верхних отделах ЖКТ и возможного тяжелого поражения печени [27]. Известно, что на фоне приема высоких доз парацетамола (>3 г/сут) снижается почечная функция (снижение скорости клубочковой фильтрации >30 мл/мин).

Глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС) являются сульфатированными гликозаминогликанами, расположенными в экстрацеллюлярном матриксе хряща. В многочисленных исследованиях доказано структурно-модифицирующее (хондропротективное) свойство этих средств, которое обычно наступает после 2–4 нед. лечения и сохраняется в течение 4–8 нед. и более после его прекращения.

ГС стимулирует синтез хондроцитами протеогликанов

и гиалуроновой кислоты, достоверно снижает активность матриксных металлопротеиназ, подавляет синтез оксида азота. В систематическом Кохрановском обзоре, который включал рандомизированные исследования высокого уровня доказательности, продемонстрирован значительный эффект ГС на функциональный индекс WOMAC (0,33; 95% ДИ: 0,17–0,48) [28]. В долгосрочном рандомизированном исследовании продемонстрировано, что прием ГС вдвое снизил частоту эндопротезирования коленного сустава по сравнению с группой плацебо [29]. В реальной клинической практике прием 1500 мг ГС снижает потребность в приеме НПВП на 36–50% [30].

ХС входит в состав протеогликановых комплексов матрикса хряща, обладает выраженной гидрофобностью, что способствует сохранению эластических свойств хряща. Высокий уровень доказательности для ХС показан во многих рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). В метаанализе у 703 пациентов с ОА эффективность ХС была достоверно выше эффективности плацебо по уровню боли, индексу Лекена [31]. ХС выпускается преимущественно в виде форм для перорального применения, при этом его биодоступность составляет в среднем от 10 до 20%. Внутримышечный способ введения ХС значительно увеличивает биодоступность, и в системном кровотоке препарат выявляется через 30 мин. В открытом проспективном исследовании [32] авторы выявили статистически значимое уменьшение показателей боли, скованности, уменьшение общего WOMAC (95% ДИ: 112–219; $p < 0,001$) ко 2-му мес. терапии ХС. Эффект от проводимой терапии был отмечен у 90% пациентов.

Большая эффективность SYSADOA достигается при их комбинированном применении. Общеизвестно, что ХС оптимизирует состав синовиальной жидкости, а ГС стимулирует выработку ХС. Недавнее исследование показало, что комбинация ХС (1200 мг/сут) и глюкозамина гидрохлорида (ГГ) (1500 мг/сут) не уступала по эффективности (уменьшение боли, восстановление подвижности) целекоксибу [33]. Симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие комбинации ГС (1500 мг) и ХС (800 мг) выявлено и в исследовании М. Fransen [34]. После 2-х лет лечения авторами было обнаружено статистически значимое уменьшение сужения суставной щели по сравнению с таковым при применении плацебо (средняя разница – 0,10 мм; 95% ДИ: 0,002–0,20 мм; $p = 0,046$).

Комбинированным препаратом с хондропротективной активностью является Терафлекс (Bayer, Германия), в состав которого входят 500 мг ГГ и 400 мг ХС. Препарат принимают в первые 3 нед. по 1 капсуле 3 р./сут, далее по 1 капсуле 2 р./сут. Таким образом, именно при приеме препарата Терафлекс достигаются суточные дозы хондропротекторов, эффективность которых подтверждена в независимых международных исследованиях. Следует отметить, что эффективность препарата Терафлекс нарастает при длительном (не менее 6 мес.) приеме. В долгосрочном исследовании оценивали эффективность препарата Терафлекс у 224 пациентов с клинически выраженным гоноартрозом [35]. Пациенты основной группы принимали Терафлекс в течение 3-х лет по общепринятой схеме с интервалом в 1 мес., контрольная группа принимала диклофенак 100 мг/сут в сочетании с различными видами физиотерапии. Положительный результат при применении препарата Терафлекс в течение 6 мес. достигал 96,8%, а к концу 1 года наблюдения определялись достоверные из-

ТЕРАФЛЕКС®



Последовательная помощь суставам:
уменьшение боли, улучшение подвижности!¹

ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС:

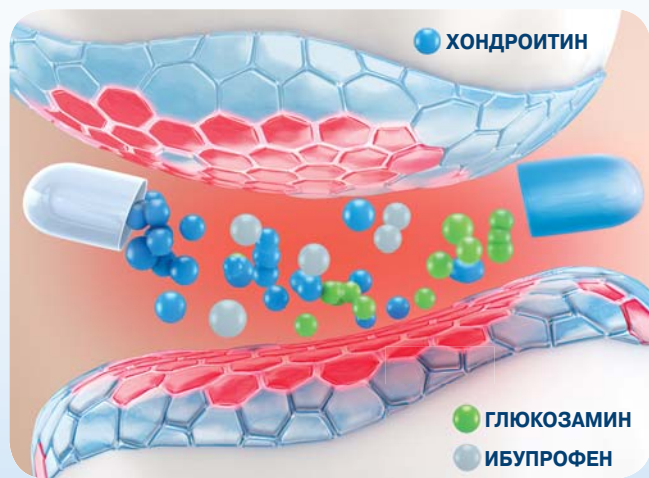
- уменьшение боли с первых дней применения¹
- одновременно обезболивающий и хондропротективный эффект²
- увеличение приверженности пациентов терапии¹



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®:

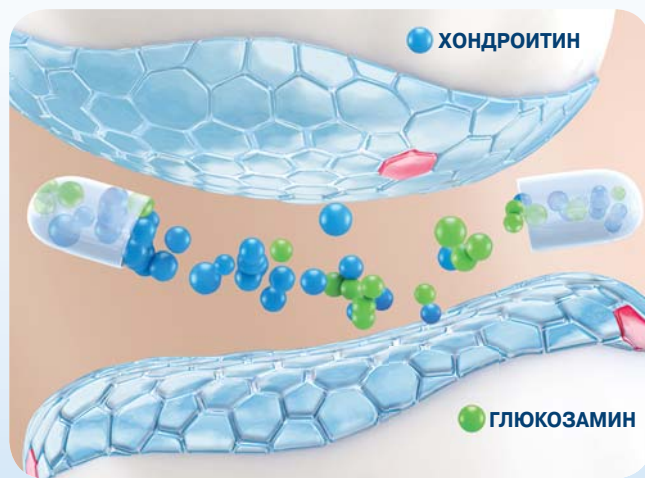
- комбинация эффективных доз глюкозамина и хондроитина³
- замедление прогрессирования остеоартроза³
- уменьшение приема НПВС⁴



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 гиперкальциемия. 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

менения показателей качества жизни. В группе пациентов, получавших препарат Терафлекс, рентгенологическое прогрессирование к концу 3-го года терапии выявлено в 21,4% случаев, а в контрольной группе – в 32,7% случаев.

Пероральные НПВП играют ключевую роль на втором этапе лечения пациента с ОА, при этом выбор препаратов очень разнообразен. Наиболее важный механизм, который определяет эффективность НПВП, связан с подавлением активности ЦОГ, при этом ЦОГ-1 участвует в регуляции гомеостаза, а уровень ЦОГ-2 существенно увеличивается при развитии воспаления. Риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы необходимо уменьшать до минимума путем тщательного выбора лекарственного препарата.

Кроме того, вероятность развития нежелательных явлений значительно уменьшается при местном использовании НПВП. Особое значение это имеет у пациентов с коморбидными состояниями. Согласно последним рекомендациям OARSI, местное применение НПВП считается более безопасным, такие препараты обладают лучшей переносимостью, чем пероральные НПВП [36]. Большой интерес в этой связи представляют новые комбинированные препараты для местного лечения ОА, содержащие НПВП и хондропротекторы, – например, Терафлекс Хондрокрем Форте. Входящий в его состав мелоксикам является современным НПВП и селективно ингибирует ЦОГ-2 в очаге воспаления, при этом не оказывая повреждающего действия на хрящевую ткань. Второй компонент Терафлекс Хондрокрем Форте – хондроитин, обладает свойствами улучшать реологические свойства синовиальной жидкости и подавлять деструктивные процессы при воспалении суставов. При совместном применении Терафлекса Хондрокрема Форте наблюдается взаимное усиление обезболивающего и противовоспалительного эффектов его отдельных компонентов, что подтверждают результаты клинических исследований. При местном применении Терафлекса Хондрокрема Форте в течение 28 дней положительный эффект терапии был отмечен у 91,2% пациентов, при этом суточное потребление НПВП *per os* удалось уменьшить в 2 раза по сравнению с исходным уровнем [37].

Таким образом, ГС/ГГ и ХС являются основными и наиболее эффективными SYSADOA при ОА. Терафлекс оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие, а при длительном применении тормозит прогрессирование ОА.

Современный подход к терапии ОА предполагает выбор лекарственных препаратов на основе знаний механизма данного заболевания, что позволяет дифференцированно влиять на болевой синдром и снижать риск нежелательных явлений.

Литература

1. Насонова В.А. Остеоартроз. Проблема полиморбидности // Consil. Medicum. 2009. № 2. С. 34–45 [Nasonova V.A. Osteoarthritis. Problema polimorbidnosti // Consil. Medicum. 2009. № 2. С. 34–45 (in Russian)].
2. Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II // Arth. Rheum. 2008. Vol. 58. P. 26–35.
3. Canizares M., Power J.D., Perruccio A.V., Badley E.M. Association of regional racial/cultural context and socioeconomic status with arthritis in the population: A multilevel analysis // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. P. 399–407.
4. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения России за 2000–2010 гг. // Научно-практическая ревматология. 2012. № 3. С. 10–12 [Balanova R.M., Jerdes Sh.F. Dinamika rasprostranennosti revmaticheskikh zabolevanij, vhodjashhih v XIII klass MKB-10, v populacii vzroslogo naselenija Rossii za 2000–2010 gg. // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2012. № 3. С. 10–12 (in Russian)].
5. Сборник среднесмоковских показателей деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения г. Москвы за 2013–2014 гг. [Sbornik srednesmozkovskikh pokazatelej dejatel'nosti medicinskih organizacij Departamenta zdravooxranenija g. Moskvy za 2013–2014 gg. (in Russian)].

6. Dahaghin S., Bierma-Zeinstra S., Reijnen M. et al. Prevalence and determinants of one month hand pain and hand related disability in the elderly (Rotterdam study) // Ann Rheum Dis. 2005. Vol. 64. P. 99–104.
7. White A.G., Birnbaum H.G., Janagap C. et al. Direct and indirect costs of pain therapy for osteoarthritis in an insured population in the United States // J Occup Environ Med. 2008. Vol. 50. P. 998–1005.
8. Ringdahl E., Pandit S. Treatment of knee osteoarthritis // Am Fam Physician. 2011. Vol. 83. P. 1287–1292.
9. Lessi G.C., Silva P.R., Gimenez A. et al. Male subjects with early stage knee osteoarthritis do not present biomechanical alterations in the sagittal plane during stair descent // Knee. 2012. Vol. 19. P. 387–391.
10. Gignac M.A., Cao X., Davis A.M. et al. Understanding social role participation: what matters to people with arthritis? // J Rheumatol. 2008. Vol. 35(8). P. 1655–1663.
11. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Алексеева Л.И. Остеоартроз в амбулаторной практике // Современная ревматология. 2012. № 4. С. 66–70 [Galushko E.A., Jerdes Sh.F., Alekseeva L.I. Osteoarthritis in ambulatory practice // Sovremennaja revmatologija. 2012. № 4. С. 66–70 (in Russian)].
12. Jacobsen S. Adult hip dysplasia and osteoarthritis. Studies in radiology and clinical epidemiology // Acta Orthop Suppl. 2006. Vol. 77(324). P. 1–37.
13. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014. № 52(5). С. 553–561 [Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. Faktory riska progressirovaniya osteoartriza kolennykh sustavov // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2014. № 52(5). С. 553–561 (in Russian)].
14. Алексеева Л.И. Препараты замедленного действия в лечении ОА // РМЖ. 2012. № 7. С. 389–393 [Alekseeva L.I. Preparaty zamedlennogo dejstva v lechenii OA // RMZh. 2012. № 7. С. 389–393 (in Russian)].
15. Massicotte F., Lajeunesse D., Benderdour M. Can altered production of interleukin-1, interleukin-6, transforming growth factor- and prostaglandin E2 by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients // Osteoarthritis and Cartilage. 2002. Vol. 10(6). P. 491–500.
16. Van de Loo F.A., Joosten L.A., van Lent P.L. et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan-induced arthritis // Arth Rheum. 1995. Vol. 38. P. 164–172.
17. Saklatvala J. Tumour necrosis factor stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage // Nature. 1986. Vol. 322(6079). P. 547–549.
18. Martel-Pelletier J., Mineau F., Jolicoeur F.C. et al. In vitro effects of Diacerhein and Rhein on IL-1 and TNF- α system in human osteoarthritis synovium and chondrocytes // J Rheum. 1998. Vol. 25. P. 753–762.
19. Pelletier J.P., Mineau F., Boileau C. et al. Diacerhein reduce the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritis cartilage at the same time that in inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase // Clin Exp Rheum. 2003. Vol. 21. P. 171–177.
20. Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W. et al. European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis // Ann Rheum Dis. 2013. Vol. 72(7). P. 1125–1135.
21. Christensen R., Bartels E.M., Astrup A., Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // Ann Rheum Dis. 2007. Vol. 66(4). P. 433–439.
22. Bartels E.M., Lund H., Hagen K.B. et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis // Cochrane Database Syst Rev. 2007. Vol. 4. CD005523.
23. Fransen M., McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee // Cochrane Database Syst Rev. 2008. Vol. 4. CD004376.
24. Jones A., Silvia P.G., Silvia A.C. et al. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial // Ann Rheum Dis. 2012. Vol. 71(2). P. 172–179.
25. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза // РМЖ. 2003. № 11(4). С. 201–205 [Alekseeva L.I. Sovremennye podhody k lecheniju osteoartriza // RMZh. 2003. № 11(4). С. 201–205 (in Russian)].
26. Bruyere O., Cooper 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. P. 253–263.
27. Rahme E., Barkun A., Nedjar H. et al. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada // Am J Gastroenterol. 2008. Vol. 103. P. 872–882.
28. Reginster J.Y. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and non-financial conflict of interest // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. P. 2105–2110.
29. Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. P. 254–260.
30. Rovati L.C., Girolami F., D'Amato M., Giacovelli 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. 2016. Vol. 45(4 Suppl). P. 34–41.
31. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A metaanalysis of Chondroitin Sulphate in the Treatment of Osteoarthritis // J Rheumatol. 2000. Vol. 27(1). P. 205–211.
32. Алексеева Л.И., Ананин С.Г., Зайцева Е.М. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата хондрогард у пациентов с остеоартрозом // Фарматека. 2013. № 7. С. 60–64 [Alekseeva L.I., Ananin S.G., Zajceva E.M. Issledovanie jeffektivnosti, perenosimosti i bezopasnosti preparata hondrogard u pacientov s osteoartrózom // Farmateka. 2013. № 7. С. 60–64 (in Russian)].

Особенности ранней диагностики ревматоидного артрита

К.М.Н. С.П. Якупова

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Ранняя диагностика ревматоидного артрита (РА) является очень важной для правильного подбора терапии, назначения базисных препаратов, которые позволяют предотвратить развитие необратимых изменений при этом заболевании. Существуют объективные сложности при диагностике РА в дебюте (могут отсутствовать характерные лабораторные изменения, поражение наиболее характерных суставов и т. д.). В 2010 г. ACR и EULAR разработаны новые критерии диагностики раннего РА, позволяющие выделить группу пациентов с вероятным дебютом РА. В статье приводится клиническая картина вариантов дебюта РА, помимо наиболее привычных для врачей вариантов начала с симметричным полиартритом преимущественно в мелких суставах кистей и постепенным нарастанием боли и скованности. Приводится также собственное наблюдение – клинический случай дебюта РА, при котором в соответствии с новыми критериями выставлен этот диагноз. Обсуждаются и другие возможные клинические варианты начала РА, приведены особенности лабораторной диагностики, указано значение выявления высокого титра АЦЦП при раннем РА для прогноза заболевания. Нимесулид как высокоэффективный и хорошо переносимый противовоспалительный препарат может использоваться при РА и других ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, критерии диагностики, варианты дебюта, нимесулид.

Для цитирования: Якупова С.П. Особенности ранней диагностики ревматоидного артрита // РМЖ. 2016. № 22. С. 1499–1502.

ABSTRACT

Early diagnosis of rheumatoid arthritis

Yakupova S.P.

Kazan' State Medical University

Early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) is of crucial importance for the choice of basic treatment which prevents irreversible damage. There are objective difficulties for RA diagnosis at the debut (i.e., the lack of typical abnormalities in laboratory tests or joint damage etc.). In 2010, ACR and EULAR developed novel criteria for early diagnosis of RA to identify the patients with probable RA debut. The paper describes authors' clinical case of RA debut; the disease was diagnosed according to the novel criteria. In addition, other clinical variants of RA debut, laboratory diagnostic aspects, and prognostic value of high anti-citrullinated protein antibody (ACPA) titers in early RA are discussed. Nimesulide is a highly effective and tolerable anti-inflammatory agent prescribed for RA and other rheumatic disorders. The paper addresses clinical manifestations of various RA debuts besides typical symmetric polyarthritis of the small joints of the hand with gradual pain and stiffness increase.

Key words: early rheumatoid arthritis, diagnostic criteria, variants of debut, nimesulide.

For citation: Yakupova S.P. Early diagnosis of rheumatoid arthritis // RMJ. 2016. № 22. P. 1499–1502.

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний. Его особенностями являются непрерывно прогрессирующее течение, приводящее к инвалидизации пациента, значительная коморбидность и уменьшение продолжительности жизни в среднем на 10 лет [1]. Поэтому важным является установить этот диагноз как можно раньше для раннего назначения адекватной терапии.

В течение долгого времени врачи пользовались критериями, разработанными ACR в 1987 г. [2]. Но данные критерии (табл. 1) позволяют верифицировать РА на развернутой или поздней стадии, когда возможности терапии значительно упущены.

В 2010 г. Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology (ACR)) и Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism (EULAR)) разработаны [3] новые критерии диагностики РА, позволяющие поставить этот диагноз на более ранней стадии (табл. 2). Но, несмотря на современные достижения в изучении этого заболевания, диагностика на ранних этапах РА до сих пор встречает затруднения.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Б., 38 лет. Впервые обратился к ревматологу с жалобами на боли и отечность в суставах в течение последних 2 мес. Боли преимущественно механического характера (при физической нагрузке, к вечеру) в обоих коленных суставах, правом голеностопном суставе, иногда мелких суставах кистей. Отечность в левом коленном суставе, правом голеностопном суставе. Небольшая утренняя скованность (20–30 мин). Объективно: признаки синовита в левом коленном суставе, правом голеностопном суставе. Других изменений нет. Из лабораторных исследований только общий анализ крови: гемоглобин – 163 г/л, лейкоциты – $6,1 \times 10^9$ /л, лейкоформула – без отклонений, СОЭ – 11 мм/ч, тромбоциты – 207×10^9 /л. Рентгенологическое исследование не проведено.

На основании преимущественно механического характера боли, поражения крупных суставов, отсутствия воспалительных изменений в общем анализе крови ревматологом выставлен предварительный диагноз: «Остеoarтроз». Но для исключения дебюта других ревматических заболеваний было назначено дополнительное лабораторное и инструментальное обследование: выявление инфекций, передающихся половым путем, протеинограмма, СРБ, РФ, АЦЦП, ЦИК, иммуноглобулины, рентгенография коленных суставов, мелких суставов кистей и стоп.

Хотелось бы обратить внимание на то, что нормальные СОЭ, СРБ, протеинограмма не должны препятствовать постановке диагноза РА, т. к., по данным литературы, в первые 2–3 мес. заболевания эти показатели в норме не менее чем у 50% больных [4]. Пациенту назначен диклофенак 100 мг/сут.

На повторном визите пациент отметил эффективность НПВП (диклофенак) в виде снижения интенсивности болей и небольшого уменьшения отека в суставах. Дополнительное исследование выявило следующие изменения: протеинограмма – небольшое повышение содержания α_1 и α_2 глобулинов (5,8 и 13%); незначительное повышение уровня СРБ – до 7,30 мг/л (норма – 0–5 мг/л); незначительное повышение РФ – до 45,10 МЕ/мл (норма – 0–30 МЕ/мл); повышение АЦЦП – до 859 Ед/мл (норма – не более 20 Ед/мл). На рентгенограммах изменений не выявлено.

В соответствии с новыми классификационными критериями РА 2010 г., у пациента насчитывается 6 баллов (артриты 2 крупных суставов, высокочувствительный АЦЦП, повышенный уровень СРБ, длительность симптоматики ≥ 6 нед.), что позволяет поставить диагноз «Ранний РА».

Обнаружение АЦЦП в сыворотке крови [5] служит предиктором развития РА у здоровых (ОР 15,9) и у пациентов с ранним недифференцированным артритом; причем наличие высокого титра АЦЦП является прогностически неблагоприятным фактором: маркером тяжелого эрозивного поражения суставов при РА. Это требует раннего назначения базисной терапии с быстрым подбором эффективной дозы [6]. Препаратом первого выбора является метотрексат.

Пациенту дополнительно к терапии диклофенаком назначен метотрексат для подкожного введения 1 р./нед. в дозе 10 мг, рекомендован контроль эффективности и переносимости каждые 3–4 нед., при необходимости – увеличение дозы метотрексата.

Через 2 нед. после начала терапии метотрексатом пациент обратился с жалобами на появившуюся припухлость (рис. 1, 2) и болезненность в мелких суставах кистей. Пациенту был отменен диклофенак, назначен нимесулид (Найз®) 100 мг 2 р./сут после еды.

Таблица 1. Критерии ревматоидного артрита (ACR, 1987 г.)

Утренняя скованность	Утренняя скованность в суставах или околосуставных областях длительностью ≥ 1 ч до максимального улучшения
Артрит 3 суставных областей и более	Припухлость мягких тканей или выпот (но не костные разрастания), определяемые врачом, в области проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных, плюснефаланговых суставов
Артрит суставов кистей	Припухлость в области проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых или лучезапястных суставов
Симметричный артрит	Одновременное вовлечение одноименных суставных областей с обеих сторон из перечисленных в п. 2
Ревматоидные узелки	Подкожные узелки, располагающиеся над костными выступами, разгибательными поверхностями конечностей или околосуставными областями, определяемые врачом
Ревматоидный фактор	Положительный тест на ревматоидный фактор в сыворотке крови (методика должна давать положительный результат не более чем у 5% здоровых людей)
Рентгенологические изменения	Костные эрозии, значительный околосуставной остеопороз в пораженных суставах

Для диагноза должны быть минимум 4 из этих 7 критериев; критерии 1–4 должны присутствовать не менее 6 нед.

На фоне приема нимесулида через 3 дня пациент отметил положительную клиническую динамику в виде уменьшения отека, скованности и болезненности в мелких суставах кистей.

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) нимесулид зарекомендовал себя как препарат с выраженным анальгетическим и противовоспалительным эффектом при различных ревматических заболеваниях, он относится к группе противовоспалительных препаратов с умеренной селективностью [7], за счет чего реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы. Показана высокая эффективность нимесулида не только при РА, но и при подагре, анкилозирующем спондилите, остеоартрозе, энтезитах, бурситах и тендинитах, при острой боли в нижней части спины; при послеоперационном обезболивании [8–10]. Возможно, это связано с наличием центрального анальгетического эффекта в дополнение к основному механизму – блокаде ЦОГ-2 [8]. Таким образом, этот препарат сочетает в себе высокую эффективность с хорошей переносимостью.

Кроме более привычных для врачей вариантов начала РА (симметричный полиартрит с постепенным (в течение нескольких месяцев) нарастанием боли и скованности,

Таблица 2. Классификационные критерии ревматоидного артрита Американского колледжа ревматологов / Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (ACR/EULAR, 2010 г.)

	Баллы
Критерий А. Поражение суставов¹	
1 крупный сустав	0
2–10 крупных суставов ²	1
1–3 мелких сустава (с и без поражения крупных суставов)	2
4–10 мелких суставов (с и без поражения крупных суставов)	3
>10 суставов (хотя бы 1 мелкий сустав)	5
Критерий В. Аутоиммунная серология (хотя бы 1 выполненный тест нужен для классификации)³	
Отрицательный РФ или негативные АЦЦП ⁴	0
Низкоположительный РФ или низкоположительные АЦЦП	2
Высокоположительный РФ или высокоположительные АЦЦП ⁵	3
Критерий С. Белки острой фазы (хотя бы 1 выполненный тест нужен для классификации)	
Нормальный СРБ и нормальное СОЭ	0
Повышенный СРБ и повышенное СОЭ	1
Критерий D. Длительность симптоматики	
<6 нед.	0
≥ 6 нед.	1

¹ Вовлечение суставов определяется как любой отек или болезненность в суставе при обследовании, что может быть подтверждено инструментальными методами диагностики синовита. Дистальные межфаланговые суставы, первый карпо-метакарпальный сустав и первое метатарсо-фалангеальное сочленение исключаются из оценки.

² «Крупными суставами» называются плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные и голеностопные. «Мелкими суставами» называют метатарсо-фалангеальные, проксимальные межфаланговые, 2-й – 5-й метатарсо-фалангеальные суставы, межфаланговые суставы большого пальца и суставы запястья.

³ Отрицательный результат – меньше или равно верхнему пределу нормы. Низкоположительный – выше нормы, но меньше, чем значение в 3 раза больше нормы. Высокоположительный – больше нормы в 3 раза

⁴ АЦЦП – антицитруллиновые антитела.

⁵ Если ревматоидный фактор (РФ) только положительный или отрицательный: положительный результат должен рассматриваться как низкоположительный РФ

Сумма баллов: ≥ 6 – ревматоидный артрит, < 6 – не ревматоидный артрит

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



Рис. 1. Припухлость в области 2-3 проксимальных межфаланговых суставов слева



Рис. 1. Припухлость в области 3 проксимального межфалангового сустава справа

преимущественно в мелких суставах кистей; острый полиартрит с преимущественным поражением суставов кистей и стоп, выраженной утренней скованностью) существуют следующие варианты дебюта РА [11]:

- моно- или олигоартрит коленных или плечевых суставов с последующим быстрым вовлечением в процесс мелких суставов кистей и стоп, который и наблюдался в приведенном клиническом случае;

- острый моноартрит крупных суставов, напоминающий септический или микрокристаллический артрит;

- острый олиго- или полиартрит с системными явлениями (фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия). Чаще наблюдают у молодых пациентов (напоминает болезнь Стилла у взрослых);

- палиндромный ревматизм. Характерны рецидивирующие атаки острого симметричного полиартрита суставов кистей, реже – коленных и локтевых суставов, длительностью до нескольких часов или дней с последующим полным выздоровлением;

- рецидивирующий бурсит и теносиновит обычно лучезапястных суставов;

- острый полиартрит у лиц пожилого возраста с множественным поражением мелких и крупных суставов, выраженными болями, диффузным отеком и ограничением подвижности суставов. Получил название «RS3PE-синдром» (remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema – ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с подушкообразным отеком);

- генерализованная миалгия, скованность, депрессия, двусторонний синдром запястного канала, похудание.

Обычно наблюдают в пожилом возрасте. Напоминает ревматическую полимиалгию. Появление характерных клинических признаков РА отмечают позднее.

При изучении частоты различных вариантов дебюта РА [12] получены следующие данные: у пациентов до 45 лет заболевание чаще начинается с поражения крупных суставов, у лиц старше 45 лет – с мелких суставов. Наиболее часто выявлялись варианты: асимметричные моно- или олигоартрит; симметричное поражение крупных суставов; симметричный артрит мелких суставов кистей и стоп; полиартрит по типу реактивного.

Таким образом, начало РА может иметь разнообразную клиническую картину (поражение не только мелких, но и крупных суставов, моно- и олигоартриты), в дебюте может отсутствовать лабораторная активность (повышение СОЭ, уровня СРБ), поэтому таким пациентам необходимы лабораторное обследование на РФ и АЦЦП, рентгенологическое исследование суставов и динамическое наблюдение у ревматолога.

Литература

1. Goodson N., Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with increased mortality // Ann. Rheum. Dis. 2002. Vol. 61. P. 955–956.
2. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // ArthrRheum. 1988. Vol. 31. P. 315–324.
3. 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.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Ревматологические маски инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека

Профессор М.З. Каневская

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

В XXI в. инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), стала важной медицинской и социальной проблемой. У ВИЧ-инфицированных пациентов развиваются поражения суставов и позвоночника, которые могут имитировать различные ревматические синдромы. Некоторые заболевания чаще развиваются при ВИЧ: ВИЧ-ассоциированный артрит, синдром Рейтера, псориаз, диффузный инфильтративный лимфоцитарный синдром, ВИЧ-ассоциированный полимиозит, другие варианты поражений мягких тканей и инфекции суставов. Артралгия развивается наиболее часто. Псориаз диагностируют у 1/3 больных, обычно на стадии СПИДа. Развитие псориаза является фактором неблагоприятного прогноза, считается предиктором рецидивирующих, угрожающих жизни инфекций (пневмоцистной пневмонии). У ВИЧ-инфицированных нередко развивается злокачественная форма псориатического артрита (ПА), когда на фоне эритродермии и генерализованного пустулезного псориаза возникает полиартрит, доминирующий в клинической картине. При ВИЧ-ассоциированном ПА происходит быстрое прогрессирование суставных проявлений, отмечается корреляция между выраженностью поражения кожи и суставов, часто терапия неэффективна. Достижения в лечении ВИЧ-инфекции позволили обсуждать применение инфликсимаба у больных с резистентными формами псориаза и синдрома Рейтера. Больные с тяжелой атакой псориаза или с псориазом, резистентным к терапии, должны быть обследованы для исключения ВИЧ-инфекции. Дебют полимиозита у взрослых требует исключения не только неоплазии, но и ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ревматологические маски, суставной синдром, псориаз, болезнь Рейтера, диффузный инфильтративный лимфоцитарный синдром, суставные инфекции.

Для цитирования: Каневская М.З. Ревматологические маски инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека // РМЖ. 2016. № 22. С. 1502–1506.

ABSTRACT

Rheumatic masks of human immunodeficiency virus infection
Kanevskaya M.Z.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

A.K. Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow

Human immunodeficiency virus (HIV) infection is an important medical and social challenge of the 21st century. Joint and spinal disorders developing in HIV-infected patients mimic various rheumatic syndromes. Some conditions are more common in HIV infection, i.e., HIV-associated arthritis, Reiter syndrome, psoriasis, diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome, HIV-associated polymyositis, and other types of soft tissue disorders and joint infections. Arthralgia is the most common symptom. One-third of these patients (usually with AIDS) are diagnosed with psoriasis which is considered a factor of unfavorable outcome and a predictor of recurrent life-threatening infections (pneumocystis pneumonia). HIV-infected patients also suffer from severe psoriatic arthritis characterized by erythroderma, generalized pustular psoriasis, and polyarthritis (dominant clinical manifestation). HIV-associated psoriatic arthritis is characterized by rapid progression of joint manifestations and the correlation between skin lesions and joint damage and ineffective therapy as well. Progress in HIV treatment allows to prescribe infliximab for resistant psoriasis and Reiter syndrome. Patients with severe or resistant psoriasis should be tested for HIV. Patients with the debut of polymyositis should be examined for neoplasms and tested for HIV to exclude these conditions.

Key words: HIV infection, rheumatic masks, arthropathy, psoriasis, Reiter syndrome, diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome, joint infections.

For citation: Kanevskaya M.Z. Rheumatic masks of human immunodeficiency virus infection // RMJ. 2016. № 22. P. 1502–1506.

В начале XXI в. инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), по-прежнему остается одной из важнейших медицинских и социальных проблем. За период с 2004 по 2013 г. годовое число новых случаев ВИЧ-инфекции в Европейском регионе в расчете на 100 тыс. населения увеличилось более чем на 80% — с 8,7 до 15,7. По сравнению с 2004 г. в странах Восточной Европы и Центральной Азии наблюдался почти 3-кратный рост зарегистрированного числа новых случаев ВИЧ-инфекции. К концу 2013 г. кумулятивное число случаев ВИЧ, диагностированных в Европейском регионе по данным ВОЗ, достигло 1,7 млн. Такие цифры приводятся в недавно опубликованном докладе «Эпиднадзор за ВИЧ/СПИД в Европе 2013» [1]. Более 92% новых случаев заражения отмечается в развивающихся странах [2]. По данным Федерального центра СПИДа в 2015 г., в РФ выявлено 121 723 положительных результата в иммуноблоте из 2 827 430 протестированных образцов. Среди всего населения РФ в 2015 г. в 26 регионах пораженность ВИЧ достигает 41,5%, а по всей стране составляет 541,8 на 100 тыс. населения [3].

К ВИЧ-инфицированным относятся лица, у которых в организме обнаружен вирус иммунодефицита человека, относящийся к семейству ретровирусов:

- носители ВИЧ;
- больные с клиническими признаками инфекции;
- больные СПИДом — пациенты с различными проявлениями, наблюдаемыми при выраженном поражении иммунной системы ВИЧ-инфекцией [4].

Значительная распространенность ВИЧ-инфекции определяет необходимость для практического врача знать о клинических и лабораторных особенностях ревматических проявлений с целью своевременной диагностики ВИЧ.

ВИЧ является РНК-содержащим вирусом, который содержит ряд ферментов: обратную транскриптазу (ревертазу), интегразу и протеазу, поражает дифференцированные клетки макроорганизма, несущие рецептор CD4. При проникновении ВИЧ внутрь клетки происходит реверсия вирусной РНК в ДНК, которая встраивается в ДНК клетки-хозяина, оставаясь там пожизненно (ДНК-провирус). Под влиянием различных факторов происходит активация ВИЧ-инфекции с прогрессирующим поражением вышеуказанных кле-

точных структур. По мере прогрессирования заболевания запускаются аутоиммунные процессы, снижается сопротивляемость к вторичным инфекциям и опухолям, с чем связаны полиорганность поражения и разнообразие клинической симптоматики [5, 6]. Резистентность к ВИЧ связывают с мутациями гена, кодирующего рецептор CCR-5. Известен тропизм вируса к Т-лимфоцитам-хелперам, а также к макрофагам, клеткам нейроглии ЦНС, эпителию прямой кишки, островкам Лангерганса, клеткам тимуса, лимфатических узлов и селезенки — все эти клетки содержат антиген CD4. В норме соотношение CD4+/CD8+ составляет 1,5–1,7. Нарушение этого баланса и дисфункция CD4-звена обуславливают последующий дефицит клеток CD8. Соотношение CD4+/CD8+ <0,5–1 свидетельствует о развитии иммунодефицита. CD8+-клеточные механизмы связаны с развитием многих ревматических проявлений ВИЧ-инфекции [7].

Рано вовлекаются В-лимфоциты (клетки CD19+), при выработке вируснейтрализующих антител происходит селекция вирусов, из-за чего их новая популяция становится более стойкой. Латентная внутриклеточная ВИЧ-инфекция (провирусы) недостижима для антител, что способствует ее персистенции. Вовлечение В-клеточного звена объясняет причину волчаночно- и васкулитоподобных проявлений ВИЧ-инфекции, обострение предсуществующих ревматических заболеваний (РЗ) такого типа [8].

Клинические проявления

Ревматологические маски ВИЧ-инфекции — это разнообразные поражения периферических суставов и позвоночника, а также системные проявления, сопровождающие развитие инфекции и имитирующие истинные РЗ и синдромы [9, 10], что известно и для ряда оппортунистических инфекций (грибковых, микоплазменных, герпесвирусных и т. д.).

Показатели частоты встречаемости и интерпретация ревматических симптомов и синдромов при ВИЧ-инфекции в литературе очень разнятся, нередко оттого, что не принимаются во внимание стадии этой болезни, наличие предсуществующих «самостоятельных» РЗ и влияние оппортунистических инфекций. Ревматологические проявления при ВИЧ-инфекции встречаются в 30–70% случаев [9, 11].

Первые сообщения о ВИЧ-ассоциированных ревматических синдромах появились в середине 1980-х гг. [4]. Они

включали описания случаев полимиозита, васкулита, реактивного артрита и синдрома Шегрена, который в дальнейшем получил название диффузного инфильтративного лимфоцитарного синдрома (ДИЛС). Спектр описанных ревматических синдромов, связанных как непосредственно с ВИЧ-инфекцией, так и с антиретровирусной терапией, весьма широк [12–14].

Суставные синдромы возникают не менее чем у 60% ВИЧ-инфицированных: артралгии – примерно у 45%, асимметричный олиго- и полиартрит – у 30%, реактивный артрит и синдром Рейтера – у 10%, псориатический артрит – у 20%, другие варианты суставной патологии – у 10% [10, 11, 14]. Описывают артралгию как наиболее частую ревматическую манифестацию ВИЧ-инфекции, со слабо выраженной, перемежающейся болью. Олигоартрит захватывает преимущественно коленные, плечевые, голеностопные, локтевые и пястнофаланговые суставы [10].

Один из вариантов болевого суставного поражения при ВИЧ характеризуется развитием очень сильных болей и выраженных нарушений функции коленных и голеностопных суставов, при этом в синовиальной жидкости нет никаких признаков воспаления. Облегчение наступает в покое, при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и использовании различных методов физиотерапии. При болевом суставном синдроме чаще поражаются коленные, плечевые и локтевые суставы. Продолжительность приступа небольшая – от 2 до 24 ч. Предполагается, что он возникает в результате транзиторной ишемии костей. Боль столь интенсивная, что нередко обуславливает необходимость применения наркотических анальгетиков [12, 15].

Типичными считают ВИЧ-ассоциированные (собственно вирусные) артриты, о которых речь пойдет ниже. ВИЧ-ассоциированный артрит (3,4–10,0%) аналогичен артриту, развивающемуся при других вирусных инфекциях, и проявляется подострым олигоартритом с преимущественным поражением суставов нижних конечностей при отсутствии патологии мягких тканей и ассоциации с HLA B27 [4]. В синовиальной жидкости воспалительные изменения не определяются. При рентгенографии суставов патологическая симптоматика не обнаруживается. Как правило, наблюдается спонтанное купирование суставного синдрома [16, 17]. Второй вариант: остро развившийся симметричный ревматоидоподобный полиартрит, который преимущественно отмечается у мужчин [18]. Постепенное развитие РА-подобного неэрозивного полиартрита может быть обусловлено HCV-инфекцией, а развитие собственно РА у ВИЧ-инфицированных невозможно. Дебют тяжелого полиартикулярного серонегативного суставного синдрома у мужчин требует обязательного исследования гепатотропных вирусов и ВИЧ [19].

ВИЧ-ассоциированный реактивный артрит (ReA) диагностируется у 3–10% больных, реже развивается картина синдрома Рейтера (0,5–3%) [19, 20]. Типично появление олигоартрита и уретрита, конъюнктивит возникает редко. ReA может проявиться более чем за 2 года до установления диагноза ВИЧ-инфекции либо на фоне начала клинических проявлений СПИДа, однако наиболее часто дебютирует в период уже имеющегося тяжелого иммунодефицита [19]. Характерна типичная симптоматика серонегативного периферического артрита с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, развитием тяжелых энтезопатий, подошвенного фасциита, ахиллобурсита, дактилита и выраженным ограничением подвижности больных. Наблюдаются изменения ногтей и кожи. Реже возникают баланит и стоматит. Поражение костно-мышечного аппарата туло-

вища нехарактерно. При наличии ярких внесуставных проявлений (кератодермия, кольцевидный баланит, стоматит, конъюнктивит) наблюдаются развернутая симптоматика ВИЧ-ассоциированного комплекса (субфебрилитет, похудание, диарея, лимфаденопатия), частая ассоциация с HLA B27 [19, 21]. Как правило, заболевание протекает хронически, с рецидивами и ремиссиями, артритом средней степени тяжести [21], наблюдаются и тяжелые эрозивные артриты, приводящие к инвалидизации больных. Частота обнаружения HLA-B27 у ВИЧ-инфицированных с синдромом Рейтера такая же, как и среди других больных с аналогичным вариантом артропатии. Патогенетические механизмы описанных синдромов гетерогенны. Доказывают как непосредственное поражение суставов вирусом, обнаруживая в тканях антиген р24-ВИЧ, так и активацию триггерных инфекций (в частности, иерсиний) у носителей HLA-B27. Специфических гистологических признаков ВИЧ-ассоциированных синовитов не находят. Реактивный артрит при ВИЧ-инфекции бывает связан с хламидийной, иерсиниозной, шигеллезной или сальмонеллезной инфекцией. Синдром Рейтера обычно проявляется на фоне тяжелого иммунодефицита и протекает чрезвычайно тяжело, с развитием эрозивных и остеолитических суставных деструкций. Поражения слизистых оболочек (конъюнктивит, стоматит, баланит) и осевого скелета (особенно сакроилеит) наблюдаются редко [21]. Хороший эффект наблюдается при использовании НПВП в сочетании с лечебной физкультурой и физиотерапией, в тяжелых случаях применяют сульфасалазин [22]. Низкие дозы кортикостероидов и зидовудин в лечении артрита неэффективны. Метотрексат и другие иммуносупрессивные препараты следует назначать с большой осторожностью, т. к. они могут спровоцировать молниеносное течение СПИДа, развитие саркомы Капоши или присоединение оппортунистической инфекции. Однако в последние годы появились сообщения об успешном лечении тяжелых вариантов реактивного артрита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, генно-инженерными биологическими препаратами [23, 24].

Псориаз диагностируют часто, обычно на стадии СПИДа, что является фактором неблагоприятного прогноза, т. к. считается предиктором рецидивирующих, угрожающих жизни инфекций (в первую очередь пневмоцистной пневмонии). ПА возникает более чем в 1/3 таких случаев и характеризуется тяжелыми энтезопатиями и дактилитами. Именно у ВИЧ-инфицированных нередко развивается злокачественная форма ПА: на фоне эритродермии и генерализованного пустулезного псориаза возникает полиартрит, доминирующий в клинической картине. Выраженность боли и воспаления чрезвычайно высока, общее состояние тяжелое — возможны изнуряющая лихорадка, похудание, лимфаденопатия, алоpecia, атрофия мышц, признаки сердечной и почечной недостаточности, энцефало- и полинейропатии, нередко поражение глаз (ирит, иридоциклит). Нарастает анемия, гипергаммаглобулинемия, СОЭ повышена, возможно, до 60 мм/ч [21, 25]. К отличительным особенностям ВИЧ-ассоциированного ПА относят быстрое прогрессирование суставных проявлений и корреляцию между выраженностью поражения кожи и суставов, неэффективностью терапии [26]. Псориатические кожные изменения у ВИЧ-инфицированных больных часто резистентны к общепринятой терапии. Препаратом выбора является зидовудин, применение которого приводит к выраженной положительной динамике. Метотрексат и облучение ультрафиолетовыми лучами назначают лишь при очень тяжелом течении псориаза. Определенные успехи

в ранней диагностике ВИЧ-инфекции и ее лечении позволили в настоящее время использовать генно-инженерную биологическую терапию, например, инфликсимаб, для лечения тяжелого псориаза у ВИЧ-инфицированных больных [24]. Подчеркивается, что любой больной с тяжелой атакой псориаза или формой болезни, устойчивой к традиционной терапии, должен быть обследован на ВИЧ-инфекцию.

Практически маркером связи суставного синдрома с ВИЧ-инфекцией называют недифференцированную спондилоартропатию и перекрестные (сочетанные) формы спондилоартритов (т. е. выявление у пациента признаков ≥ 2 заболеваний этой группы), причем в литературе чаще встречается их определение не как вирусных, а как HLA-B27-ассоциированных артритов при ВИЧ-инфекции. Наиболее характерным является сочетание ПА с реактивным артритом или с синдромом Рейтера. Как известно, сочетанные формы спондилоартритов имеют более тяжелое течение, чем классические [19, 27]. Длительность существования симптомов обычно составляет несколько месяцев, заболевание нередко заканчивается инвалидизацией.

Поражение мышц при ВИЧ-инфекции встречается в 30% случаев и варьирует от неосложненной миопатии и фибромиалгии или асимптомного повышения уровня креатинфосфокиназы до тяжелых инвалидизирующих форм полимиозита [28–30]. ВИЧ-ассоциированный полимиозит развивается достаточно рано и может быть одним из первых проявлений этого заболевания. Классическая картина полимиозита при ВИЧ-инфицировании и его диагностика аналогичны таковым при идиопатическом полимиозите. Отмечаются слабость проксимальных мышечных групп, повышение концентрации креатинфосфокиназы, миопатический тип изменений на электромиограмме и признаки воспаления в биопсийном материале. Таким образом, развитие симптомов полимиозита у взрослых требует исключения не только его паранеопластического характера, но и ВИЧ-инфекции [31].

Мышечная атрофия и кахексия при ВИЧ-инфекции могут быть выраженными, особенно у больных, имеющих спондилоартропатию. Миопатия может развиваться при ВИЧ-обусловленной кахексии, диагностическими критериями которой являются потеря более чем 10% от исходного веса, хроническая диарея (>30 дней), хроническая усталость и документированная лихорадка (>30 дней) при отсутствии других причин. Мышечная атрофия может быть чрезвычайно выраженной при злокачественном ПА и других тяжелых ВИЧ-ассоциированных спондилоартритах. Встречаются гнойные миозиты, обычно вызванные золотистым стафилококком: чаще поражается четырехглавая мышца бедра, 75 % случаев представлены одиночным абсцессом (очевидно, вследствие инъекций наркотических веществ нестерильными шприцами). У пациентов с нейтропенией возможны кандидозные миозиты — от диффузных поражений до локализованных абсцессов.

Описывают также развитие ВИЧ-ассоциированных мягкотканых поражений: тендинитов, бурситов, адгезивного капсулита, карпального туннельного синдрома, контрактуры Дюпюитрена [19, 32].

У ВИЧ-инфицированных возникают собственно инфекционные (т. е. гнойные, септические) артриты [33, 34]. Риск их существенно возрастает у инъекционных наркоманов и больных гемофилией, при этом возможна комбинация с гнойным бурситом и остеомиелитом. Инфекционные артриты у наркозависимых больных обычно обусловлены

Pseudomonas aeruginosa, *Serratia marcescens* и *Staph. aureus*. Грибком *Candida albicans* заражено до 90% ВИЧ-инфицированных, и на фоне иммунодефицита острая грибковая костно-суставная инфекция может доминировать в клинической картине заболевания. Типично постепенное развитие гонита: боль и незначительная припухлость коленного сустава, ранние рентгенологические изменения. Хронизация процесса развивается в 70% случаев. Инвазия синовиальных оболочек другой локализации чаще происходит при распространении грибка из очагов остеомиелита в позвонках, костях запястья, таза, кистях, ступнях, длинных трубчатых костях. У большинства больных отмечается позитивный кокцидиоидиновый кожный тест. В биоптатах синовиальной оболочки определяют гранулематозное воспаление и типичные сферулы. В части случаев удается выделить культуру грибов, но из синовиальной жидкости — лишь в 5% [33]. Преходящий полиартрит обычно отражает микоаллергию при кокцидиозном поражении легких и сочетается с лихорадкой, узловатой или мультиформной эритемой, эозинофилией и лимфаденопатией.

Грибковые пневмонии при ВИЧ-инфекции IV клинической стадии нередко сопровождаются преходящими полиартикулярными артралгиями или синовитами, а также полиморфной кожной сыпью, синдромом бронхиальной обструкции — проявлениями микогенной аллергии (как, например, при кокцидиозе, гистоплазмозе).

Суставной споротрихоз встречается нечасто, у ослабленных больных: артралгии слабые или не выражены; возможны как моно-, так и полиартикулярные поражения. Возлекаются коленные, локтевые и плечевые суставы. Именно воспаление мелких суставов рук отличает споротрихоз от других грибковых артритов. Отмечается склонность к распространению инфекции на окружающие мягкие ткани, при этом формируются свищи. Заболевание может оканчиваться смертельным у ВИЧ-инфицированных при сочетании деструктивных артритов с субфебрилитетом, похудением, экзантемой, анемией, поражением глаз и ЦНС [35].

Частота развития HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных чрезвычайно высока, а у наркозависимых больных превышает 70% [19]. Суставной синдром может проявиться острым полиартритом межфаланговых суставов, суставов запястья, плечевых, коленных и тазобедренных суставов и даже соответствовать критериям РА. Он часто сочетается с карпальным туннельным синдромом и ладонными теносиновиитами. Даже при затяжном и хроническом течении артритов они не бывают деструктивными, и прогностически более важны прочие ревматические синдромы, ассоциированные с HCV. Связь этих синдромов с HCV на фоне ВИЧ-инфекции не изучена. Однако установлено, что фибромиалгия возникает более чем у 30% ВИЧ-инфицированных, синдром Шегрена имеет значительные клинко-иммунологические отличия от первичного. Возможно, дальнейшие исследования покажут влияние HCV-инфекции на ревматические маски ВИЧ.

Развитие множества ревматических симптомов и синдромов при ВИЧ-инфекции (особенно внесуставных) связывают с CD8-клеточными механизмами, учитывая высокую частоту обнаружения разнообразных антител, прежде всего антинуклеарных, антифосфолипидных (особенно к кардиолипину), ревматоидного фактора и циркулирующих иммунных комплексов [6, 7, 36]. Также выявляются антитела к нервным клеткам, клеткам крови, париетальным клеткам желудка. Синдром Шегрена / ДИЛС у ВИЧ-инфицированных не сопровождается появлением РФ, SSA- и SSB-анти-

тел. Ксерофтальмия, ксеростомия и увеличение околоушных слюнных желез сочетаются с лимфоцитарной инфильтрацией (CD8-клетками) внутренних органов. Клинические проявления ДИЛС включают лихорадку, лимфоаденопатию, похудание и двустороннее увеличение слюнных желез [37–39]. В отличие от большинства пациентов с первичным синдромом Шегрена у больных ДИЛС в большей степени развивается ксеростомия, нежели ксерофтальмия и сухой кератоконъюнктивит. При ДИЛС также могут наблюдаться рецидивирующие синуситы и срединные отиты, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, лимфоцитарный гепатит, инфильтрация слизистой оболочки желудка, имитирующая скirr, лимфоцитарный интерстициальный нефрит, асептический менингит, сенсорно-двигательные нейропатии, увеит и паралич черепных нервов. Клеточный инфильтрат при ДИЛС состоит из CD8+, а не из CD4+ лимфоцитов, как при синдроме Шегрена [36]. В отличие от других больных, инфицированных ВИЧ, у пациентов с ДИЛС CD4+-лимфоциты сохраняются на том же уровне, что и у носителей ВИЧ, к тому же у них не развиваются оппортунистические инфекции или саркома Капоши. Однако они в 4 раза чаще страдают высокодифференцированной неходжкинской В-клеточной лимфомой слезных/слюнных желез или иной локализации. Особенно важны поражения легких (пневмонит), нервной системы (асептический менингит, парезы черепно-мозговых нервов, симметричная двигательная полинейропатия), печени (гепатомегалия, гиперферментемия) и почек (интерстициальный нефрит с развитием почечной недостаточности, канальцевый ацидоз IV типа). Как известно, при болезни Шегрена внутренние органы вовлекаются реже, типичны ее ассоциации с антигенами B8, DR3, DW3 и DW4. Синдром Шегрена у ВИЧ-инфицированных европеоидов связывают с носительством DR6 и DR7, у негроидов — с DR5 [39]. Диагностические критерии ДИЛС [40]:

1. ВИЧ-позитивность по методу иммуносорбции и Вестерн-блот.
2. Двухстороннее увеличение слюнных желез или ксеростомия, персистирующая в течение 6 мес.
3. Гистологическое подтверждение лимфоцитарной инфильтрации слюнных или слезных желез при отсутствии гранулематоза или неоплазии.

Синтез антифосфолипидных антител, особенно к кардиолипину, возрастает как на фоне ВИЧ, так и в связи с сопутствующими вирусными, бактериальными инфекциями и паразитарными инвазиями. Несмотря на высокую частоту обнаружения таких антител (у 60–80% пациентов, у большинства — транзиторно), гиперкоагуляцию они не усиливают и тромбозами не сопровождаются [41].

На фоне ВИЧ-инфекции возможно развитие признаков узелкового полиартериита, синдрома Чарджа — Стросса, геморрагического и гиперсенситивного васкулитов, а также изолированного васкулита ЦНС [23]. Частота, клинико-морфологические особенности и прогностическая ценность их мало изучены. Ряд васкулитов и васкулопатий у ВИЧ-инфицированных обусловлен оппортунистическими инфекциями (в т. ч. HCV и HBV) [42, 43].

Развитие истинных РА и системной красной волчанки (СКВ) на фоне ВИЧ-инфекции невозможно. При заражении ВИЧ течение имеющегося у пациента РА изменяется — возникает стойкая ремиссия, очевидно, обусловленная снижением содержания клеток CD4+, но в отдельных случаях активность болезни может возрасти. Что касается случаев заражения ВИЧ больных СКВ, то проблема мало изучена, описывают как ре-

миссии, так и обострения заболевания. С другой стороны, инфицирование ВИЧ отягощает течение реактивного урогенного артрита и болезни Лайма. Эти факты подчеркивают важную роль Т-лимфоцитов CD4 в патогенезе СКВ и РА по сравнению с реактивным артритом и Лаймской болезнью [12, 19].

Заключение

Предполагать обусловленность суставных и прочих ревматических синдромов ВИЧ-инфекцией необходимо прежде всего у пациентов из групп риска. Следует учитывать клиничко-анамнестические и иногда лабораторные особенности, присущие ВИЧ-ассоциированным ревматическим синдромам и отличающие их от истинных ревматических заболеваний, такие как:

- тяжелый резистентный псориаз / ПА,
- недифференцированная и перекрестные спондилоартропатии,
- все случаи синдрома Рейтера, реактивных артритов,
- синдром Шегрена / ДИЛС с вовлечением внутренних органов и описанными серологическими особенностями,
- острый дебют РА-подобного серонегативного полиартрита у мужчин,
- внезапные ремиссии РА,
- отсутствие эффекта или ухудшение суставных симптомов при применении метотрексата, системной ГК-терапии,
- фибромиалгия,
- упорные артралгии,
- некоторые васкулиты (узелковый полиартериит, синдром Чарджа — Стросса, геморрагический, гиперсенситивный васкулиты, изолированный васкулит ЦНС).

Рутинные лабораторные исследования мало помогают при интерпретации ревматических синдромов: неспецифично увеличение СОЭ и содержания С-реактивного белка, часто выявляются HLA-B27, разнообразные антитела (особенно антинуклеарные, антикардиолипиновые) и циркулирующие иммунные комплексы. Кроме того, изменения общеклинических и биохимических показателей зависят также от стадии ВИЧ-инфекции, наличия и характера осложнений и сопутствующих заболеваний: например, вначале возможен лейкоцитоз крови со сдвигом формулы влево, а на стадии СПИДа возникает панцитопения. Наиболее важна серологическая диагностика ВИЧ-инфекции — выявление ее специфических маркеров.

Существует перечень клинических показаний, при которых пациенты подлежат рекомендованному медицинскому освидетельствованию на выявление заражения ВИЧ. Обследование проводится с согласия пациента или его законного представителя (для несовершеннолетних, нетрудоспособных). В этот перечень входят лихорадка неясного генеза, генерализованная лимфаденопатия, случаи выраженного похудения, длительных и рецидивирующих бактериальных инфекций и паразитарных инвазий, хронических воспалительных заболеваний женской половой сферы, случаи установленного туберкулеза, гепатитов В и С, ряда герпесвирусных, грибковых и паразитарных заболеваний, болезней крови и ряда лимфопролиферативных заболеваний, частых гемотрансфузий, случаи заболеваний, передающихся половым путем, а также наркомания, токсикомания, гомо- и бисексуальная активность, проституция. РЗ и синдромы в этом перечне не значатся, тем не менее знание описанных выше клинических особенностей поможет врачу предположить именно ВИЧ-инфекцию в качестве их истинной причины.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Особенности дифференциальной диагностики и лечения острых болей в нижней части спины и в области таза

К.М.Н. С.А. Сивцева

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье представлены вопросы дифференциальной диагностики острой тазовой боли (ТБ) в случаях как впервые возникшей ситуации, так и обострения хронического состояния. Вопреки большинству современных представлений об основной психогенной составляющей боли рассматривается вопрос о необходимости выявления основных патоморфологических механизмов развития и поддержания болевого синдрома в каждом конкретном случае. Делается попытка выработки дифференциально-диагностических критериев случаев ТБ, различных по своей основной этиологической причине. Приведены клинические случаи из практики. Подчеркивается роль необходимости тщательного сбора анамнеза, выявления характера и особенностей возникновения боли в разных случаях. При рассмотрении вопроса о клинике и проявлениях наличия подтвержденной на МРТ грыжи диска на примерах из практики подчеркивается значимость именно клинических проявлений грыжи диска, а не данных визуализации, с учетом резерва компенсаторных возможностей индивидуально в каждом случае. Также определяется необходимость выработки минимальных диагностических критериев клиники и анамнеза для уменьшения объема предполагаемых исследований и сужения диагностического поиска. Подчеркивается эффективность таких подходов терапии, как остеопатия, гирудотерапия, применение комплексных антигомотоксических/биорегуляторных препаратов, в т. ч. Траумель, Дискус композитум и Цель Т.

Ключевые слова: тазовая боль, остеохондроз, грыжа диска, дифференциальная диагностика тазовых болей, тазовый невроз, кокцигодина, расширение вен малого таза, дискогенная радикулопатия.

Для цитирования: Сивцева С.А. Особенности дифференциальной диагностики и лечения острых болей в нижней части спины и в области таза // РМЖ. 2016. № 22. С. 1507–1510.

ABSTRACT

Differential diagnosis and treatment of acute low-back pain and pelvic pains
Sivtseva S.A.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

The paper discusses differential diagnostic aspects of acute pelvic pain. It is generally accepted that psychogenic factor is the key component of pain. However, in every case, major pathogenic mechanisms of pain development and maintenance should be identified. The author proposes differential diagnostic criteria for pelvic pain of various etiology and reports on clinical cases. Careful collection of anamnestic data is required. The nature and specifics of pain onset in different cases should be uncovered as well. Case reports demonstrate that clinical manifestations of spinal disc herniation are more relevant than imaging data (MRI). Minimal diagnostic criteria for clinical manifestations and anamnesis are required as well to reduce the range of potential examinations and to narrow diagnostic focus. The efficacy of traditional medical approaches (i.e., osteopathy, leech therapy, homeopathy including Traumeel, Discus compositum, and Zeel T) is highlighted.

Key words: pelvic pain, osteochondrosis, spinal disc herniation, differential diagnosis of pelvic pains, pelvic neurosis, coccygodynia, pelvic vein dilatation, traditional medicine, discogenic radiculopathy.

For citation: Sivtseva S.A. Differential diagnosis and treatment of acute low-back pain and pelvic pains // RMJ. 2016. № 22. P. 1507–1510.

Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника являются наиболее часто встречающимися хроническими заболеваниями человека. Остеохондроз составляет до 90% всех случаев хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата [1]. Считается, что у 95% людей хотя бы раз в жизни были значимые боли в спине. В настоящее время они могут наблюдаться и у пациентов в молодом возрасте, до 40 лет, что связано с особенностями питания и малоподвижным образом жизни.

Остеохондроз — это дегенеративно-дистрофический процесс (ДДП), развивающийся в межпозвоночном диске. Он характеризуется повреждением структур диска (хондроз) и присоединением дистрофических изменений кост-

ных элементов позвонка (субхондральный остеосклероз, грыжи Шморля и др.). Термин предложен А. Hildebrandt в 1933 г. [2].

А.И. Осна (1973, 1974) выделяет 4 периода остеохондроза (табл. 1). Основой для их различения служат характерный патологоанатомический субстрат и типичные клинические проявления [3].

По мнению А.И. Осна (1973), I период остеохондроза (хондроз) диагностируют в случае, когда пульпозное ядро межпозвоночного диска теряет свое центральное положение и вколачивается в трещины фиброзного кольца. Само фиброзное кольцо свою форму сохраняет. Болевой синдром обусловлен раздражением нервных окончаний в краевых отделах фиброзного кольца и ве-

гетативными болевыми синдромами в соответствующем сегменте [4].

Остеохондроз при своем прогрессировании наиболее значимо влияет на трудоспособность и качество жизни пациента в случае формирования у него межпозвоночной грыжи. Следует подчеркнуть, что грыжей поясничного отдела позвоночника при наличии нормального позвоночного канала называется выпячивание размером больше 5 мм. Выпячивание диска менее 5 мм называется протрузией, в этом случае корешки практически не сдавливаются, болевой синдром носит локальный характер, не распространяется на близлежащие структуры и нижние конечности, и его купирование достигается обычно достаточно быстро. При наличии грыжи диска болевой синдром обостряется чаще всего в весенне-осенний период, при физических нагрузках. В случае, когда под воздействием чрезмерной нагрузки формируются разрывы и секвестрация межпозвоночного диска, болевой синдром будет носить выраженный характер, плохо поддаваться консервативной терапии, и может встать вопрос об оперативном лечении [5].

Причины боли в нижней части спины и в области таза у взрослых

Дегенеративно-дистрофические заболевания (ДДЗ) позвоночника занимают в наше время среди болевых синдромов, влияющих на трудоспособность, одно из лидирующих мест [6]. Нозологические формы ДДЗ хорошо известны, и их рентгенологическая картина детально описана еще в середине XX в. Современные методы лучевого исследования — КТ и МРТ упростили диагностику и поиск патоморфологического субстрата заболеваний.

Дистрофические изменения в позвоночнике патогенетически проходят несколько стадий и имеют свои рентгенологические признаки [1, 7]:

- изношенность суставного хряща и снижение высоты суставной щели, выявляемое рентгенологически;
- субхондральный склероз;
- костные краевые разрастания.

Другими причинами возникновения острых и хронических болей в области таза являются:

- патология почек и мочевыводящих путей;
- патология желудочно-кишечного тракта;
- ДДЗ костей таза и тазобедренных суставов;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- травмы;
- тазовый невроз.

Таблица 1. Периоды остеохондроза по А.И. Осна (1973)

Период	Патологоанатомические проявления
I	Пульпозное ядро теряет свое центральное положение
II	Дистрофия фиброзного кольца с увеличением подвижности ПДС
III	Разрыв межпозвоночного диска с проникновением его элементов в позвоночный канал
IV	Распространение дистрофического процесса на другие элементы ПДС
Общая картина заболевания — это результат суммирования синдромов различных уровней, находящихся на разных периодах развития дегенеративно-дистрофического поражения	

Примечание: ПДС — позвоночно-двигательный сегмент.

К патологии почек и мочевыводящих путей можно отнести обострение хронического пиелонефрита, гломерулонефрита, мочекаменную болезнь, объемные образования. В жалобах пациентов при наличии такой патологии будут преобладать дизурические явления и боли, преимущественно в области почек, боковых флангов живота и подвздошных областях, усугубляющиеся лежа, ночью, при переохлаждении. При осмотре выявляется болезненность при поколачивании поясничной области и пальпации по ходу мочеточников. Зачастую эти явления сопровождаются выраженной лихорадкой.

При обследовании пациента выполняются клинические и биохимические анализы крови и мочи, УЗИ, рентгенография, в т. ч. с контрастированием, КТ, МРТ, пункционная биопсия.

При патологии желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженного кишечника (СРК), острый и хронический энтероколит, болезнь Гиршпрунга, болезнь Крона; неспецифический язвенный колит (НЯК), долихосигма; полипоз кишечника; объемные образования толстого кишечника и прямой кишки; геморрой наружный и внутренний) пациент, помимо боли, будет жаловаться на диспептические явления, нарушения акта дефекации. При осмотре выявляются болезненность живота, метеоризм. Усиление болей наблюдается после еды, до дефекации, иногда в ночное время. Возможны наличие примеси крови в кале, чередование поносов и запоров. Иногда в случае СРК и НЯК можно выявить связь со стрессами. При обследовании целесообразно провести ректороманоскопию, колоноскопию, ФГДС, клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ кала на яйца глист, анализ кала на дисбактериоз и т. д.

К ДДЗ костей таза и тазобедренных суставов относят остеопороз, коксартроз, асептический некроз головки тазобедренной кости, миеломную болезнь. Явления коксартроза развиваются обычно у пациентов старше 50 лет. Боли чаще всего локализуются в области тазобедренных суставов и распространяются иногда в область таза. При осмотре болезненна всегда наружная ротация бедра, иногда и внутренняя. Боли возникают после нагрузки и уменьшаются в покое. Для уточнения диагноза необходимо провести рентгенологическое исследование тазобедренных суставов и МРТ.

В случае миеломной болезни боли будут носить упорный характер, в т. ч. в покое. Эти боли не поддаются обычной терапии: эффект от анальгетиков, глюкокортикостероидов (ГКС) будет кратковременным. Могут возникать спонтанные переломы. Для миеломной болезни характерны повышение СОЭ и лимфоцитоз, наличие белка Бенс-Джонса, изменение концентрации парапротеинов в крови, обнаружение очагов остеолитов при рентгенографии и сцинтиграфии.

Клинический пример №1.

Пациентка Б., 47 лет, предъявляла жалобы на выраженный болевой синдром в течение 2-х мес. в области позвоночника, без иррадиации. Боли носили упорный, постоянный характер, в т. ч. и в ночное время. При осмотре — болезненность при пальпации на уровне Th12-S2. Блок при боковых наклонах. Ограничение движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Симптомы натяжения отрицательные. Чувствительных нарушений не выявлено. Сила сохранена. Внутренняя и наружная ротация бедра с обеих сторон безболезненна. Живот при пальпации безболезненный. Симптомов грушевидной мышцы не выявлено. Обезболивающая терапия была малоэффективна, в т. ч. инфузионная терапия ГКС. Проведено обследование: МРТ пояснично-крестцового отдела по-

звоночника: грыж и протрузий не выявлено, явления остеохондроза, клиновидная деформация Th12. Анализ мочи: белок Бенс-Джонса не обнаружен. СОЭ – 20 мм/ч. Выписана по собственному желанию. После 2-недельной командировки резкое ухудшение состояния в виде усиления болевого синдрома. При обследовании обнаружен ранее отсутствовавший спонтанный перелом L3. В анализах мочи обнаружен белок Бенс-Джонса. Проведена скintiграфия костей скелета. Выявлены множественные очаги деструкции, что позволило верифицировать миеломную болезнь. Пациентка была переведена в гематологическое отделение.

Воспалительные заболевания органов малого таза [8, 9] занимают одно из лидирующих мест среди причин тазовых болей (табл. 2). Длительное существование циститов, сальпингоофоритов и других воспалительных заболеваний способствует формированию спаек, изменению проходимости и конфигурации маточных труб, что в конечном итоге может привести к развитию бесплодия. Нарушение конфигурации, фиксации органов малого таза, нормальной проходимости и оттока крови за счет блокировки структур малого таза вызывает венозный застой в этой области, что приводит к возникновению болей в состоянии покоя, усиливающихся сидя. Такие же механизмы у болевого синдрома при наличии любого объемного процесса в малом тазу, в т. ч. малых размеров [10, 11].

Травмы позвоночника и крестца также приводят к возникновению болей в области таза. Переломы позвонков в поясничном отделе могут быть обусловлены различными травмирующими факторами, а также возникать спонтанно, на фоне минимальной физической нагрузки как следствие ДДЗ (например, остеопороза) [12].

При этом необходимо выделить механическую нестабильность, при которой позвоночник не может выполнять функции опоры и движения; и неврологическую нестабильность, при которой элементы позвоночника сдавливают или потенциально могут сдавливать спинной мозг или его корешки.

Классификация травм по Дэнису (1986):

- компрессионные переломы (только 2/3 тела позвонка, стабильные);
- взрывные (механическая и неврологическая нестабильность, всегда хирургическое лечение);
- по типу «ремней безопасности» (разрыв связок сзади);
- перелома-вывихи;
- изолированные переломы остистых и поперечных отростков;
- повреждения копчика и крестца.

Таблица 2. Классификация синдрома хронической тазовой боли у женщин согласно МКБ-10

N94	Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом
N94.0	Боли в середине менструального цикла
N94.1	Диспареуния (исключена психогенная диспареуния) (F52.6)
N94.2	Вагинизм (исключен психогенный вагинизм) (F52.6)
N94.3	Синдром предменструального напряжения
N94.4	Первичная дисменорея
N94.5	Вторичная дисменорея
N94.6	Дисменорея неуточненная
N94.8	Другие уточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом
N94.9	Состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом, неуточненные

Повреждение копчика и крестца чаще всего возникает при падении на ягодицы и спину с высоты собственного роста и ударе о твердую поверхность. Повреждение целостности костей в данном случае трудно диагностировать, даже при проведении КТ перелом может быть не выявлен. При повреждениях копчика и крестца возникает выраженный болевой синдром, который впоследствии приобретает упорный характер. Нужно отметить, что особенностью крестца является губчатое строение костной ткани, представленной множеством разнонаправленно расположенных костных пластинок с обильным кровоснабжением. Такое строение обеспечивает легкость конструкции, поддерживающей все органы малого таза. В свою очередь повреждение крестца и копчика чревато внутренними кровоизлияниями, провоцирующими впоследствии формирование зоны фиксации, изменяющей биодинамику крестца и приводящей к укорочению связок.

Тазовый невроз. Проблема невротической обусловленности болей в области таза достаточно широко представлена в литературе. Часто единственным способом лечения неясных случаев выраженного болевого синдрома является назначение антидепрессантов. Истероидность обычно обусловлена позицией социальной выгоды, чаще всего это потребность во внимании или желание избежать каких-либо некомфортных ситуаций.

Причины боли в спине в детском возрасте

Причиной выраженных болей в области позвоночника в детском возрасте могут быть деформации позвоночника. Часто деформация костной ткани сочетается с пороками развития внутренних органов [13]. Наиболее часто встречаются следующие варианты изменения осанки:

- нарушение осанки по сколиотическому типу (корригируется в положении лежа либо при волевом участии пациента. Отсутствуют торсионные изменения, деформация в сагиттальной плоскости);
- усиление грудного кифоза (сутулая спина; приводит к норме лежа или при усилии пациента);
- усиление грудного кифоза и поясничного лордоза (кругло-вогнутая спина);
- уплощение грудного кифоза и усиление поясничного лордоза;
- сглаживание всех физиологических изгибов (плоская спина; прогностически самая неприятная деформация).

Межпозвоночные диски у детей претерпевают ряд изменений для наилучшего выполнения своих функций — обеспечения свободного перемещения частей тела и всего тела человека в пространстве. В различные возрастные периоды изменяются структура, гистоархитектоника, химический состав и упруговязкие свойства межпозвоночного диска [14]. С возрастом на фоне множества микротравм и функциональных перегрузок накапливаются микронадрывы диска, которые приводят к его постепенному разрушению. Рентгенологически это проявляется снижением высоты межпозвоночных пространств, присоединением остеоэксclerosis субхондральных замыкающих пластинок, появлением дистрофических изменений в других элементах позвоночно-двигательного сегмента (ПДС). Возникнув один раз всего лишь в одном сегменте, этот процесс не исчезает, а заставляет изменяться паттерн подвижности позвоночника на всех уровнях, одновременно приводя к появлению атипичных двигательных нагрузок и разрушению других межпозвоночных дисков. Появляется полисегмен-

тарность дистрофического поражения со все большим охватом разных ПДС. В типичности этого процесса мы смогли убедиться при сравнении частоты встречаемости пациентов с условной нормой, признаками хондроза и остеохондроза в шейном и поясничном отделах в зависимости от возраста. Обращает на себя внимание отчетливо прослеживающаяся тенденция к снижению числа пациентов с условной нормой и увеличению числа пациентов с остеохондрозом с увеличением их возраста [15].

Лечение

Комплексное лечение обострения хронических вертеброгенных заболеваний и других случаев острой тазовой боли дает наилучший результат при учете всех этиологических факторов.

Эффективность **медикаментозной терапии** (НПВП, инфузии гормональных, спазмолитических и обезболивающих препаратов, витаминотерапия, венотоники) зачастую оказывается недостаточной. Поэтому с учетом этиологических факторов и патогенетических механизмов приходится прибегать и к другим методам лечения, особенно при аллергии на лекарственные препараты. Надо отметить, что в последнее время у большинства населения повышен аллергический фон, и количество пациентов с гиперреактивностью иммунной системы значимо увеличивается.

Остеопатическое лечение и массаж оказывают стабилизирующее действие на костно-мышечно-связочные структуры. Уменьшают напряжение и выраженность болевого синдрома за счет восстановления анатомического соотношения поврежденных структур, особенно в случаях функциональных изменений, когда есть резерв неповрежденных тканей при отсутствии признаков хронизации процесса.

Хирургическое лечение. Единственным абсолютным показанием к операции является нарушение функции тазовых органов на фоне сдавления соответствующих структур грыжей межпозвоночного диска. В большинстве случаев достичь желаемого эффекта удастся адекватной консервативной терапией [16].

Лечебная физкультура. Статические упражнения и нагрузки мягко расслабляют ткани и структуры опорно-двигательного аппарата.

Гирудотерапия показана пациентам со склонностью к венозному застою.

Антигомотоксическое/биорегуляторное лечение сейчас приобретает большую популярность и становится весьма распространенным. Отсутствие побочных эффектов, в т. ч. и аллергических, делает очень привлекательным выбор препаратов Траумель С, Дискус Композитум, Цель Т, Спаскупрель, Лимфомиозот. Их эффективность при пояснично-крестцовой радикулопатии и других острых болях при различных нарушениях опорно-двигательного аппарата наблюдается часто. Формы препаратов весьма разнообразны: таблетки, крем, капли и ампулы.

Мы предпочитаем использовать эти препараты для внутримышечного и внутривенного введения. Приведем в качестве иллюстрации несколько клинических случаев.

Клинический пример № 2.

Пациент, 39 лет, обратился в клинику с жалобами на боли жгучего характера по передней поверхности левого бедра и небольшие боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При осмотре: симптом Ласега с 60° слева. Гиперестезия по левой ноге. Назначена фармакопунктура антигомотоксическими/био-

регуляторными препаратами. На 2-й процедуре отмечалось некоторое ухудшение. С 3-й процедуры не отмечает боли по передней поверхности левого бедра, имеется только боль в лодыжке при нагрузке. При проведении МРТ выявлена грыжа пояснично-крестцового отдела L4-L5 6 мм.

Клинический пример № 3.

Пациентка Н., 55 лет, при поступлении предъявляла жалобы на выраженные боли в пояснично-крестцовом отделе практически постоянного характера, усиливающиеся при физической нагрузке и в положении сидя. Боли распространялись в левую ногу, по задней и внутренней поверхности левого бедра и в области ягодицы слева. На МРТ выявлена грыжа L5-S1 7 мм, компримирующая левый корешок.

При осмотре: симптом Ласега с 60° слева. Болезненная внутренняя ротация левого бедра. Болезненная пальпация остистых отростков и паравертебральных точек слева на уровне L3-S1. Блок при боковых наклонах на уровне L3-S1. Синдром грушевидной мышцы слева. Гиперестезия болевой чувствительности по корешковому типу в области левого бедра и голени. Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника. Некоторая болезненность при пальпации по левому фланку живота. Инфузионная терапия включала в себя применение гормональных препаратов (дексаметазон 16 мг) и НПВП (метамизол 50% 4 мл). Эффективность терапии – 30%, но болевой синдром сохранялся. В анамнезе у пациентки – сальпингоофорит, гидросальпинкс слева, бесплодие II.

На УЗИ органов малого таза – признаки венозного застоя в малом тазу. Добавлены остеопатическое лечение, фармакопунктура паравертебральных точек и болевых точек с применением препаратов Траумель С, Дискус Композитум и Цель Т, Гинекохнель в каплях. На 3-й процедуре фармакопунктуры через 1 нед. наблюдалось улучшение на 50%. Через 2 нед. лечения болевой синдром полностью купирован. В данном случае дополнительной составляющей болевого синдрома было сопутствующее обострение хронического воспалительного заболевания органов малого таза, и купирование болевого синдрома было достигнуто только после присоединения соответствующей терапии. Немаловажным оказалось применение комплексных антигомотоксических/биорегуляторных препаратов.

При выработке тактики лечения обострения ДДЗ пояснично-крестцового отдела важно определить этиологические и патогенетические механизмы боли в каждом конкретном случае. Таким образом, своевременная и адекватная дифференциация острых болей в области позвоночника и таза позволяет правильно выбрать комплексный подход к лечению пациента.

Литература

1. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): руководство для врачей М.: МЕДпресс-информ, 2008. 672 с. [Popel'janskij Ja.Ju. Ortopedicheskaja nevrologija (vertebronevrologija): rukovodstvo dlja vrachej M.: MEDpress-inform, 2008. 672 s. (in Russian)].
2. Беззубик С.Д., Шувяев В.Е. Патоморфологическая и возрастная характеристика грыж межпозвонковых дисков // Периферическая нервная система. 1980. № 3. С. 40–43 [Bezzubik S.D., Shuvaev V.E. Patomorfologicheskaja i vozrastnaja harakteristika gryzh mezhpozvonkovykh diskov // Perifericheskaja nervnaja sistema. 1980. № 3. S. 40–43 (in Russian)].
3. Зайдман А.М., Цивьян Я.Л., Лазарев В.Л. и др. Гистопатология соединительнотканых структур диска при межпозвоночном остеохондрозе // Физиология и патология соединительной ткани. Новосибирск, 1980. С. 140–141 [Zaidman A.M., Civ'jan Ja. L., Lazarev V.L. i dr. Gistopatologija soedinitel'no-tkannykh struktur diska pri mezhpozvonkovom osteohondroze // Fiziologija i patologija soedinitel'noi tkani. Novosibirsk, 1980. S. 140–141 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Безопасность биологических препаратов у пациентов с псориазом и псориатическим артритом: анализ данных регистров пациентов

К.М.Н. К.А. Лыткина¹, Р.Р. Зянгиоров²

¹ГБУЗ «ГКБ № 4» ДЗ г. Москвы

²ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Цель: изучение безопасности различных биологических препаратов, применяемых для лечения пациентов с псориазом и псориатическим артритом (ПА) в реальной клинической практике (по данным регистров пациентов).

Материал и методы: проводился систематический поиск публикаций с использованием базы данных PubMed. Для анализа отобраны 17 оригинальных статей, содержащих данные по безопасности/выживаемости биологической терапии из 9 регистров пациентов с псориазом/ПА.

Результаты: в регистре PSOLAR частота возникновения серьезных инфекционных осложнений составила 2,49 случая на 100 пациенто-лет для инфликсимаба, 1,97 – для адалимумаба, 1,47 – для этанерцепта, 0,83 – для устекинумаба. В регистре PsoBest частота инфекций на 100 пациенто-лет была следующей: для инфликсимаба – 1,3, для адалимумаба – 0,52, для этанерцепта – 1,0, для устекинумаба – 0,5. Отмечена следующая частота малигнизации: для инфликсимаба – 0 на 100 пациенто-лет, для адалимумаба – 0,5, для этанерцепта – 0,2, для устекинумаба – 0,7. Частота осложнений на 100 пациенто-лет, представленная в регистре Bio-Capture, составила: инфекционные осложнения – 0,93 на фоне терапии этанерцептом, сердечно-сосудистые осложнения – 2,18 для этанерцепта, частота малигнизаций – 2,81 для группы этанерцепта и 1,8 для группы адалимумаба. По данным регистра BADBIR, количество инфекционных осложнений на 100 пациенто-лет составило 2,6 для инфликсимаба, 1,02 – для адалимумаба, 0,1 – для этанерцепта, 1,1 – для устекинумаба; сердечно-сосудистые осложнения на 100 пациенто-лет – 0,12 для адалимумаба; частота малигнизации – 0,16 для адалимумаба, 0,2 – для этанерцепта, 0,18 – для устекинумаба. В регистре Biobadaderm частота развития туберкулеза на 100 пациенто-лет составила 0,6 для инфликсимаба, 0,27 – для адалимумаба. По данным регистра Dermbio, наибольшая длительность терапии была характерна для инфликсимаба, в регистре BADBIR наибольшей выживаемостью среди впервые назначенных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) обладал устекинумаб.

Выводы: регистры пациентов обладают большими возможностями в изучении всех аспектов назначения биологической терапии, в т. ч. в выявлении рисков и осложнений терапии в реальной клинической практике. Вместе с тем разнородность данных не позволяет проводить прямые сравнения безопасности отдельных препаратов. Для оценки профиля безопасности отдельных ГИБП необходимо оценивать всю совокупность имеющихся данных.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, регистры пациентов, биологические препараты, безопасность, нежелательные явления.

Для цитирования: Лыткина К.А., Зянгиоров Р.Р. Безопасность биологических препаратов у пациентов с псориазом и псориатическим артритом: анализ данных регистров пациентов // РМЖ. 2016. № 22. С. 1511–1516.

ABSTRACT

Safety of biological preparations in psoriasis and psoriatic arthritis: data analysis from patient registries

Lytkina K.A.¹, Zyangirov R.R.²

¹Clinical City Hospital No. 4, Moscow

²M.E. Zhadkevich Clinical City Hospital No. 71, Moscow

Aim. To analyze the efficacy and safety of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis in real-world clinical settings (by patient registry databases).

Materials and methods. Systematic review in the literature through the PubMed database. 17 original papers which include data on the safety of biological therapy/survival rate from 9 registries of patients with psoriasis/psoriatic arthritis.

Results. According to PSOLAR registry, the rate of serious infectious complications (per 100 patient-years) was 2.49 for infliximab, 1.97 for adalimumab, 1.47 for etanercept, and 0.83 for ustekinumab. According to PsoBest, the rate of infections (per 100 patient-years) was 1.3 for infliximab, 0.52 for adalimumab, 1.0 for etanercept, and 0.5 for ustekinumab. The rate of cardiovascular events (per 100 patient-years) was for 0.2 etanercept and 0.25 for ustekinumab. Malignancy rate (per 100 patient-years) was 0 for infliximab, 0.5 for adalimumab, 0.2 for etanercept, and 0.7 for ustekinumab. According to Bio-Capture registry, the rate of infectious and cardiovascular complications (per 100 patient-years) for etanercept was 0.93 and 2.18, respectively, while malignancy rate (per 100 patient-years) for etanercept and adalimumab was 2.81 and 1.8, respectively. According to BADBIR, the rate of infectious complications (per 100 patient-years) was 2.6 for infliximab, 1.02 for adalimumab, 0.1 for etanercept, and 1.1 for ustekinumab. The rate of cardiovascular events (per 100 patient-years) for adalimumab was 0.12. Malignancy rate (per 100 patient-years) was 0.16 for adalimumab, 0.2 for etanercept, and 0.18 for ustekinumab. According to Biobadaderm registry, tuberculosis rate (per 100 patient-years) was 0.6 for infliximab and 0.27 for adalimumab. Infliximab (Dermbio) or ustekinumab (BADBIR) demonstrated the highest survival rate.

Conclusions. Patient registries provide valuable information on the safety profile and other aspects of biological therapy in a real-world clinical settings. However, the comparability of the data from different registries is limited due to their heterogeneity. Comprehensive analysis of all available data should be performed to assess the safety profile of biologic preparations.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, patient registries, biologics, safety, adverse events.

For citation: Lytkina K.A.¹, Zyangirov R.R.² Safety of biological preparations in psoriasis and psoriatic arthritis: data analysis from patient registries // РМЖ. 2016. № 22. P. 1511–1516.

Введение

Биологическая терапия в лечении ревматических заболеваний активно используется с начала 2000-х гг. Исторически первым классом лекарственных средств, появившимся в арсенале ревматологов, были ингибиторы ФНО- α . Первый препарат данного класса для лечения ревматоидного артрита (РА) был зарегистрирован FDA в 1999 г. [1]. Спектр применения этого класса препаратов достаточно широк. Так, например, для инфликсимаба спектр показаний, зарегистрированных в РФ, включает РА, анкилозирующий спондилит (АС), воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), псориаз и ПА [2].

В 2009 г. был зарегистрирован первый представитель нового класса – ингибиторов интерлейкина (ИЛ)-12 и ИЛ-23 – устекинумаб, применяемый для лечения псориаза и ПА [3]. В 2016 г. к списку антицитокиновых препаратов, используемых для лечения псориаза и ПА, добавился ингибитор ИЛ-6 – секукинумаб [4]. В сравнении с традиционной системной терапией биологическая терапия обладает рядом существенных преимуществ: большей эффективностью в лечении тяжелых и среднетяжелых форм заболеваний, меньшим спектром нежелательных лекарственных реакций. В то же время для генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) характерны специфические группы нежелательных явлений (НЯ), связанных с подавлением ими противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета. У пациентов, получающих ГИБП, отмечено увеличение частоты инфекционных осложнений, особое место среди которых занимает туберкулезная инфекция. Также отмечается повышение числа новообразований. Кроме того, назначение ГИБП может быть причиной НЯ, связанных с механизмом их действия и особенностями молекулярной структуры.

В связи с этим всесторонняя оценка профиля безопасности отдельных ГИБП является абсолютно необходимой. Данные клинических исследований у пациентов с псориазом, получавших ГИБП, имеют ряд ограничений, связанных с их дизайном. В отличие от них, регистры пациентов предоставляют для анализа информацию из реальной клинической практики, что позволяет более объективно оценить безопасность отдельных ГИБП.

Целью данной работы явилось изучение безопасности различных ГИБП, применяемых для лечения пациентов с псориазом и ПА в реальной клинической практике, по данным международных регистров пациентов.

Материал и методы

Проводился систематический анализ литературы с использованием базы данных PubMed. 2 сентября 2016 г. был проведен поиск по запросу «psoriasis AND regist* NOT clinicaltrial». Дополнительные ограничения (по дате публикации и другим критериям) не использовались. Далее проводился последовательный анализ публикаций по релевантности по следующим 3 критериям: наличие в них описания регистра пациентов с псориазом/ПА, использованию биологической терапии у пациентов с псориазом и наличию данных о безопасности терапии. В результате для анализа были отобраны 17 оригинальных статей, содержащих данные о безопасности/выживаемости биологической терапии из 9 регистров пациентов с псориазом.

Результаты

Общая характеристика отобранных для анализа регистров пациентов представлена в таблице 1. Большинство ре-

гистров содержит данные о пациентах, проживающих в странах Европы. Исключение составляет PSOLAR – международный регистр, который начинался в США, а в настоящий момент объединяет 12 стран Американского континента и Европы. Кроме того, сетевой регистр Psonet аккумулирует данные из различных национальных регистров (в основном из стран Западной Европы, а также Австралии и Израиля). Часть регистров посвящена анализу побочных эффектов проводимой терапии, другая часть направлена на изучение выживаемости отдельных видов генно-инженерной терапии и связи выживаемости терапии с ее безопасностью [5].

В публикациях по 8 регистрам содержатся данные о побочных эффектах ГИБП с частотой их встречаемости на 100 пациенто-лет (или возможностью расчета этой величины), публикации по регистру PsoReg носят описательный характер.

В таблице 2 суммированы данные по частоте серьезных НЯ из различных регистров.

Серьезные инфекции

Наибольшее количество данных в регистрах пациентов касается развития серьезных инфекционных осложнений. В регистре PSOLAR [6, 7] проанализированы данные 11 466 пациентов с псориазом (22 311 пациенто-лет). Регистр показал относительные риски серьезных инфекций у пациентов, получающих различные виды системной терапии псориаза: небиологические методы лечения и ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, этанерцепт). За время наблюдения в когорте пациентов, получающих биологическую терапию (и получавших ее до включения в регистр), зарегистрированы 323 серьезных инфекции, в т. ч. у 6 пациентов (0,1%, 0,03 на 100 пациенто-лет) они закончились летальным исходом. Кумулятивный некорригированный уровень серьезных инфекций составил 1,45 случая на 100 пациенто-лет, аналогичный уровень серьезных инфекций у бионаивных пациентов – 1,12 случая на 100 пациенто-лет. Наиболее частыми инфекциями были пневмония и воспаление подкожно-жировой клетчатки. Также были отмечены отдельные случаи некротизирующего фасциита (4), туберкулеза (2), гистоплазмоза (2), гепатита С (1) и сальмонеллезной бактериемии (1). Частота развития серьезных инфекционных осложнений для отдельных препаратов из расчета на 100 пациенто-лет составила для инфликсимаба 1,3, для адалимумаба – 0,52, для этанерцепта – 1,47, для устекинумаба – 0,83 (табл. 2).

Таблица 1. Общая характеристика регистров пациентов с псориазом и псориатическим артритом

Название регистра	Страна	Количество публикаций	Год основания	Участник Psonet
Biobada-derm	Испания	10	2008	+
PsoReg	Швеция	6	2008	+
PSOLAR	Международный	5	2007	-
PsoCare	Италия	4	2005	+
Psonet	Международный	3	2009	+
Dermbio	Дания	3	2007	+
BADBIR	Великобритания, Ирландия	3	2008	+
Bio-Capture	Нидерланды	8	2005	+
Pso-Best	Германия	2	2007	-

В когорте пациентов, получающих системную небиологическую терапию псориаза и ПА, уровень серьезных инфекций составил 1,28 на 100 пациенто-лет в группе больных, получающих метотрексат, и 1,05 на 100 пациенто-лет в группе больных, получающих другие виды системной терапии.

В регистр PsoBest [8] включено 2444 пациента, в т. ч. 908 пациентов, получающих ГИБП (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб или устекинумаб). Общий уровень серьезных НЯ составил 1,3 на 100 пациенто-лет в когорте небиологической системной терапии и 1,5 в когорте ГИБП. Доля серьезных инфекций составила 0,33 на 100 пациенто-лет в группе традиционной небиологической системной терапии и 0,65 в группе ГИБП ($p > 0,05$, разница клинически незначима) (доверительный интервал 0,13–0,54/0,35–0,98). Частота серьезных инфекционных осложнений составила 1,3 на 100 пациенто-лет в группе инфликсимаба, 1,0 – в группе этанерцепта, 0,52 – в группе адалимумаба, 0,5 – в группе устекинумаба (табл. 2).

В регистр Bio-Capture [9] включены 173 пациента с псoriasisом и ПА, получавших ГИБП (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб, а также эфализумаб и ряд других не зарегистрированных в РФ препаратов). Представлены данные по частоте инфекций на фоне применения ГИБП: серьезные инфекции развивались только в группе пациентов, получающих терапию этанерцептом, частота их составила 0,93 на 100 пациенто-лет (табл. 2). У пациентов, получавших устекинумаб, инфликсимаб, адалимумаб и другие ГИБП, серьезные инфекции зарегистрированы не были. Один пациент с вирусным гепатитом В лечился этанерцептом и антиретровирусными препаратами, активации гепатита В у него не отмечено. Наиболее часто встречавшиеся в регистре Bio-Capture побочные эффекты – это инфекции респираторного тракта, кожи, зуд, боли в

суставах, гриппоподобный синдром, жалобы со стороны ЖКТ, головная боль и слабость.

Целями регистра Biobadaderm [10] (1956 пациентов) были регистрация побочных эффектов у пациентов с псoriasisом и ПА на фоне лечения ГИБП (устекинумаб, этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб) и традиционной системной терапии, выявление возможных факторов риска развития НЯ. В регистре проведено сравнение профиля безопасности у пациентов старшей возрастной категории (более 65 лет), получающих стандартную или биологическую терапию. Количество серьезных побочных эффектов росло с возрастом пациентов, что может быть объяснено коморбидностью, а не самой терапией псориаза. У пациентов с псoriasisом и ПА старшей возрастной категории, получавших ГИБП, не возрос риск побочных эффектов, в т. ч. инфекционных [11].

В регистр Dermbio включено 715 пациентов, получающих ингибиторы ФНО- α : инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт. Побочные явления зафиксированы в 39,8% случаев терапии адалимумабом, в 39,2% – этанерцептом, в 38,2% – инфликсимабом. Наиболее частыми побочными эффектами были инфекции. В целом было зарегистрировано 9 серьезных побочных эффектов, 6 из которых, возможно, были связаны с проводимой терапией: 4 у пациентов, получавших терапию адалимумабом (1 случай рака яичников и 3 случая серьезных инфекций: пневмония, абсцесс, мочевые инфекции), и 2 у пациентов, получавших лечение этанерцептом (1 случай неврологических осложнений – головокружения, 1 случай сепсиса). Частота серьезных инфекционных осложнений составила 0,6 на 100 пациенто-лет для адалимумаба и 0,22 на 100 пациенто-лет для этанерцепта (табл. 2) [12].

Регистр BADBIR (3523 пациента, включение в регистр после инициации биологической терапии: этанерцепт, ин-

фликсимаб, адалимумаб, устекинумаб). При выявлении причин прекращения биологической терапии проанализированы побочные явления ГИБП, в т. ч. инфекционные осложнения. Выявлено статистически значимое увеличение количества серьезных инфекций при применении инфликсимаба (2,6 на 100 пациенто-лет) (табл. 2) [13].

Сводные данные по частоте серьезных инфекций у пациентов, получавших биологическую терапию, представлены на рисунке 1.

Таблица 2. Серьезные нежелательные явления по данным регистров пациентов, частота (случаев на 100 пациенто-лет)

	Инфекции	Сердечно-сосудистые осложнения	Малигнизация	Туберкулез
PSOLAR	Устекинумаб – 0,83 Этанерцепт – 1,47 Адалимумаб – 1,97 Инфликсимаб – 2,49			
PsoBest	Устекинумаб – 0,5 Этанерцепт – 1,0 Адалимумаб – 0,52 Инфликсимаб – 1,3	Устекинумаб – 0,25 Этанерцепт – 0,2 Адалимумаб – 0 Инфликсимаб – 0	Устекинумаб – 0,7 Этанерцепт – 0,2 Адалимумаб – 0,5 Инфликсимаб – 0	
PsoReg	Нет данных по отдельным ГИБП			
PsoCare	Нет данных			Нет данных по экспозиции отдельных ГИБП
Dermbio	Адалимумаб – 0,6 Этанерцепт – 0,22 Инфликсимаб – 0	Адалимумаб – 0,2 Этанерцепт – 0 Инфликсимаб – 0	Адалимумаб – 0,2 Этанерцепт – 0 Инфликсимаб – 0	
Biobadaderm				Устекинумаб – 0 Этанерцепт – 0 Инфликсимаб – 0,6 Адалимумаб – 0,27
Bio-Capture	Этанерцепт – 0,93 Адалимумаб – 0 Устекинумаб – 0 Инфликсимаб – 0	Этанерцепт – 2,18 Остальные – 0	Этанерцепт – 2,81 Адалимумаб – 1,8 Устекинумаб – 0 Инфликсимаб – 0	
BADBIR	Этанерцепт – 0,1 Адалимумаб – 1,02 Инфликсимаб – 2,6 Устекинумаб – 1,1	Этанерцепт – 0 Адалимумаб – 0,12 Инфликсимаб – 0 Устекинумаб – 0	Этанерцепт – 0,2 Адалимумаб – 0,16 Инфликсимаб – 0 Устекинумаб – 0,18	

Туберкулез

Данные о возможной активации латентного туберкулеза представлены в регистре Biobadaderm [14]. Заболеваемость туберкулезом у пациентов с псoriasisом, не получавших ГИБП, составила 107 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 40–287), в когорте получавших ГИБП, – 14 на 100 (95% ДИ: 55–389). У 9 пациентов (11,1%) на момент включения в регистр при рентгенографии грудной клетки были найдены изменения, расцененные как возможные посттуберкулезные. У 177 пациентов на момент включения в регистр отмечалась положительная или со-

мнительная туберкулиновая проба (у 163 – из-за латентной туберкулезной инфекции, у 14 – из-за ранее перенесенного туберкулеза). За время наблюдения еще у 8 пациентов, получавших ГИБП, развились положительные туберкулиновые кожные пробы без признаков активного туберкулеза (риск латентного туберкулеза составил 2,9 случая на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 1,5–5,8)). У 4-х пациентов развился активный туберкулез (2 из них получали терапию инфликсимабом, 2 – адалимумабом, частота развития туберкулезной инфекции составила 0,6 на 100 пациенто-лет для инфликсимаба и 0,27 на 100 пациенто-лет для адалимумаба) (табл. 2). У 1 пациента имели место 2 эпизода активации туберкулезной инфекции: один – во время терапии инфликсимабом, и рецидив через 3 года из-за не полностью проведенной терапии туберкулеза, через 8 мес. после прекращения терапии вторым ГИБП – устекинумабом.

Малигнизация

Данные о частоте развития злокачественных опухолей у пациентов, получавших ГИБП, представлены на рисунке 2.

В регистре ProBest [8] общая доля малигнизации (исключая немеланомный рак кожи) составила 0,46 на 100 пациенто-лет в группе традиционной системной терапии и 0,49 на 100 пациенто-лет в группе ГИБП ($p > 0,05$, разница статистически незначима). Статистически значимой разницы между различными препаратами (устекинумаб, этанерцепт, адалимумаб и инфликсимаб) в риске малигнизации (исключая немеланомный рак кожи), а также в риске возникновения немеланомного рака кожи или меланомы кожи, выявлено не было (табл. 2).

По данным регистра Bio-Capture [9], у 9 пациентов наблюдалось 11 случаев малигнизации. У 48-летнего пациента во время терапии этанерцептом трижды зарегистрированы случаи развития злокачественных новообразований, а именно плоскоклеточного рака кожи и карциномы пищевода. У другого пациента развились 2 случая базальноклеточного рака кожи и 1 случай плоскоклеточного рака кожи в течение 6 мес. после начала терапии этанерцептом. У 66-летней женщины, получавшей терапию этанерцептом, был диагностирован рак молочной железы. Рак толстой кишки с метастазированием был выявлен у 76-летнего пациента, получавшего этанерцепт. Частота развития опухолей на фоне терапии отдельными ГИБП составила:

2,81 случая на 100 пациенто-лет для этанерцепта и 1,8 случая на 100 пациенто-лет для адалимумаба. У пациентов, получавших устекинумаб и инфликсимаб, случаев малигнизации не выявлено (табл. 2).

В регистре Dermbio описан 1 случай рака яичников у пациентки, получавшей адалимумаб (0,2 случая на 100 пациенто-лет) [12].

По данным регистра BADBIR, частота малигнизации на фоне терапии этанерцептом составила 0,2 на 100 пациенто-лет, на фоне терапии устекинумабом – 0,18 на 100 пациенто-лет, в группе адалимумаба – 0,16 на 100 пациенто-лет. Статистически значимых различий в частоте встречаемости малигнизации на фоне перечисленных препаратов не выявлено. В группе инфликсимаба случаев малигнизации не отмечено [13].

Сердечно-сосудистые осложнения

Данный вид побочных эффектов описан в регистрах PsoBest, Bio-Capture, BADBIR и Dermbio. В регистре PsoBest [8] частота сердечно-сосудистых событий значимо не отличалась в группах пациентов, получавших системную небиологическую терапию, и в когорте пациентов, получавших ГИБП (0,56 против 0,77 на 100 пациенто-лет). Также не наблюдалось различий в группах разных препаратов (табл. 2).

В регистре Bio-Capture [9] среди 4-х серьезных побочных эффектов описаны 2 внезапные смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (терапия этанерцептом, длительность терапии – 12 и 15 мес.). У одного из умерших пациентов в анамнезе были ОНМК и артериальная гипертензия, у другого – хроническая обструктивная болезнь легких. При этом смертельный исход не связывался авторами публикации с проводимой терапией. Еще у одного пациента на 4-й день терапии этанерцептом развился острый инфаркт миокарда, по мнению исследователей, возможно, связанный с приемом этанерцепта.

В регистре BADBIR описаны 3 случая сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии адалимумабом, что составило 0,12 пациенто-лет. В группах других ГИБП сердечно-сосудистых осложнений зарегистрировано не было [13].

В регистре Dermbio описан 1 случай осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в группе адалимумаба (0,2 на 100 пациенто-лет) [12].

Данные о частоте сердечно-сосудистых осложнений представлены на рисунке 3.

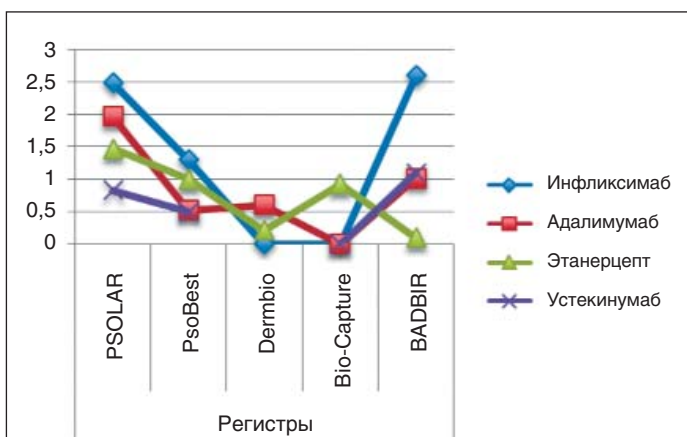


Рис. 1. Частота развития серьезных инфекций (случаев на 100 пациенто-лет) при применении ГИБП

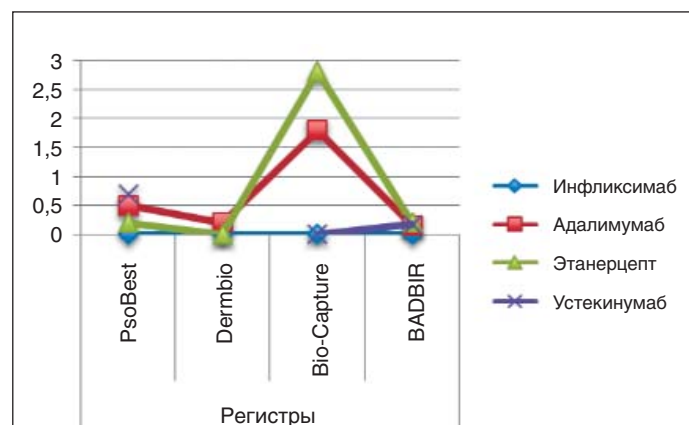


Рис. 2. Частота малигнизации (случаев на 100 пациенто-лет) при применении ГИБП

Выживаемость терапии ГИБП

Длительность проводимой различными препаратами терапии проанализирована в регистрах Dermbio и BADBIR.

В регистре Dermbio основными причинами прекращения терапии явились потеря эффекта (75%) и побочные эффекты (12%). Наилучшую выживаемость среди ингибиторов ФНО-альфа показал инфликсимаб – через 4 года его приема 70% пациентов остаются на данной терапии [12].

По данным регистра BADBIR, выживаемость биологической терапии первым ГИБП через 1 год составляла 77%, а к концу 3-го года терапии падала до 53%. Предикторами прекращения терапии ГИБП явились женский возраст, текущий статус курильщика, терапия этанерцептом или инфликсимабом. В противовес этому, наличие ПА или терапия устекинумабом явились предикторами длительности проводимой терапии. Прекращало терапию из-за развития побочных эффектов примерно одинаковое количество пациентов во всех 4-х группах ГИБП. Устекинумаб, назначенный в качестве первого ГИБП, продемонстрировал наибольшую выживаемость терапии у пациентов с псориазом [13].

Обсуждение

Псориаз широко распространен среди населения. Так, псориазом страдают 0,73–2,9% европейцев всех возрастных категорий, распространенность ПА в популяции составляет 0,06–1,4%. Традиционная системная терапия псориаза и ПА может приводить к регрессу симптомов, однако эффективна не для всех пациентов, и зачастую ее применение ограничено токсичностью препаратов. Использование ГИБП дало новый инструмент для борьбы с хроническими заболеваниями, улучшения качества жизни пациентов. Но, без сомнения, при применении этих препаратов возрос риск различных побочных эффектов, в т. ч. туберкулеза [15].

Регистры пациентов с псориазом и ПА – это обширная база данных, позволяющая проанализировать длительное ведение пациентов в реальной клинической практике. Целью ведения регистров является изучение безопасности, переносимости и исходов терапии пациентов, возможных предикторов эффективности препаратов. В данной статье проанализированы данные по безопасности из 9 различных национальных и международных регистров пациентов с псориазом и ПА.

Безусловно, количество серьезных побочных эффектов при проведении любой системной терапии, в т. ч. биологической, статистически достоверно повышается с возрастом [16, 17]. Кроме того, наличие сопутствующих заболе-

ваний также является предиктором эффективности и безопасности. Так, например, пациенты с сопутствующим РА чаще прекращают терапию из-за неэффективности и развития побочных эффектов, чем пациенты с АС [18].

Данные о безопасности ГИБП, полученные при анализе различных регистров, достаточно вариабельны. Это может быть связано с различными факторами. Так, в разных странах используются различные стандарты ведения пациентов. Кроме того, в регистрах группы пациентов, получающих те или иные ГИБП, безусловно, неоднородны, что также влияет на полученные результаты. Таким образом, на основании данных, полученных из регистров, мы не можем проводить прямые сравнения между различными препаратами. Данные, полученные при анализе безопасности применения тех или иных видов системной терапии для пациентов с псориазом и ПА, не могут быть перенесены на пациентов с другими заболеваниями [19]. Также следует отметить, что большинство пациентов, находящихся на терапии ГИБП, ранее получали другие виды традиционной системной и/или биологической терапии псориаза и ПА, поэтому зачастую трудно определить, связан ли тот или иной побочный эффект с текущей терапией либо препаратами, которые пациент получал ранее.

В регистре PSOLAR среди пациентов, получавших ГИБП (как в группе больных, включенных в регистр уже на фоне биологической терапии, так и в группе бионаивных пациентов), наблюдалась одинаковая тенденция – самый низкий уровень серьезных инфекций зарегистрирован для устекинумаба и этанерцепта, более высокий – для инфликсимаба и адалимумаба.

Связь между терапией ингибиторами ФНО-α и инфекциями при лечении псориаза и других воспалительных заболеваний широко известна. Адалимумаб и инфликсимаб – это моноклональные АТ с похожим механизмом действия. В противовес им этанерцепт (ингибитор рецепторов ФНО-α) не увеличивал риск инфекционных осложнений ни в одной из популяций. Использование устекинумаба (ингибитора ИЛ-12 и -23) по сравнению с небиологическими препаратами не увеличивало риска серьезных инфекций.

В противовес этому, в регистре Bio-Capture наибольший процент серьезных инфекций зарегистрирован у группы пациентов, получавших этанерцепт. Это может быть связано с тем, что для этанерцепта количество пациенто-лет наблюдения было наибольшим (319 пациенто-лет), т. к. это был первый биологический препарат, зарегистрированный для лечения псориаза. В регистре BADBIR среди препаратов, вызывающих серьезные инфекционные осложнения, лидировал инфликсимаб.

В регистре ProBest общий уровень серьезных НЯ составил 1,3 на 100 пациенто-лет в когорте традиционной терапии и 1,5 в когорте ГИБП. Причем в группе инфликсимаба также отмечалось некоторое увеличение уровня серьезных инфекций, в группах адалимумаба и устекинумаба количество серьезных инфекций было минимально, однако разница между группами статистически недостоверна.

В отношении возможной малигнизации данные также противоречивы. Все пациенты с раком кожи ранее получали интенсивную терапию УФ-В и/или ПУВА-терапию, а также иммуносупрессивную терапию. Поэтому трудно соотнести случаи малигнизации только с применением ГИБП [9]. Регистр Biobadaderm показал, что риск развития опухолей больше в когорте пациентов, получающих небиологическую терапию, чем в когорте пациентов, леченных биологическими агентами.

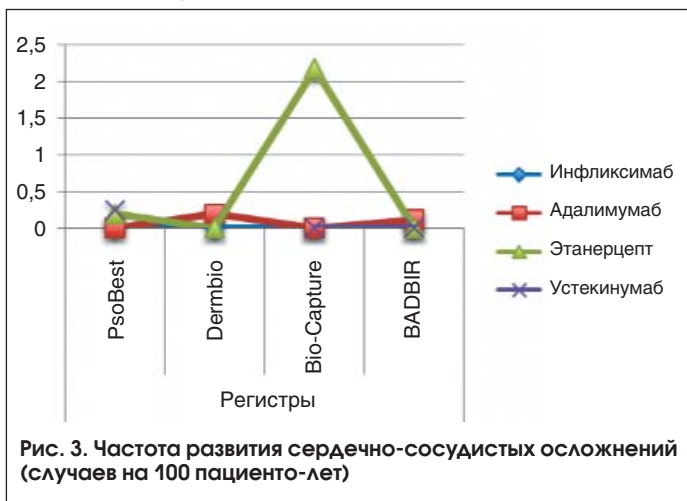


Рис. 3. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений (случаев на 100 пациенто-лет)

Важной представляется также возможность активации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) на фоне терапии псориаза и ПА. Недавние исследования показали, что частота развития ЛТИ у пациентов с псориазом составляет 2–22% в Италии, 10% – в Лондоне, 11% – на Тайване и 20–29% – в Испании [14]. Анализ обострений туберкулезной инфекции проведен в регистре Biobadaderm. Опубликованные данные по туберкулезу позволяют заключить, что все его случаи наблюдались на фоне терапии ингибиторами ФНО- α (инфликсимаб и адалимумаб), несколько – на фоне терапии этанерцептом и ни одного – на фоне терапии устекинумабом. Данные неравнозначны для разных биологических агентов – наиболее часто и наиболее рано туберкулезная инфекция развивается на фоне терапии инфликсимабом (относительный риск – 5,2, средняя продолжительность терапии – 16,2 нед.) и адалимумабом (относительный риск – 2,5, среднее время терапии – 59,6 нед.). Отдельно стоит устекинумаб, в отношении которого описаны только случаи реактивации туберкулезной инфекции [20]. Скрининг на ЛТИ также обязателен для всех кандидатов на проведение терапии ГИБП, как и дальнейший мониторинг получающих ее пациентов.

Создается общее впечатление о том, что количество побочных эффектов больше у пациентов, получающих терапию инфликсимабом и, возможно, адалимумабом, и меньше в группе устекинумаба. Данные о безопасности терапии этанерцептом неоднозначны, что связано со значительными различиями, полученными при анализе различных регистров.

Интересные данные получены при анализе выживаемости терапии. В регистре DermBio среди ингибиторов ФНО- α наилучшая выживаемость терапии показана для инфликсимаба, у адалимумаба и этанерцепта показатели выживаемости терапии значительно хуже. Анализ выживаемости терапии важен, т. к. длительность лечения тем или иным препаратом зависит не только от первичной или вторичной неэффективности проводимой терапии, но и от безопасности препарата и возможных побочных эффектов. В регистре BADBIR наибольшая выживаемость выявлена у пациентов, получавших устекинумаб, что коррелировало с относительно низким уровнем инфекционных осложнений и других побочных эффектов.

Выводы

Биологические агенты играют все большую роль в терапии псориаза и ПА. Данные о безопасности применения ГИБП получают в основном из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или из продленных фаз РКИ. Пациенты, участвующие в РКИ, выбираются в соответствии с критериями включения и исключения, при этом многие уязвимые группы пациентов (с сопутствующими заболеваниями и пр.) не включаются в исследования из соображений безопасности. В реальной клинической практике ГИБП назначаются шире и гораздо большему контингенту больных, в т. ч. тем, которые могли бы не пройти по критериям в РКИ и для кого, таким образом, результаты РКИ неприменимы. Соответственно, частота и спектр НЯ, полученных в РКИ и при наблюдении пациентов в регистрах, различаются между собой.

Регистры пациентов обладают большими возможностями в изучении всех аспектов назначения биологической терапии, в т. ч. и в выявлении рисков и осложнений тера-

пии в реальной клинической практике. Вместе с тем разнородность данных, связанная с различиями в дизайне регистров, не позволяет проводить прямое сравнение безопасности отдельных препаратов. В условиях наличия большого числа терапевтических опций профиль безопасности отдельных ГИБП становится одним из ключевых факторов выбора терапии псориаза/ПА для каждого конкретного пациента. Для оценки профиля безопасности отдельных ГИБП необходимо оценивать всю совокупность имеющихся данных.

Литература

1. Интернет-ресурс: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm093335.htm>, дата обращения 30.09.2016. [Internet-resurs: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm093335.htm>, data ob-rashheniya 30.09.2016 (in Russian)].
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ремикейд. Версия от 15.11.2011 [Instrukcija po primenjenju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Remikejd. Versija ot 15.11.2011 (in Russian)].
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стелара. Версия от 13.08.2009 [Instrukcija po primenjenju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Stelara. Versija ot 13.08.2009 (in Russian)].
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коззентикс. Версия от 12.08.2016 [Instrukcija po primenjenju lekarstvennogo preparata dlja medicinskogo primenenija Kozjentiks. Versija ot 12.08.2016 (in Russian)].
5. Eissing L., Rustenbach S.J., Krensel M. et al. Psoriasis registries worldwide: systematic overview on registry publications // J EADV. 2016. Vol. 306. P. 1100–1106.
6. Kalb R.E., Fiorentino D.F., Lebwohl M.G. et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis. Results from the Psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR) // JAMA Dermatol. 2015. Vol. 151(9). P. 961–969.
7. Papp K.A., Strober B., Augustin M. et al. PSOLAR: design, utility and preliminary results of a prospective, international, disease-based registry of patients with psoriasis who are receiving, or are candidates for, conventional systemic treatments or biologic agents // J. Drugs Dermatol. 2012. Vol. 11(10). P. 1210–1217.
8. Reich K., Mrowietz U., Radtke M.A. et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest // Arch Dermatol Res. 2015. Vol. 307. P. 875–883.
9. Van Lumig P.P.M., Driessen R.J.B., Berends M.A.M. et al. Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data // J EADV. 2012. Vol. 26. P. 283–291.
10. Carretero G., Ferrandiz C., Dauden E. et al. Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in 5-year observational study of clinical practice: 2008–2013 results of the Biobadaderm registry // J EADV. 2015. Vol. 29. P. 156–163.
11. Medina C., Carretero G., Ferrandiz C. et al. Safety of classic and biologic systemic therapies for the treatment of psoriasis in elderly: an observational study from national BIOBADADERM registry // J EADV. 2015. Vol. 29. P. 858–864.
12. Gniadecki R., Kragballe K., Dam T.N., Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris // BJD. 2011. Vol. 164. P. 1091–1096.
13. Warren R.B., Smith C.H., Yiu Z.Z.N. et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the british association of dermatologists biologic interventions register (BADBIR) // Journal of Investigative Dermatology. 2015. Vol. 135. P. 2632–2640.
14. Sanchez-Moya A.I., Garcia-Doval I., Carretero G. et al. Latent tuberculosis infection and active tuberculosis in patients with psoriasis: a study on the incidence of tuberculosis and the prevalence of latent tuberculosis disease in patients with moderate-severe psoriasis in Spain. BIOBADADERM registry // J EADV. 2013. Vol. 27. P. 1366–1374.
15. Garcia-Doval I., Carretero G., Vanaclocha F. et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy // Arch Dermatol. 2012. Vol. 148 (4). P. 463–470.
16. Schneeweiss S., Setoguchi S., Weinblatt M.E. et al. Anti-tumor necrosis factor a therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56. P. 1754–1764.
17. Chevilotte-Maillard H., Ornetti P., Mistrih R. et al. Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly population // Rheumatology. 2005. Vol. 44. P. 695–696.
18. Busquets N., Tomero E., Descalzo M.A. et al. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the Biobadaser 2.0 registry // Rheumatology. 2011. Vol. 50. P. 1999–2004.
19. Driessen R.J.B., Boezeman J.B., van de Kerkhof P.C.M., de Jong E.M.G.J. Three-years registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome // British Journal of Dermatology. 2009. Vol. 160. P. 670–675.
20. Sai T.F., Chiu H.Y., Song M., Chan D. A case of latent tuberculosis reactivation in a patient treated with ustekinumab without concomitant isoniazid chemoprophylaxis in the PEARL trial // Br J Dermatol. 2013. Vol. 168(2). P. 444–446.
21. Burmester G.R., Panaccione R., Gordon K.B. et al. Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease // Ann Rheum. 2013. Vol. 72(4). P. 517–524.

Надежный контроль псориаза и псориатического артрита

 **Стелара®**
(устекинумаб)
100% человеческие
моноклональные антитела

Уникальный механизм действия

- Блокирование сразу двух ключевых регуляторных цитокинов (ИЛ-12 и ИЛ-23)¹

Высокая долгосрочная эффективность на все проявления псориаза и псориатического артрита

- устойчивое улучшение состояния кожи, ногтей, суставов, уменьшение проявлений энтезита, дактилита и симптомов поражения аксиальных структур²

Докано высокий профиль безопасности

- более 4 000 пациентов и 8 лет наблюдений в рамках международного регистра PSOLAR³
- 5 лет наблюдений в рамках клинических исследований⁴
- частота серьезных нежелательных явлений в группе Стелары сопоставима с показателями в группе плацебо⁴

Удобный режим применения

- подкожные инъекции 1 раз в 3 месяца^{3,1}

*После двух индукционных доз (на 0 и 4 недели) требуются поддерживающие инъекции препарата Стелара® каждые 12 недель¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Стелара® ЛП-001104, ЛСР-006465/09
2. McInnes IB et al. Lancet 2013; 382:9894-780-789
3. Kalb R, et al. AAD 2014. P8159.
4. Papp KA, et al. Br J Dermatol. 2013 Jan 10.



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Стелара®

Регистрационный номер - ЛП-001104, ЛСР-006465/09
Торговое название - Стелара®
Международное непатентованное название (МНН) - устекинумаб
Лекарственная форма - раствор для подкожного введения
Фармакотерапевтическая группа - псориаза средство лечения

Показания
Бляшечный псориаз
Взрослые пациенты
Лечение пациентов старше 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов систематической терапии или фототерапии.

Дети
Лечение детей в возрасте от 12 до 18 лет со средней или тяжелой степенью бляшечного псориаза при отсутствии эффекта от лечения или при наличии противопоказаний, или при непереносимости других методов систематической терапии или фототерапии.

Псориатический артрит
Лечение пациентов старше 18 лет с активным псориатическим артритом (ПКА) в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Противопоказания
Клинически значимая повышенная чувствительность к устекинумабу или любому вспомогательному веществу препарата.
- Детский возраст до 12 лет (по показанию «бляшечный псориаз»);
до 18 лет (по показанию «псориатический артрит»);
- Беременность и лактация.
- Серьезные инфекционные заболевания в острой фазе, в том числе туберкулез.
- Злокачественные новообразования.

С осторожностью
- Хронические или рецидивирующие паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной природы.
- Злокачественные опухоли в анамнезе.
- Пожилой возраст.

Применение во время беременности и лактации
Беременность
В ходе изучения препарата животным вводили дозу в 45 раз превышающую рекомендованную клиническую дозу для человека, при этом не было выявлено явлений тератогенности, врожденных аномалий или отставания в развитии. Однако результаты исследований на животных не всегда применимы к человеку. Неизвестно, может ли устекинумаб при применении у беременных женщин привести к неблагоприятному влиянию на плод или повлиять на репродуктивную функцию. Адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Не рекомендуется применять препарат во время беременности, должны быть использованы эффективные методы

контрацепции во время и 1,5 недель после лечения препаратом.

Лактация
Исследования на обезьянах показали, что устекинумаб выделяется с грудным молоком. Неизвестно, абсорбируется ли препарат системно после всасывания. Поскольку многие препараты и иммуноглобулины выделяются с грудным молоком, и поскольку препарат Стелара® может вызывать неблагоприятные реакции у грудных детей, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания в период приема препарата или об отмене терапии устекинумабом.

Способ применения и дозы
Препарат Стелара® предназначен для подкожных инъекций.

Взрослые пациенты
Бляшечный псориаз
Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг. При неэффективности терапии в течение 28 недель рекомендуется рассмотреть целесообразность применения препарата.

Псориатический артрит
Рекомендованная доза составляет 45 мг. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель. У пациентов с массой тела более 100 кг препарат рекомендуется использовать в дозе 90 мг.

Дети
Бляшечный псориаз
Рекомендованная доза зависит от массы тела пациента, как показано в таблице 1. Вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель.

Масса тела	Рекомендованная доза	Формы выпуска
Менее 60 кг	45 мг	Флаконы
От 60 кг до 100 кг	45 мг	Шприцы, флаконы
Более 100 кг	90 мг	Шприцы, флаконы

* Для расчета необходимого объема препарата (мл) для пациентов с массой тела менее 60 кг используется следующая формула: масса тела (кг) × 0,0083 (мл/кг). Рассчитанный объем препарата округляется до сотой доли мл (0,01 мл). Инъекция осуществляется градуированным шприцем вместимостью 1 мл. Для пациентов, которым необходима доза менее 45 мг, препарат Стелара® выпускается во флаконах с дозировкой 45 мг.

Побочные эффекты
Побочные эффекты у взрослых пациентов
Наиболее частыми неблагоприятными явлениями (> 5 %) в контролируемых клинических исследованиях применения препарата при псориазе и псориатическом артрите были насморк, головная боль и инфекция верхних дыхательных путей. Большинство этих явлений были умеренно выраженными и не тре-

бовали прекращения лечения.

Инфекционные и паразитарные заболевания: одонтогенные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, воспаление подкожной жировой клетчатки, опоясывающий лишай, вирусные инфекции верхних дыхательных путей. Психические нарушения: депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: головное головокружение, головная боль, поражение лицевого нерва. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: орофарингеальная боль, заложенность носа. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, рвота, тошнота. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, шелушение кожи, эксфолиативный дерматит, пустулезный псориаз. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: боль в спине, миалгия, артралгия. Общие нарушения и реакции в месте введения препарата: усталость, эритема в месте введения, боль в месте введения, реакции в месте введения (включая кровоизлияние, гематому, уплотнение, припухлость и зуд). Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу), серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию и ангионевротический отек).

Побочные эффекты у детей
Безопасность препарата Стелара® изучена у 110 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет при длительности терапии до 60 недель. Нежелательные реакции, наблюдаемые у детей, сходны с таковыми у взрослых.

Передозировка
Во время проведения клинических исследований пациентам неоднократно внутривенно вводили дозы до 6 мг/кг без развития дозозамещающей токсичности. В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние больного для выявления признаков и симптомов побочных эффектов и при их развитии следует немедленно начинать соответствующую симптоматическую терапию.

Особые указания
Инфекции
Устекинумаб является селективным иммунодепрессантом и может повышать риск развития инфекций и реактивации инфекций, находящихся в латентной фазе. Устекинумаб не следует применять у больных с клинически значимыми, активными инфекциями. Следует проявлять осторожность при применении препарата у больных с хроническими инфекциями или наличием рецидивирующих инфекций в анамнезе.

Злокачественные новообразования
Препарат Стелара® является селективным иммунодепрессантом. Иммунодепрессанты могут повышать риск развития злокачественных опухолей. У некоторых больных, получавших устекинумаб в клинических исследованиях, наблюдалось возникновение злокачественных новообразований (кожных и нежных форм).

Реакции гиперчувствительности
В постмаркетинговом применении препарата Стелара® известны случаи возникновения серьезных реакций гиперчув-

ствительности, включая ангионевротический отек и анафилаксию. При развитии анафилактических и других серьезных реакций гиперчувствительности применение устекинумаба следует немедленно прекратить и следует назначить соответствующее лечение.

Вакцинация
Не следует проводить вакцинацию пациента живыми вакцинами в период лечения препаратом Стелара®, а также в период 15 недель до вакцинации (после приема последней дозы препарата Стелара®) и 2 недели после вакцинации. Длительное лечение препаратом Стелара® не подавляет гуморальный иммунный ответ на вакцины, содержащие пневмококковый полисахарид, и противостолбнячную вакцину. Вместе с устекинумабом можно применять вакцины, содержащие инактивированные микроорганизмы, однако индуцированный иммунный ответ может быть недостаточным, чтобы предотвратить заболевание.

Сопутствующая иммуносупрессивная терапия
Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® в комбинации с иммунодепрессивными препаратами и фототерапией не изучалась в исследованиях у пациентов с псориазом. В ходе исследований у пациентов с псориатическим артритом совместное применение с метотрексатом не влияло на безопасность и эффективность препарата Стелара®. Следует проявлять осторожность при рассмотрении возможности одновременного применения других иммунодепрессантов и устекинумаба, а также при переходе с терапии другим противоревматическим биологическим препаратом на терапию устекинумабом.

Иммунотерия
Безопасность и эффективность применения препарата Стелара® у пациентов, прошедших иммунотерапию аллергическими заболеваниями не установлена. Следует соблюдать осторожность у пациентов, получающих в настоящее время или прошедших иммунотерапию аллергическими заболеваниями, особенно анафилактических состояний.

Общие
Защитный колпачок для иглы содержит в своем составе натуральную резину (пропадиловое латекс) и при наличии гиперчувствительности к латексу может вызвать аллергические реакции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами: исследований не проводилось.

Условия хранения: Хранить в оригинальном упаковке в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °C. Не замораживать. Не встряхивать. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска: отпускается по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2; тел: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58

PHR/STE/0815/0001a


PHARMACEUTICAL COMPANY OF
Janssen-Cilag

Геронтологические аспекты боли в спине в ревматологии

Профессор Н.А. Шостак, к.м.н. Н.Г. Правдюк, к.м.н. А.А. Клименко

ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В РФ возраст более 20% населения превышает 60 лет. В структуре заболеваемости пожилых пациентов преобладают сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, а также болезни опорно-двигательного аппарата. Боль в спине (БС) у пожилых пациентов часто ассоциирована с дегенеративным поражением суставного аппарата позвоночника и такими заболеваниями, как, к примеру, спондилоартроз и нетравматические переломы позвонков из-за прогрессивного снижения плотности костной ткани (вследствие остеопороза). Клинически распознается только 1 из 4 переломов, т. к. большинство переломов позвонков не имеют ни болевой окраски, ни неврологических проявлений. Боль может быть обусловлена компрессией позвонка и периостальным кровоизлиянием, спазмом паравертебральных мышц.

В программу лечения при БС должны включаться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), локальная терапия (гели, кремы, мази с НПВП), для устранения мышечных спазмов используют миорелаксанты, при спондилоартрите показано назначение лекарственных средств, стимулирующих синтез хрящевого матрикса, угнетающих его деструкцию (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат / глюкозамина гидрохлорид). При компрессионных переломах необходимо назначение антиостеопоротических препаратов (в отсутствие противопоказаний) – витамин D в сочетании с препаратами кальция, что оказывает положительный эффект в отношении профилактики переломов.

Ключевые слова: спондилоартроз, переломы позвонков, остеопороз, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, пожилые пациенты.

Для цитирования: Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. Геронтологические аспекты боли в спине в ревматологии // РМЖ. 2016. № 22. С. 1518–1522.

ABSTRACT

Gerontological aspects of back pain in rheumatology

Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Klimenko A.A.

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

More than 20% of Russian population is older than 60%. The most common disorders among elderly persons are cardiovascular diseases, oncology, and musculoskeletal diseases. Back pains in elderly persons are often associated with degenerative joint disease and other conditions, i.e., spondyloarthrosis and non-traumatic vertebral fractures due to the progressive decrease in bone mineral density as a result of osteoporosis. Every fourth fracture only is diagnosed by clinical manifestations since most fractures are not accompanied by either pain or neurological abnormalities. Pain may result from vertebral compression, periosteal hemorrhage, or paravertebral muscle spasm. Treatment strategy for back pain should include non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), topical therapy (NSAID-containing gels, creams, or liniments), and muscle relaxants (to reduce muscle spasms). Medical agents which stimulate the synthesis of cartilage matrix and suppress its destruction (i.e., chondroitin sulfate, glucosamine sulfate/hydrochloride) are indicated for spondyloarthritis. Vitamin D and calcium which are beneficial for fracture prevention are required for compression fractures (in the absence of contraindications).

Key words: spondyloarthrosis, vertebral fractures, osteoporosis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, elderly patients.

For citation: Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Klimenko A.A. Gerontological aspects of back pain in rheumatology // RMJ. 2016. № 22. P. 1518–1522.

Введение

В России доля людей пожилого (60–75 лет) и старческого (75–85 лет) возраста превышает 20% всего населения страны. Для пожилых пациентов характерна высокая заболеваемость в целом, в структуре которой лидируют сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, а также болезни опорно-двигательного аппарата.

Боль в спине (БС) широко распространена и ежегодно поражает значительную долю населения. Среди лиц молодого и среднего трудоспособного возраста распространенность БС носит массовый характер, что связано в большей степени с возрастающими нагрузками на человека, однако люди пожилого возраста также страдают этим недугом [1, 2].

Этиология боли в спине и ее клинические особенности у лиц пожилого возраста

Наибольшая часть механических болевых эпизодов в спине у пожилых пациентов обусловлена дегенеративным

поражением позвоночника (спондилез, спондилоартроз, грыжа межпозвонкового диска), мышечно-связочной дисфункцией, нетравматической остеопоротической компрессией позвонка, спинальным стенозом, спондилолистезом.

У пожилых пациентов наблюдается тенденция к ассоциации болевого синдрома с дегенеративным поражением суставного аппарата позвоночника. Известно, что параллельно со снижением высоты межпозвонкового диска происходят инклинация суставных отростков позвонков, уменьшение и деформация площади межпозвонковых отверстий с развитием **спондилоартроза**. Болевой синдром может быть обусловлен реактивным синовитом фасеточного сустава, механической блокадой сустава синовиальной оболочкой, динамической и статической компрессией корешка нерва дегенеративно измененным фасеточным суставом. При спондилоартрозе типична боль при разгибании и ротации нижней части спины, иррадиирующая в ягодицы, усиливающаяся в положении стоя и облегчаю-

щаяся при наклоне вперед. При пальпации определяется мышечное напряжение в паравертебральной области в проекции дугоотростчатых суставов [3].

Нетравматические переломы позвонков вследствие прогрессирующего снижения плотности костной ткани являются наиболее значимым проявлением остеопороза (ОП) и причиной БС, а также социально-экономическим бременем, приводя к росту показателей заболеваемости, снижению качества жизни и увеличению смертности у пациентов пожилого и старческого возраста [3].

Согласно рекомендациям Британской национальной группы по остеопорозу (National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) 2016), выявлено несколько клинических факторов риска переломов, действующих независимо от возраста и минеральной плотности кости (МПК): низкий индекс массы тела ($<20 \text{ кг/м}^2$) (А), предшествующие переломы (А), семейный анамнез перелома бедра (А), прием глюкокортикостероидов (А), злоупотребление алкоголем ($> 45 \text{ мл спирта}$ или 150 мл вина , или 360 мл пива в сутки) (А), курение (А), ревматоидный артрит (А) [4, 5]. У пожилых пациентов большую прогностическую значимость риска переломов имеет двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) бедра из-за высокой частоты дегенеративного поражения позвоночника (1А). В то же время контроль терапии предпочтительно проводить с учетом данных ДРА позвоночника (В).

Значительное количество переломов (60–75%) развивается в области грудопоясничного перехода – сегмента между Th12 и L2 позвонками. Этот анатомический участок считается наиболее уязвимой зоной перехода от более жесткого грудного отдела к относительно подвижному поясничному отделу позвоночного столба. Неврологические нарушения при остеопоротических переломах довольно редки, т. к. костные отломки, как правило, не смещаются в спинномозговой канал.

Большинство переломов позвонков не имеют болевой окраски, поэтому только 1 из 4 переломов распознается клинически. Наибольший дискомфорт перелом позвонка вызывает у пациентов с тяжелой формой ОП. Переломы возникают обычно при тривиальных событиях, таких как перемещение легкого предмета, интенсивный кашель или чихание, поворот в постели (30% случаев). Предполагается, что компрессия тел позвонков возникает из-за повышенной нагрузки на позвоночник вследствие сокращения параспинальных мышц. Болевой синдром длится 1–2 нед., может иррадиировать в грудную клетку, брюшную полость или бедро с резким ограничением движений, затем постепенно стихает в течение 2–3 мес. [6].

В результате снижения высоты тел позвонков и увеличения переднезадней кривизны в месте перелома происходит компенсаторное усиление поясничного лордоза, что также может служить причиной БС [7]. Прогрессирующее изменение осанки приводит к длительному рефлекторному напряжению и укорочению околопозвоночных мышц, которые являются причиной хронической БС. Пациенты нуждаются в многократном отдыхе в течение дня в положении лежа. Единственным клиническим проявлением ОП может быть чувство усталости в спине (межлопачная область), возникающая из-за микротравматизации позвонков.

При укорочении роста и выраженном грудном кифозе боль по характеру тупая, ноющая, усиливается при любой физической нагрузке и ходьбе. Больные приобретают харак-

терную походку — идут медленно и осторожно, с видимым трудом поднимаются по ступенькам. Основными осложнениями переломов позвонков при ОП являются [4]:

- хроническая боль в спине вследствие длительного рефлекторного напряжения и укорочения околопозвоночных мышц на фоне формирования патологического грудного кифоза, усиления поясничного лордоза;
- выпячивание живота, появление симптомов быстрого насыщения в сочетании со снижением веса;
- усугубление потери костной плотности на фоне снижения двигательной активности;
- повышение риска тромбоза глубоких вен из-за снижения физической активности;
- уменьшение дыхательного объема легких на фоне патологического грудного кифоза (повышение риска развития пневмонии, ателектазов);
- понижение самооценки, депрессия, социальная дезадаптация.

В ходе объективного осмотра пациента могут определяться снижение роста, уменьшение расстояния между ребрами и гребнем подвздошной кости, болезненность при пальпации позвоночника, паравертебральная болезненность и напряжение мышц спины [6].

Наличие БС в сочетании со снижением роста при наличии следующих признаков (В): дебют боли в возрасте > 50 лет, указание на падение с высоты собственного роста или подъем тяжести, связь с травмой, предшествующие переломы, диагностированный ОП, возраст > 55 лет, длительный прием ГКС являются показаниями для выполнения рентгенографии позвоночника, которая незаменима в диагностике компрессионных переломов, особенно в тех случаях, когда они возникают бессимптомно и являются рентгенологической находкой. Кроме того, снижение роста на $\geq 2 \text{ см}$ за 1–3 года наблюдения или на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет, а также выраженный грудной кифоз также являются показаниями для проведения спондилографии [7–9].

Основные направления дифференциальной диагностики ОП сводятся к исключению остеопатий, характеризующихся остеопеническим синдромом с развитием переломов и деформаций позвонков; дифференциации первичных и вторичных форм ОП. К первой группе патологических состояний или заболеваний относятся остеопения, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, болезнь Педжета, миеломная болезнь, злокачественные опухоли (первичные, вторичные), несовершенный остеогенез.

К обязательным методам дифференциальной диагностики ОП с метаболическими заболеваниями скелета относят определение содержания кальция общего и фосфора в сыворотке крови, кальция в утренней порции мочи как маркера костной резорбции, суточной экскреции кальция с мочой для оценки всасывания кальция в кишечнике, активности общей щелочной фосфатазы как маркера остеобластической функции, уровня паратиреоидного гормона, клиренса креатинина и тиреотропного гормона у женщин, тестостерона у мужчин, а также содержания витамина $25(\text{OH})\text{D}_3$.

Особое внимание отводится оценке риска падений как фактору риска переломов у пациентов пожилого возраста. Риск падений оценивается у всех людей старше 65 лет с помощью теста «Встань и иди»: встать со стула, пройти 3 м и вернуться обратно (В). Время выполнения теста более 10 с свидетельствует о повышенном риске падений. Кроме того, косвенными признаками повышения риска падений являются невозможность пройти без остановки 100 м, не-

возможность подняться со стула без опоры на руки, частые падения в анамнезе (D) [10].

К основным факторам риска падений относят (в скобках указана степень доказательности) [8, 10]:

- снижение мышечной силы в руках и ногах;
- снижение остроты зрения (B);
- экзогенные причины падений (скользкий пол и др.);
- неспособность (невозможность подняться с кресла без посторонней помощи) (A);
- снижение клиренса креатинина (B);
- падения в анамнезе;
- когнитивные нарушения;
- нарушения походки и равновесия;
- нарушения диапазона движений;
- возраст;
- низкая физическая активность (B);
- расстройства сна (B);
- постуральная гипотензия;
- применение препаратов, вызывающих головокружение или нарушение баланса тела (C).

Особый вклад в повышение риска падений вносит снижение мышечной массы и силы у лиц пожилого возраста. Сочетание ОП и саркопении, в литературе именуемое «опасным дуэтом», является наиболее неблагоприятным, т. к. вдвое увеличивает риск переломов и преждевременной смерти пациентов. **Саркопения** – это состояние, проявляющееся прогрессирующей потерей мышечной массы, мышечной силы и выносливости, что приводит к неспособности, снижению качества жизни и преждевременной смерти. Саркопения наблюдается у 13–24% людей в возрасте 65–70 лет и более чем в 50% случаев – в 80 лет и более [10].

Развитие саркопении характеризуется уменьшением количества и объема мышечных фибрилл с преимущественным снижением количества быстрых мышечных волокон 2-го типа, снижением контрактильных способностей мышц, инфильтрацией их жировой (миостеатоз) и соединительной тканью. Диагноз саркопении устанавливается при наличии сниженной мышечной массы в сочетании по крайней мере с 1 из 2 критериев: низкой мышечной силой или нарушениями мышечной функции [11–14].

К значимым факторам риска саркопении относятся функциональная недостаточность суставов, низкая физическая активность, снижение уровня циркулирующих анаболических гормонов, таких как гормоны роста, андрогены, эстрогены и дефицит витамина D.

Лечение боли в спине

Подход к лечению БС формируется на основании современных представлений об этиопатогенетических механизмах ее развития, а также с учетом варианта течения болезни и наличия коморбидного фона у лиц пожилого возраста.

При любой разновидности болевого синдрома в программу лечения должны включаться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в течение 7–14 дней (A). Важным вспомогательным компонентом комплексного лечения БС является локальная терапия (гели, кремы, мази с НПВП). Воздействие на мышечный компонент предполагает использование миорелаксантов, устраняющих мышечный спазм, продолжительность применения которых составляет не более 2 нед. (в минимально эффективных дозах). При спондилоартрозе исключается выполнение упражнений на разгибание.

Показано назначение лекарственных средств, относящихся к группе симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия, которые имеют комплексный механизм действия: обладают тропностью к хрящу, способны стимулировать синтез хрящевого матрикса, угнетая его деструкцию. Подробно изучено и описано положительное влияние препаратов хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата на течение остеоартроза различной локализации.

Глюкозамина сульфат является природным веществом и необходим для синтеза глюкозаминогликанов и гликопротеинов, входящих в состав матрикса хряща [14–17]. Существует три соли глюкозамина: N-ацетилглюкозамин, глюкозамин сульфат и глюкозамин гидрохлорид, причем при лечении остеоартроза применяют последние две перечисленные формы. Во многих исследованиях показано, что глюкозамин останавливает прогрессирование дегенерации хряща, стимулируя синтез протеогликанов и уменьшая выработку разрушающих хрящ коллагеназы, агрекиназы, фосфолипазы A2 и других энзимов [18]. Таким образом, препарат уменьшает симптомы при остеоартрозе, спондилоартрозе (боль и функциональную недостаточность), обладая высоким уровнем безопасности [15–20]. Он обладает собственным обезболивающим и противовоспалительным действием за счет подавления активности лизосомальных ферментов и ингибции супероксидных радикалов. Одним из представителей данной подгруппы лекарственных средств является Сустагарт® Артро, который представляет собой раствор для внутримышечного введения; в пересчете на сухое вещество содержит 200 мг глюкозамина сульфата в 1 мл. Препарат рекомендован для курсового лечения (4–6 нед., инъекции по 400 мг 3 р./нед.), который можно сочетать с пероральным приемом глюкозамина. В последнее время стали разрабатываться формы глюкозамина сульфата в виде саше, что значительно повышает уровень приверженности пациента к лечению, а также позволяет избежать ряда побочных эффектов, обусловленных внутримышечным введением. Так, например, на рынке появился Сустагарт® Артро в порошке для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г, который можно использовать для длительного курсового лечения [21]. Препарат быстро и полностью всасывается в тонкой кишке, принимается всего 1 раз в сутки, что способствует высокому compliance.

Доказательства эффективности введения глюкокортикоидов в фасеточные суставы противоречивы. При неэффективности лекарственной терапии эффективна радиочастотная денервация медиальных ветвей дорсальных дуг, иннервирующих фасеточный сустав, при предварительно проведенной положительной пробе с местными анестетиками [11].

При **компрессионных переломах** наряду с эффективным обезболиванием показано назначение антиостеопоротических препаратов. Перед началом лечения ОП патогенетическими средствами необходимо исследовать уровень общего кальция и фосфора в сыворотке крови, а также уровень креатинина для выявления противопоказаний к лечению либо коррекции нарушений (D). Лечение любым препаратом патогенетического действия должно сопровождаться назначением адекватных доз кальция (в виде добавок кальция карбоната или кальция цитрата 1000–1500 мг/сут с учетом продуктов питания) (A) и витамина D (800–2000 МЕ/сут) (A) [9]. С возрастом абсорб-

Сустагард® Артро

Стирает артроз

Сустагард® Артро

ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТ



Раствор 2 мл № 5
в комплекте
с растворителем

Порошок для
приема внутрь
1,5 г № 20



- 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. *** Bruyere O, 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.

 **cotek**

На правах рекламы

ция кальция в кишечнике снижается примерно на 0,21% в год, а каждый 4-й пациент с остеопорозом имеет недостаточность лактазы. Без витамина D всасывается только 10–15% кальция из продуктов питания и 60% фосфора, в то время как при нормальном содержании витамина D всасывается 30–40% кальция и 80% фосфора [13]. Длительное потребление кальция с продуктами питания и фармакологическими препаратами не повышает риск развития нефролитиаза (до 3000 мг/сут), сердечно-сосудистых заболеваний и рака предстательной железы. Верхний допустимый предел потребления кальция составляет 2500 мг/сут для взрослых. Применение витамина D с кальцием в виде добавок не повышает риск смерти от любых причин [13, 14].

Витамин D в сочетании с кальцием может потенцировать положительный эффект в отношении профилактики переломов. Вместе с тем назначение витамина D лицам пожилого возраста предупреждает развитие саркопении, функциональных нарушений и снижает риск падений, которые увеличивают риск перелома позвонков. Установлено, что при дефиците 25(ОН) витамина D (<25 нмоль/л) риск развития саркопении увеличивается в 2 раза [10, 11].

При адекватной анальгезии после 3–7 дней постельного режима при компрессионных переломах рекомендованы повороты с боку на бок. Затем, если позволяет состояние, можно подниматься с постели при поддержке спины (жесткие и полужесткие корсеты (А)) на короткие промежутки времени (по 10 мин до 10 раз в день). Ранняя активация больных обусловлена данными о снижении МПК на 0,25–1% в неделю у больных, находящихся на постельном режиме [4, 5]. Через 3 нед. после перелома в течение последующих 10 нед. необходимо соблюдать режим «интермиттирующего» отдыха в горизонтальном положении: после 2 ч в вертикальном положении 20 мин проводить лежаче. Далее показано ношение корсета только при вертикальных нагрузках и поездках в транспорте. Через 3 мес. после перелома тела позвонка необходимо выполнять упражнения для укрепления мышц передней брюшной стенки, силовые упражнения для мышц верхних и нижних конечностей, тренировать равновесие и заниматься ходьбой (уровень доказательности В) [5].

Таким образом, ведение пациента с БС в пожилом возрасте должно проходить в соответствии с индивидуальной программой обследования и лечения, а также с использованием эффективной и безопасной терапевтической тактики.

Литература

1. Халецкая В.А. Клинические особенности болевого синдрома в спине в пожилом и старческом возрасте // Кремлевская медицина. 2003. № 2. С. 50–54 [Haleckaja V.A. Klinicheskie osobennosti bolevogo sindroma v spine v pozhilom i starcheskom vozraste. // Kremlevskaja medicina. 2003. № 2. S. 50–54 (in Russian)].
2. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Швырева Н.М., Егорова В.А. Боль в спине у пожилых – подходы к диагностике и лечению // Клиницист. 2011. Т. 5. № 3. С. 73–77 [Shostak N.A., Pravdjuk N.G., Shvyreva N.M., Egorova V.A. Bol' v spine u pozhilyh – podhody k diagnostike i lecheniju // Klinicist. 2011. T. 5. № 3. S. 73–77 (in Russian)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/1818-8338-2011-3>.

3. Хаким А., Клунь Г., Хак И. Справочник по ревматологии / пер. с англ. Н.И. Татаркиной; под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 554 с. [Hakim A., Kluni G., Hak I. Spravochnik po revmatologii / per. s angl. N.I. Tatarkinoj; pod red. O.M. Lesnjak. M.: GjeOTAR-Media, 2010. 554 s. (in Russian)].
4. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK // Maturitas. 2009. Vol. 62(2). P. 105–108. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.11.022.
5. Alexandru D., So W. Evaluation and Management of Vertebral Compression Fractures // Perm. J. 2012. Vol. 16(4). P. 46–51.
6. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в спине, ассоциированная с остеопорозом: алгоритм ведения, подходы к терапии // Клиницист. 2012. № 6(1). С. 86–90 [Shostak N.A., Pravdjuk N.G. Bol' v spine, associirovannaja s osteoporozom, - algoritm vedenija, podhody k terapii // Klinicist. 2012. № 6(1). S. 86–90 (in Russian)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2012-1-86-90.
7. Kim D.H., Vaccaro A.R. Osteoporotic compression fractures of the spine; current options and considerations for treatment // Spine J. 2006. Vol. 6(5). P. 479–487. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2006.04.013>.
8. Мурадянц А.А., Шостак Н.А. Остеопороз в общетерапевтической практике: от диагностической гипотезы – к дифференциальному диагнозу // Клиницист. 2012. № 6(2). С. 67–75 [Muradjanc A.A., Shostak N.A. Osteoporoz v obshhetерапевтической практике: ot diagnosticheskoi gipotezy – k differencial'nomu diagnozu // Klinicist. 2012. № 6(2). S. 67–75 (in Russian)]. DOI: 10.17650/1818-8338-2012-6-2-67-75.
9. Лесняк О.М., Торопцова Н.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза // Российский семейный врач. 2014. № 4(18). С. 4–17 [Lesnjak O.M., Toropcova N.V. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju osteoporoza // Rossijskij semejnyj vrach. 2014. № 4(18). S. 4–17 (in Russian)].
10. Мурадянц А.А., Шостак Н.А., Кондрашов А.А., Тимофеев В.Т. Остеопороз и саркопения у больных ревматоидным артритом: как предотвратить костно-мышечные потери // Consilium Medicum. 2016. № 2. С. 134–140 [Muradjanc A.A., Shostak N.A., Kondrashov A.A., Timofeev V.T. Osteoporoz i sarkopenija u bol'nyh revmatoidnym artritom: kak predotvratit' kostno-myshechnye poteri // Consilium Medicum. 2016. № 2. S. 134–140 (in Russian)].
11. Reginster J.Y., Cooper C., Rizzoli R. et al. Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia // Aging Clin Exp Res. 2016. Vol. 28(1). P. 47–58. DOI: 10.1007/s40520-015-0517-y.
12. Lash R.W. et al. Osteoporosis: Prevention and Treatment. Guidelines for Clinical Care Ambulatory // UMHS Osteoporosis Guideline. 2011. P. 16. Available from: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/osteoporosis/text.pdf>.
13. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013. Спецвыпуск. № 2(38). С. 14–29 [Belaja Zh.E., Rozhinskaja L.Ja. Vitamin D v terapii osteoporoza: ego rol' v kombinacii s preparatami dlja lechenija osteoporoza, vneskeletnye jeffekty // Jefferktivnaja farmakoterapija. Jendokrinologija. 2013. Specvypusk. № 2(38). S. 14–29 (in Russian)].
14. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В. и соавт. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) // Научно-практическая ревматология. 2015. № 4. Т. 53. С. 403–408 [Lesnjak O.M., Nikitinskaja O.A., Toropcova N.V. i soavt. Profilaktika, diagnostika i lechenie deficita vitamina D i kal'cija u vzroslogo naselenija Rossii i pacientov s osteoporozom (po materialam podgotovlennyh klinicheskikh rekomendacij) // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2015. № 4. T. 53. S. 403–408 (in Russian)].
15. Avins A.L. Glucosamine and the ongoing enigma of chronic low back pain // JAMA. 2010. Vol. 304(1). P. 93–94.
16. Macfarlane G.J., Beasley M., Jones E.A. et al. The prevalence and management of low back pain across adulthood: results from a population-based cross-sectional study (the MUSICIAN study); MUSICIAN Study Team // Pain. 2012. Vol. 153(1). P. 27–32.
17. Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В. Комплексный подход к терапии остеоартроза // РМЖ. 2016. № 2. С. 115–120 [Imametdinova G.R., Igol'kina E.V. Kompleksnyj podhod k terapii osteoartroza // RMZh. 2016. № 2. S. 115–120 (in Russian)].
18. Largo R., Alvarez-Soria M.A., Díez-Ortego I. et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes // Osteoarthritis Cartilage. 2003. Vol. 11(4). P. 290–298.
19. Tat S.K., Pelletier J.P., Vergés J. et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study // Arthritis Res Ther. 2007. Vol. 9(6). P. R117.
20. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // Lancet. 2001. Vol. 357(9252). P. 251–256.
21. Инструкция по применению препарата Сустард® Артро . http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=62b86704b-f4c0-48af-88a6-2b97ce70b328&t=

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Полные тексты статей по ревматическим заболеваниям в разделе «Ревматология».
Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Подагра: мистификация в стиле Гудини

Профессор Л.А. Князева, профессор Л.И. Князева, профессор И.И. Горайнов

ФГБОУ ВО «Курский ГМУ» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Подагра, будучи хорошо изученным заболеванием, тем не менее представляет серьезную проблему в отношении проведения дифференциальной диагностики и определения тактики лечения пациента. Гиперурикемия является независимым фактором риска формирования кардиоренального континуума, формирования коморбидности, в значительной степени осложняющей разработку стратегии ведения пациента, требующей привлечения различных специалистов и назначения многокомпонентной терапии. В приведенном клиническом примере дебют подагры был не связан с развитием суставного синдрома, что обусловило особую тактику проведения дифференциальной диагностики и подходов к лечению.

В статье подробно рассмотрены клинические рекомендации по диагностике и лечению подагры EULAR 2014. Подчеркнута важность определения почечной функции у пациентов, т. к. наличие гиперурикемии является одним из факторов риска развития терминальной почечной недостаточности. Также при подагре очень высока частота выявления факторов кардиоваскулярного риска, что обуславливает высокий уровень кардиоваскулярной смертности у больных подагрой.

У пациента с предшествующим поражением ЖКТ препаратом выбора в купировании явлений артрита стал амтолметин гуацил (Найзилат), также характеризующийся большей кардиоваскулярной безопасностью в сравнении с другими НПВП.

Ключевые слова: подагра, острая подагрическая атака, гиперурикемия.

Для цитирования: Князева Л.А., Князева Л.И., Горайнов И.И. Подагра: мистификация в стиле Гудини // РМЖ. 2016. № 22. С. 1524–1527.

ABSTRACT

Gout: Houdini's mystification

Knyazeva L.A., Knyazeva L.I., Goryaynov I.I.

Kursk State Medical University

Gout, a well-known disease, is still an important issue in terms of differential diagnosis and treatment approach. Hyperuricemia is an independent risk factor of cardiorenal continuum, a comorbidity which makes difficulties for the management approach and requires both various specialists and multicomponent treatment. This clinical case demonstrates that gout does not always manifest with arthritis at onset thus requiring careful differential diagnosis and treatment approach. The paper describes in detail EULAR recommendations (2014) for gout diagnosis and treatment. The importance of renal function assessment is highlighted since hyperuricemia is one of the risk factors for renal failure. In addition, cardiovascular risk factors associated with high cardiovascular mortality in goat are commonly revealed in these patients. In a patient with prior gastrointestinal disorder, amtolmetin guacil/Niselat was the drug of choice for arthritis. This agent is characterized by better cardiovascular safety as compared with other NSAIDs.

Key words: gout, acute gout attack, hyperuricemia.

For citation: Knyazeva L.A., Knyazeva L.I., Goryaynov I.I. Gout: Houdini's mystification // RMJ. 2016. № 22. P. 1524–1527.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешне-средовыми и/или генетическими факторами.

Подагре можно смело присвоить титул самого известного заболевания в истории ревматологии. Упоминание о ней встречается во множестве врачебных рукописей со времен Гипократа. Авиценна в своем трактате «О подагре» писал: «И пронзает ногу пациента боль, удару молнии подобная». Первое клиническое описание острой подагрической атаки принадлежит английскому врачу Сиденгаму, описавшему свои собственные страдания: «Я ложусь спать без боли и засыпаю хорошо, но глубокой ночью будит меня боль, охватывающая либо большой палец ноги, либо лодыжку, либо икроножную мышцу. Такое впечатление, что такая же боль бывает при смещении костей, ощущается озноб и дрожь во всем теле, за которыми следует лихорадочное состояние». Классическую подагрическую атаку описывает в известном романе «Похождения бравого солдата Швейка» Ярослав Га-

шек: «Его палец, который до сих пор вел себя смирно, из тихого и спокойного агнца превратился в ревущего тигра, в электрический ток в шестьсот вольт, в палец, каждую косточку которого молот медленно дробит в щебень».

Эпидемиологические данные свидетельствуют о непрерывном росте заболеваемости подагрой в последние несколько десятилетий. Чаще в сравнении с женщинами (7:1) болеют мужчины в возрасте старше 40 лет. В последние годы отмечается увеличение частоты женской и семейной подагры, нефролитиаза, а также некоторых характерных для больных подагрой коморбидных состояний: ожирения, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца.

Несмотря на многочисленные описания острой подагрической атаки, подагра способна удивить нетривиальным вариантом дебюта заболевания и разнообразием клинических проявлений, требующих проведения дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний.

О подобных «мистификациях» подагры и пойдет речь в нижеописанном клиническом случае.

Больной Р., 63 года, поступил в отделение гнойной хирургии Курской областной клинической больницы с жалобами на интен-

сивные боли режущего характера, с преимущественной локализацией в нижнем эпигастрии, подвздошных областях, значительно усиливающиеся после приема пищи, повышение температуры до 40 °С, повышение АД до 200 и 120 мм рт. ст., потерю массы тела на 10 кг в течение 1,5 мес.

Из анамнеза установлено, что пациент в течение 3-х лет страдает артериальной гипертензией (разброс цифр АД: САД – 150–220 мм рт. ст., ДАД – 100–120 мм рт. ст.). Повышение уровня АД всегда вызывало появление у пациента клинической симптоматики в виде головных болей, головокружения, неприятных ощущений в области сердца, перебоев в его работе. Неоднократно обращался за медицинской помощью к кардиологу. Пациенту был назначен метопролол в дозе 150 мг/сут.

Через 5 дней пациент почувствовал перебои в работе сердца (ощущение «остановки сердца в груди»), резкое похолодание нижних конечностей (летом на рабочем месте находился исключительно с включенным обогревателем).

Пациент проинформировал врача о своих проблемах, по данным медицинской документации, при оценке пульса и АД было выявлено наличие брадикардии (ЧСС=38 уд./мин) при отсутствии достижения целевых значений АД (АД 150/100 мм рт. ст.).

Коррекции антигипертензивной терапии не проводилось.

Пациент самостоятельно прекратил прием метопролола и обратился за медицинской помощью к другому врачу.

При обследовании вновь было выявлено повышение АД – 185/110 мм рт. ст., наличие гиперхолестеринемии – 7,5 ммоль/л, гиперурикемии – 540 мкмоль/л. Пациенту была рекомендована комбинированная терапия – фиксированная комбинация периндоприла и индапамида.

В течение 2-х нед. приема вышеуказанной комбинации нормализации АД пациентом отмечено не было, в связи с чем он принял решение лечиться самостоятельно.

Начал прием гипотензивного препарата по совету провизора (фиксированная комбинация атенолола и хлорталидона). Через 3 мес. регулярного приема данного препарата АД стабилизировалось (АД 130/80 мм рт. ст.), однако с течением времени после приема пищи пациент стал отмечать появление тянущих болей в животе, тошноты, в связи с чем стал воздерживаться от еды. Боли в животе усиливались, появилась лихорадка 38–38,6 °С, постоянно беспокоила тошнота. Затем болевой синдром в животе стал нестерпимым, и пациент был доставлен машиной скорой помощи в приемное отделение областной клинической больницы.

Объективно: общее состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, акроцианоз, пастозность голеней и стоп. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм правильный, тахикардия. ЧСС=110/мин. Акцент II тона на аорте, выслушивался систолический шум над аортой. АД 200/120 мм рт. ст. Живот резко болезненный при пальпации во всех отделах. Температура тела 40 °С.

В общем анализе крови имели место лейкоцитоз до 18×10^9 /л, увеличение СОЭ до 65 мм/ч, в биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня СРБ до 60 г/л, уровня креатинина до 248 мкмоль/л. Уровень мочевой кислоты (МК) в крови составил 880 мкмоль/л.

В общем анализе мочи – ураты покрывают все поле зрения.

При дуплексном сканировании дуги аорты, ее восходящего и нисходящего отделов, сонных артерий были выявлены признаки атеросклеротического поражения артерий.

При УЗИ патологии органов брюшной полости не выявлено; почки – солевая инкрустация, пирамидки отечны.

При эхокардиографии: клапанный аппарат не изменен, гипертрофия миокарда левого желудочка, стенки аорты уплотнены за счет атеросклероза.

ПЕРВЫЙ и ЕДИНСТВЕННЫЙ* НПВП с двойным механизмом ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА



- Выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие
- Гастропротективный эффект
- Оказывает влияние на таламические центры болевой чувствительности
- Безопасен для пациентов с артериальной гипертензией
- Может применяться длительно до 6 месяцев

 **Найзилат**
таблетки 600 мг, 20 таблеток в упаковке



*grls.rosminzdrav.ru
Инструкция по применению лекарственного препарата Найзилат.

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

С учетом наличия клинических признаков перитонита, с целью верификации диагноза консилиум хирургов принял решение о проведении лапароскопии.

Согласно протоколу исследования в брюшной полости пациента были выявлены небольшое количество свободной жидкости, признаки воспаления париетальной и висцеральной брюшины.

В процессе исследования для проведения цитологического анализа был осуществлен забор 10 мл жидкости из брюшной полости. При проведении поляризационной микроскопии были визуализированы многочисленные кристаллы игольчатой формы, покрывающие все поле зрения.

Можем ли мы верифицировать диагноз подагрической атаки у пациента на основании имеющихся в нашем распоряжении данных? Для ответа на этот вопрос стоит обратиться к рекомендациям по диагностике подагры EULAR 2014.

Итак, пункт 1 рекомендаций гласит: идентификация кристаллов должна быть выполнена для установления определенного диагноза подагры; если это невозможно, диагноз подагры может быть подтвержден наличием классических клинических признаков (таких как острый артрит I плюсне-фалангового сустава, тофусы, быстрый ответ на колхицин) и/или выявлением характерных признаков при томографии. Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 8,8 (SD 1,6).

Первая часть этого пункта не оставляет каких-либо сомнений, с учетом того, что идентификация кристаллов МУН – общепризнанный «золотой стандарт» диагностики подагры, и быть абсолютно уверенным в ее диагнозе можно только в случае их выявления.

Таким образом, в соответствии с международными рекомендациями по диагностике подагры, на основании анализа клинических данных, результатов дополнительных методов исследования был верифицирован диагноз: подагра, подагрическая атака, гиперурикемия, абдоминальный синдром, лихорадка, лейкоцитоз, мочекишечная нефропатия, ХБП-1. Артериальная гипертензия III ст., риск 3. Гипертрофия миокарда левого желудочка. НК IIA, ФК 2.

Разумеется, вопрос тактики лечения у подобного пациента вызывал определенные опасения ввиду особой локализации подагрической атаки.

Рекомендации EULAR 2014 по лечению подагры предполагают определение прежде всего факторов риска и коморбидности для решения вопроса о тактике ведения пациента.

У пациентов с подагрой и/или ГУ должна быть определена почечная функция, рекомендуется оценка факторов кардиоваскулярного риска. Уровень доказательности – 2c, уровень согласия – 8,4 (SD 2,1) [2].

Ценность этой рекомендации основана на данных множества крупных исследований. Установлено, что относительный риск развития подагры у больных с хронической болезнью почек (ХБП) значительно выше популяционного [3], наличие ГУ является одним из факторов риска развития терминальной почечной недостаточности [3], а смертность у больных с ХБП при наличии подагры увеличивается более чем в 4 раза [4]. Необходимость коррекции дозы при назначении пациентам с подагрой аллопуринола, НПВП, колхицина предусматривает мониторинг скорости клубочковой фильтрации.

Не менее важной представляется обязательная оценка факторов кардиоваскулярного риска, частота выявления которых при подагре очень высока [5, 6], что обуславливает высокий уровень кардиоваскулярной смертности у больных подагрой [7].

Что касается данного пациента, то очевидно, что бесконтрольный прием диуретиков, вызванный полным от-

сутствием комплаентности, стал основой для поддержания ГУ у коморбидного пациента и развития подагрической атаки на фоне депонирования кристаллов МУН в брюшной полости.

Тактика купирования подагрической атаки подобной локализации между тем вполне может быть основана на положении рекомендации EULAR 2014, гласящей:

«При остром приступе подагры следует назначать низкие дозы колхицина (до 2 мг в день), НПВП и/или ГК (внутрисуставно, перорально или внутримышечно в зависимости от сопутствующих заболеваний и риска неблагоприятных реакций). Уровень доказательности – 1b, уровень согласия – 8,9 (SD 2,1)» [4].

С учетом поражения ЖКТ от применения пероральных форм лекарственных препаратов было решено воздержаться.

Для купирования острой подагрической атаки с учетом тяжести состояния больного была применена инфузионная терапия с использованием метилпреднизолона по 250 мг внутривенно капельно в течение 3 дней, с тщательным мониторингом артериального давления и гастропротекцией.

На фоне проводимой терапии у пациента прекратились боли в животе, температура тела нормализовалась.

Предстояло решить вопрос о назначении уратснижающей терапии с учетом особенностей дебюта заболевания и высоких значений уровня МК.

Согласно рекомендациям EULAR, пациентам следует рекомендовать здоровый образ жизни, включая снижение избыточной массы тела, регулярное выполнение физических упражнений, отказ от курения, излишнего приема алкоголя и подслащенных сахаром напитков. Уровень доказательности – 5, уровень согласия – 8,5 (SD 1,7).

Аллопуринол должен быть препаратом первой линии уратснижающей терапии; в качестве альтернативы могут использоваться урикозурики (например, бензбромарон, пробенецид) или фебуксостат; уриказа в качестве монотерапии должна рассматриваться только у больных с тяжелой подагрой, у которых все другие формы терапии не эффективны или противопоказаны. Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,1 (SD 1,3).

Цель лечения – сывороточный уровень МК < 0,36 ммоль/л (6 мг/дл), отсутствие атак подагрического артрита и расщивание тофусов. Мониторинг должен включать контроль сывороточного уровня МК, частоты приступов артрита и размеров тофусов. Уровень доказательности – 2b, уровень согласия – 9,0 (SD 1,8).

Титрация дозы аллопуринола у данного пациента проводилась начиная со 100 мг/сут, с последующей эскалацией дозы на 100 мг 1 раз в 10 дней, под контролем уровня МК в крови, вплоть до достижения целевых значений, и в итоге составила 500 мг/сут. На фоне титрации дозы аллопуринола пациент стал отмечать появление эпизодических болей в правом голеностопном суставе, с развитием деформации сустава, гипертермией кожи над ним, что послужило основанием для назначения сопутствующей терапии с применением НПВП.

С учетом предшествующего поражения ЖКТ препаратом выбора в купировании явлений артрита стал амтолметин гуацил (АМГ) (Найзилат), к основным преимуществам которого относится влияние на активность оксида азота (NO) в слизистой оболочке пищеварительного тракта [8, 9].

Согласно имеющимся литературным данным, Найзилат обладает лучшей переносимостью в сравнении с другими НПВП (диклофенак, индометацин, напроксен, ибупрофен и др.). Установлено, что частота нежелательных лекарствен-

ных реакций и раннего прекращения лечения значительно ниже у пациентов, которые принимали АМГ, чем другие НПВП. Частота и степень тяжести поражения слизистой оболочки желудка, по результатам эндоскопии, были меньше при приеме АМГ по сравнению с другими НПВП. В дополнение можно отметить, что для АМГ были продемонстрированы гастропротективные свойства в отношении повреждающего действия других НПВП [10]. По данным исследования «КОРОНА» (эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила в лечении больных анкилозирующим спондилитом) за 12-недельный период терапии Найзилом в дозе от 1800 до 600 мг/сут ни у одного из пациентов не было зарегистрировано возникновения стенокардии, фатального или нефатального инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, острого нарушения мозгового кровообращения [11].

Пациенту был рекомендован прием Найзила в дозе 600 мг 2 р./сут, до еды. Нежелательных явлений со стороны ЖКТ не отмечалось. На фоне приема Найзила явления артрита были купированы, и пациент продолжил титрацию дозы аллопуринола до целевых значений уровня МК.

Кардиологом была проведена коррекция антигипертензивной терапии с учетом коморбидности и факторов риска, имеющихся у пациента. Была назначена фиксированная комбинация лозартана (100 мг) и амлодипина (10 мг), позволившая адекватно контролировать уровень АД.

Больной с подагрой и коморбидностью, как правило, нуждается в помощи врачей различных специальностей.

Разработка стратегии лечения подобного пациента является непростой задачей и требует дифференцированного подхода, основанного на следовании современным концепциям терапии.

Литература

1. Барскова В.Г. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Современная ревматология. 2007. № 1. С. 10–12 [Barskova V.G. Racional'nye podhody k diagnostike podagry (po materialam rekomendacij Evropejskoj antirevmaticheskoj ligi) // Sovremennaja revmatologija. 2007. № 1. С. 10–12 (in Russian)].
2. Sivera F., Andres M., Carmona L. et al. Multinational evidencebased recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative // Ann Rheum Dis. 2014. Vol. 73(2). P. 328–335. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
3. Iseki K., Ikemiya Y., Inoue T. et al. Significance of hyperuricaemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort // Am J Kidney Dis. 2004. Vol. 44(4). P. 642–650. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.06.006>.
4. Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры: простые ответы на простые вопросы // Научно-практическая ревматология. 2014. № 52(2). С. 141–146 [Eliseev M.S. Novye mezhdunarodnye rekomendacii po diagnostike i lecheniju podagry: proste otvety na proste voprosy // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2014. № 52(2). С. 141–146 (in Russian)].
5. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Елисеев М.С. и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой // Ожирение и метаболизм. 2006. № 3. С. 40–44 [Barskova V.G., Il'inyh E.V., Eliseev M.S. i dr. Kardiovaskuljarnyj risk u bol'nyh podagroj // Ozhirenie i metabolism. 2006. №3. С. 40–44 (in Russian)].
6. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Денисов И.С. и др. Частота метаболического синдрома и сопутствующих заболеваний у больных подагрой. Данные многоцентрового исследования // Научно-практическая ревматология. 2012. № 50(6). С. 15–18 [Barskova V.G., Eliseev M.S., Denisov I.S. i dr. Chastota metabolicheskogo sindroma i soputstvujushih zabolevanij u bol'nyh podagroj. Dannye mnogocentrovogo issledovaniya // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2012. № 50(6). С. 15–18 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Аутоиммунная болезнь внутреннего уха и аксиальный вариант анкилозирующего спондилита

И.В. Пожаров¹, к.м.н. З.Ю. Мутовина¹, И.В. Розанова¹, А.Д. Астахова²

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

²ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Аутоиммунная болезнь внутреннего уха (АБВУ) — это синдром прогрессирующей потери слуха и/или головокружения, вызываемый антителами или иммунными клетками, атакующими внутреннее ухо. В большинстве случаев заболевание проявляется прогрессирующим снижением слуха с исходом в глухоту, головокружение описано более чем у 50% больных. Отмечается частое сочетание АБВУ с системными заболеваниями соединительной ткани, например, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой (СКВ), анкилозирующим спондилитом, болезнью Бехчета, ANCA-ассоциированными васкулитами (гранулематоз с полиангиитом), рецидивирующим полихондритом, узелковым периартериитом. Одной из ключевых особенностей болезни являлся быстрый положительный эффект иммуносупрессивной терапии (например, применяются кортикостероиды (ГКС), метотрексат, циклофосфан, адалимумаб, инфликсимаб, анти-В-клеточная терапия), плазмафереза, применения интратимпанальной терапии, кохлеарных имплантатов. В статье рассматриваются современные аспекты эпидемиологии, этиологии, клиники, диагностики и лечения АБВУ.

Представлен собственный клинический случай наблюдения сочетания АБВУ и HLA-B27-позитивного аксиального спондилоартрита у пациентки 33 лет, проявившегося приступами системного головокружения и прогрессирующим снижением слуха на оба уха, на аудиограмме выявлены признаки двухсторонней нейросенсорной тугоухости. Пациентке проводилось лечение кортикостероидами с быстрым и стойким положительным эффектом.

Ключевые слова: аутоиммунная болезнь внутреннего уха, нейросенсорная тугоухость, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехтерева, лечение.

Для цитирования: Пожаров И.В., Мутовина З.Ю., Розанова И.В., Астахова А.Д. Аутоиммунная болезнь внутреннего уха и аксиальный вариант анкилозирующего спондилита // РМЖ. 2016. № 22. С. 1527–1531.

ABSTRACT

Autoimmune inner ear disease and axial ankylosing spondylitis

Pozharov I.V.¹, Mutovina Z.Yu.¹, Rozanova I.V.¹, Astakhova A.D.²¹ Central Clinical Hospital of the Department for Presidential Affairs, Moscow² Central State Medical Academy of the Department for Presidential Affairs, Moscow

Autoimmune inner ear disease (AIED) is a syndrome characterized by progressive hearing loss and/or vertigo triggering by antibodies or immune cells which attack inner ear structures. In most cases, the disease manifests with progressing hearing loss which results in deafness. More than 50% of patients have vertigo. AIED is often accompanied by connective tissue disorders, i.e., rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, Behçet's disease, ANCA-associated vasculitis (granulomatosis with polyangiitis), relapsing polychondritis, nodular periarteritis etc. Rapid response to immunosuppressive therapy (corticosteroids, methotrexate, cyclophosphan, adalimumab, infliximab, B cell targeted treatment), plasmapheresis, intratympanic therapy, and cochlear implants is one of the key signatures of the disease. The paper uncovers current aspects of AIED epidemiology, etiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Authors' clinical case describes 33-year-old woman with AIED and HLA-B27-positive axial spondyloarthritis presented with systemic vertigo and progressive bilateral hearing loss (audiogram demonstrates bilateral neurosensory hearing loss). Corticosteroids provided rapid and stable improvement.

Key words: autoimmune inner ear disease, AIED, neurosensory hearing loss, ankylosing spondylitis, Behçet's disease, treatment.

For citation: Pozharov I.V., Mutovina Z.Yu., Rozanova I.V., Astakhova A.D. Autoimmune inner ear disease and axial ankylosing spondylitis // RMJ. 2016. № 22. P. 1527–1531.

Введение

Нарушения слуха, по данным многочисленных клинко-эпидемиологических исследований, встречаются у 6–8% населения земного шара. При этом 68–80% нарушений слуха составляет нейросенсорная тугоухость (НСТ) [1]. В 1979 г. В. McCabe на основании клинко-диагностического обследования и попыток лечения 18 пациентов очертил новый клинический симптомокомплекс, названный им аутоиммунной сенсоневральной потерей слуха. Одной из ключевых особенностей болезни являлся быстрый положительный эффект иммуносупрессивной терапии (дексаметазон, циклофосфамид) [2]. К сожалению, концепция аутоиммунности на протяжении долгого времени не была принята научным сообществом. Тем не менее исследования последних десятилетий показали, что наряду с бактериальной, вирусной, сосудистой и другими причинами возникновения НСТ выявляется большое количество случаев идиопатической формы заболевания. Данный вид патологии, по мнению многих исследователей, может быть отнесен к аутоиммунной болезни внутреннего уха (АБВУ) [3]. В настоящее время АБВУ привлекает все большее внимание практикующих врачей, т. к. это заболевание является одной из немногих потенциально излечимых форм НСТ.

К АБВУ принято относить часть идиопатической НСТ, болезни Меньера, поражения лабиринта при отосклерозе, болезни Лайма, вирусных гепатитах, сифилисе, поражение контралатерального, ранее здорового уха после односторонних латеробазальных переломов, всевозможных травм, в т. ч. оперативных, деструктивного лабиринтита [4–6].

В настоящее время АБВУ разделяют на 2 основных типа: 1-й тип – ассоциированный с системным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ), 2-й тип – локализованная форма болезни, наблюдаемая в т. ч. и при содружественном лабиринтите [7, 8].

Сочетание АБВУ с СЗСТ встречается не менее чем в 30% случаев. Описаны сочетания АБВУ с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой (СКВ), анкилозирующим спондилитом, болезнью Бехчета, ANCA-ассоциированными васкулитами (гранулематоз с полиангиитом), рецидивирующим полихондритом, узелковым периартериитом, воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона) и др. [7, 9–14]. Ряд исследователей обращают внимание на то, что вероятность возникновения

АБВУ увеличивается при длительном течении СЗСТ. Например, при СКВ и гранулематозе с полиангиитом развитие НСТ в дебюте заболевания встречается у 20% пациентов, а при длительном течении те или иные проявления НСТ выявляются уже у каждого второго больного [14, 15].

Этиология и патогенез

Этиология АБВУ остается невыясненной, однако в настоящее время по аналогии с другими аутоиммунными заболеваниями выдвинуто несколько теорий их развития.

Случайное повреждение. Повреждение внутреннего уха вызывает высвобождение цитокинов, которые отсроченно провоцируют развитие дополнительного иммунного ответа. Данная теория может объяснить цикл обострение/ремиссия у таких заболеваний, как, например, болезнь Меньера.

Механизм молекулярной мимикрии. Антитела или мигрирующие Т-клетки вызывают внезапное повреждение внутреннего уха, т. к. антигены уха похожи на потенциально патогенные для организма субстанции, вирусы или бактерии. В настоящее время данная теория наиболее популярна [16].

Нарушение толерантности. Ухо, как и глаз, возможно, является только частично иммуноприлегируемым локусом. Организм может не знать обо всех антигенах внутреннего уха, и при их высвобождении (после оперативного вмешательства или перенесенной инфекции) иммунная система реагирует на них, как на чужеродный антиген [17].

Генетические факторы. Генетические аспекты формирования иммунного ответа могут быть ассоциированы с повышенной восприимчивостью к обычным заболеваниям органа слуха, такими как болезнь Меньера. Систематический обзор литературы с 1961 по 2011 г. выявил, что около 1/3 всех случаев заболевания болезнью Меньера клинически связаны с иммунологическими причинами и отличаются позитивным ответом на терапию ГКС. Существуют исследования, в которых показано, что у пациентов с болезнью Меньера с аллельным вариантом MICA*4 главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) медленнее прогрессирует потеря слуха, чем у больных с другими типами ГКГС. В подтвержденных случаях аутоиммунной внезапной потери слуха кохлин, наиболее значительный белок тканей внутреннего уха, может вызывать Т-клеточный ответ и рассматривается как антиген, ответственный за воспаление и

повреждение внутреннего уха [18]. Помимо этого, к косвенным доказательствам относятся семейный анамнез аутоиммунных болезней, сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями (СКВ, болезнь Бехчета, гранулематоз с полиангиитом, рецидивирующий полихондрит), частое выявление определенных аллелей главного комплекса гистосовместимости (DR4-, sw7+, sw4+, B35), повышенные титры IgG антител и клинический ответ на иммуносупрессивную терапию. У пациентов с АБВУ невозможно выявить такие доказательства заболевания, как наличие мононуклеарного инфильтрата или отложение антиген-антительных комплексов во внутреннем ухе ввиду невозможности проведения биопсии внутреннего уха, хотя подобные признаки выявляются на моделях болезни у животных.

Эпидемиология

Распространенность АБВУ полностью неизвестна, т. к. отсутствуют определенные диагностические критерии, а также из-за недостаточной информированности врачей. Тем не менее АБВУ встречается реже, чем внезапная глухота, с частотой 1 случай на 5000–10 000 человек в год. Как и другие аутоиммунные заболевания, АБВУ наблюдается чаще у женщин, обычно манифестирует в возрасте 20–50 лет и редко встречается в детском возрасте [19]. Приблизительно 50% больных с диагностированным АБВУ имеют те или иные проявления синдрома Меньера [20].

Клиника

Клиническая картина заболевания неспецифична и может включать в себя симптомы почти всех заболеваний внутреннего уха. АБВУ чаще всего выглядит как быстро прогрессирующее, асимметричное, чаще двустороннее, флюктуирующее снижение слуха с атипичной (басовой) конфигурацией аудиограмм, сопровождаемое шумом, чувством полноты в ушах, заложенности и нередко головокружением. Реже в начале болезни АБВУ может быть односторонним. Результаты аудиологических исследований (речевая аудиометрия, отоакустическая эмиссия, вызванные и микрофонные потенциалы и т. п.) могут не соответствовать степени снижения слуха по данным тональной пороговой аудиометрии [21]. Особенно сильно страдает разборчивость речи [22, 23].

Головокружение наблюдается практически в 50% случаев, что вызывает определенные сложности проведения дифференциальной диагностики с болезнью Меньера [24]. В случае если правильный диагноз не удастся установить вовремя и, соответственно, начать адекватную терапию, АБВУ может распространиться на оба уха и прогрессировать с исходом в глухоту.

Диагностика

Таблица 1. Диагностические критерии АБВУ

Большие критерии	Двухстороннее снижение слуха Наличие системного аутоиммунного заболевания АНФ >1:80 Снижение концентрации нативных Т-лимфоцитов (CD4CD45RA) Восстановление слуха на фоне терапии ≥80%
Малые критерии	Одностороннее снижение слуха Молодой или средний возраст дебюта болезни Женский пол Восстановление слуха на фоне терапии <80%

Быстрая установка диагноза и назначение адекватной терапии определяют слуховой прогноз у пациентов с АБВУ. Этот факт способствует поиску специфических маркеров воспаления внутреннего уха. Выявление аутоантител обычно является первым шагом в определении аутоиммунной природы заболевания. К сожалению, специфичных и чувствительных иммунологических маркеров АБВУ в настоящее время не выявлено [25].

За время изучения АБВУ было предложено огромное количество диагностических тестов: антитела к коллагену 2-го типа, эндотелиальным клеткам, сульфатглюкозилированным гликолипидам, основному периферическому миелиновому протеину 0 и т. д. Также изучалось значение иммунных комплексов и изменений популяций лимфоцитов в периферической крови [26]. Наиболее изученным является аутоантитело, связывающее антиген весом 68 кДа, выделенное из экстракта височной кости быка, – индуцируемая форма белка теплового шока 70 (HSP-70) [27]. HSP-70 экспрессируется при различных патологиях внутреннего уха, является ранним маркером повреждения клеток, однако он не специфичен. В исследовании Yeom R. et al. (2003) частота выявляемости антител к HSP-70 не различалась между пациентами с АБВУ и группой контроля, следовательно, HSP-70 не может использоваться для диагностики АБВУ [28]. У мышей, иммунизированных HSP-70 и продуцирующих антитела к HSP-70, не наблюдается потеря слуха, что свидетельствует о том, что эти антитела непосредственно не участвуют в патогенезе АБВУ. Однако эти антитела могут использоваться в качестве маркеров активности заболевания и маркеров ответа на терапию. Аутоантитела к специфическим кохлеарным антигенам обладают низкой специфичностью для быстро прогрессирующей сенсоневральной потери слуха.

Осложняет диагностику АБВУ невозможность проведения биопсии тканей внутреннего уха, т. к. данная манипуляция приводит к разрушению органа и необратимой потере его функции. Таким образом, в настоящее время диагностика АБВУ строится преимущественно на основании особенностей клинической картины, признаках прогрессирующей сенсоневральной потери слуха при повторных аудиограммах и ответе на иммуномодулирующие препараты, такие как ГКС.

Для диагностики АБВУ предложены диагностические критерии, представленные в таблице 1. Наличие АБВУ вероятно при наличии 3-х больших или 2-х больших и 2-х малых диагностических критериев [25]. При выявлении признаков АБВУ крайне важным, помимо исключения инфекционной, сосудистой причин заболевания, является активный поиск системных аутоиммунных заболеваний.

Лечение

Эффективное лечение НСТ вирусной или сосудистой этиологии возможно только в острый период – до 2-х нед. от начала заболевания. После этого срока, независимо от вызвавшей причины и проводимого лечения, слух, как правило, не улучшается. При АБВУ терапевтическое «окно» может быть расширено до ≥3–6 мес. В связи с этим лечение АБВУ должно проводиться независимо от сроков давности возникновения заболевания [7, 29, 30].

Кортикостероиды (ГКС). Являются препаратами выбора в терапии АБВУ. Инициация лечения: используется схема дозировки 1 мг/кг/сут преднизолона или 6-метилпреднизолона в течение 1 мес. При использовании более ко-

ротких курсов и низких дозировок снижается эффективность и повышается риск рецидива [15]. При быстро прогрессирующих формах дозировка 1 мг/кг/сут сохраняется до достижения стабильной аудиограммы со снижением дозы в течение следующих 8 нед. до 10–20 мг/сут. Достигнутая сниженная дозировка сохраняется в течение следующих 6 нед. При тяжелой потере слуха (более 70 дБ) проводится пульс-терапия: 3 пульса по 500 мг с переходом на пероральный прием по указанной ранее схеме. Необходимо отметить, что у ряда пациентов улучшение слуха отмечается лишь к 4-й нед. с момента начала терапии.

Некоторые пациенты не отвечают на ГКС или нуждаются в применении более высоких дозировок для контроля заболевания. В таких случаях предпринимались попытки назначения других иммуносупрессантов, таких как метотрексат и циклофосфан. Эмпирическим основанием для их использования в определенных случаях является тот факт, что они потенцируют эффект ГКС, тем самым достигается ремиссия в отношении одного или нескольких симптомов, которая не достигалась при использовании ГКС изолированно. Также иммуносупрессанты могут назначаться со стероид-сберегающей целью. Средний уровень ответа на терапию ГКС составляет 60%. У большинства пациентов доза ГКС может быть снижена вплоть до полной отмены без рецидива заболевания, однако у ряда пациентов развивается стероид-зависимая потеря слуха. Также может развиваться стероид-резистентность, что требует назначения других иммуносупрессантов.

Метотрексат. Метаанализ не выявил никаких преимуществ при назначении комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ГКС [31]. Однако в отношении головокружения или неустойчивости при ходьбе, возможно, требовалось более длительное лечение. Наиболее часто метотрексат применялся в дозе 7,5 мг/нед. После достижения ответа препарат назначался перорально в дозе 15 мг/нед. на срок 12 мес.

Циклофосфамид. Циклофосфамид изначально применялся В. McCabe в его первом исследовании [2] и считался препаратом выбора. Однако ввиду его побочных эффектов препарат используется не часто и преимущественно у пациентов, резистентных к терапии ГКС. Перорально циклофосфан назначается в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 4–6 нед. При в/в введении начальная доза составляет 0,75 мг/м² или – в случае сниженной более чем на 1/3 от нормы СКФ – 0,5 мг/м². Введения выполняются каждые 1–3 мес. Необходим тщательный контроль лейкоцитов и нейтрофилов периферической крови. При одновременном назначении ГКС и циклофосфана с целью профилактики пневмоцистной пневмонии может назначаться ко-тримоксазол.

Плазмаферез. В длительном исследовании пациентов с АБВУ у 50% больных наблюдалось улучшение или стабилизация показателей слуха на фоне плазмафереза [32]. В исследовании Т.А. Сичкаревой (2010), включившем в себя 121 пациента с острой или хронической НСТ, положительный эффект при острой НСТ был достигнут в 73,3% случаев, при хронической НСТ – в 59% [33]. Необходимо отметить целесообразность использования данного вида терапии в сочетании с ГКС во избежание развития синдрома «рикошета».

Инtratимпанальная терапия. Использование ГКС инtratимпанально является привлекательным методом терапии ввиду минимальной инвазивности, целенаправленного действия препарата на пораженное ухо и уменьшения

системных побочных эффектов ГКС. Однако не разработано общих рекомендаций относительно дозировок и продолжительности подобного лечения. Особенностью инtratимпанальной терапии является невозможность контролировать, какое именно количество препарата достигает внутреннего уха (часть препарата абсорбируется в среднем ухе, часть выводится через евстахиеву трубу). Таким образом, эффективность данной терапии не может быть определена полностью [34].

Этанерцепт. Результаты первых попыток применения этанерцепта являются многообещающими, но не окончательными ввиду малого количества проведенных исследований [35]. Существуют данные об успешном применении этанерцепта совместно с метотрексатом, что может позволить воздержаться от назначения ГКС [36]. Стандартной дозировкой считается 25 мг п/к 2 р./нед. на протяжении неопределенного времени.

Адалimumаб назначается п/к в дозе 40 мг каждые 2 нед. на неопределенный срок. Дозировка может быть увеличена до 40 мг/нед., если наблюдается снижение ответа. Препарат успешно использовался у 1 пациента с аутоиммунной сенсоневральной тугоухостью и ревматоидным артритом [37].

Инфликсимаб. Стандартным протоколом применения препарата является медленное в/в введение (около 2 ч) в дозе 3 мг/кг в начале, на 2-й и 6-й нед. лечения с переходом на поддерживающую схему каждые 8 нед. Инtratимпанальное введение инфликсимаба может применяться со стероидсберегающей целью у пациентов с АБВУ [38].

Анти-В-клеточная терапия. В нескольких исследованиях было продемонстрировано успешное использование ритуксимаба у пациентов с АБВУ [39, 40]. Для формирования окончательного мнения требуется проведение дополнительных исследований. Рекомендованный режим дозирования – 1000 мг в/в капельно с последующим повторным введением 1000 мг через 2 нед.

Кохлеарные имплантаты применяются при АБВУ на конечной стадии заболевания [41]. Они являются чрезвычайно дорогостоящими, но тем не менее не имеют аналогов при полной глухоте. Они могут выступать важной альтернативой иммуносупрессантам ввиду отсутствия таких побочных эффектов, как развитие серьезных инфекций и онкологических заболеваний.

В большинстве случаев контрольная аудиограмма проводится на 2-й нед. с момента начала терапии. Улучшение слуховой чувствительности после проведенного лечения считается достоверным при уменьшении порогов звуковосприятия на 10–15 дБ не менее чем на 3-х частотах.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 33 года, поступила в отделение планово, впервые с жалобами на боли воспалительного характера в шейном, грудном отделах позвоночника, плечевых суставах, повышение температуры до 37,2 °С без озноба, катаральных явлений; прогрессирующее двухстороннее снижение слуха.

В течение многих лет беспокоят боли воспалительного характера слабой/умеренной интенсивности в шейном, грудном отделах позвоночника. Выставлялся диагноз дорсопатии. В мае 2013 г. (через 3 мес. после рождения второго ребенка) – приступ системного головокружения, выраженного снижения слуха на левое ухо длительностью около 1 нед. с дальнейшим постепенным частичным улучшением на протяжении последующих 3-х нед. В августе 2014 г. – повторный приступ со снижением слуха на правое ухо, с дальнейшим восстановлением на протяжении 1 мес.

Ухудшение осенью 2015 г. – прогрессирующее снижение слуха на оба уха. В январе – феврале 2016 г. обследована в ГКБ по месту жительства. В общем анализе крови: лейкоциты – $14,2 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,77 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 132 г/л, гематокрит – 35,9%, тромбоциты – $337 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 14 мм/ч, общий белок – 71 г/л, креатинин – 75 мкмоль/л, мочевины – 5,2 ммоль/л. В общем анализе мочи: белок не обнаружен, лейкоциты – 0–3–5 в п/зр., эритроциты, цилиндры не обнаружены. МСКТ височных костей придаточных пазух, рентген органов грудной клетки – без патологических изменений. Аудиометрия: двухсторонняя нейросенсорная тугоухость 4 ст. справа, 2 ст. слева. На фоне терапии дексаметазоном (дозы неизвестны) – положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, слуха, уменьшения шума в ушах. МРТ от 17.02.2016 г.: признаки конического сужения и снижения кровотока в левой позвоночной артерии сегментов V3 и V4; признаки снижения кровотока по левой позвоночной артерии в сегментах V3 и V4. Около 1 мес. до поступления – усиление болей в суставах, повышение температуры до $37,2^\circ\text{C}$ без озноба, катаральных явлений (ранее температуру не измеряла). В лабораторных анализах за 1 мес. до поступления (амбулаторно): лейкоциты – $11,63\text{--}7,69 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $7,51\text{--}4,16 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 120–122 г/л, эритроциты – $4,72\text{--}4,72 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит – $37,7\text{--}37,9\%$, тромбоциты – $354\text{--}330 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 17–16 мм/ч; СРБ – 17,1–20,3 мг/л, IgG – 9,7 г/л, IgA – 1,47 г/л, IgM – 1,6 г/л, РФ, АНФ, С3, С4, кальций, фосфор, паратгормон, остеокальцин – в пределах нормальных значений. ВПГ 1, 2, 6 типов (ДНК) – не обнаружены. HLA-B27-антиген (ИФА) – обнаружен. Консультирована ревматологом.

На момент поступления состояние относительно удовлетворительное. Повышенного питания, вес 80 кг, стабильный. Температура – до $37,1^\circ\text{C}$. Лимфоузлы, доступные пальпации, не увеличены. В отсутствие дополнительного приема НПВП – минимальные артриты плечевых суставов. Кожа над ними не изменена. Утренняя скованность в шейном, грудном отделах позвоночника до обеда. Сила в кистях не снижена. Симптом сжатия кистей, стоп – отрицательный с обеих сторон. Синдром доброкачественной гипермобильности суставов (5 баллов по критериям Бейтона). Уплотнение физиологических изгибов позвоночника, небольшой сколиоз грудного отдела с вторичным гипертонусом прямых мышц. Симптомы натяжения отрицательные. Пальпация паравerteбральных точек безболезненна. Вторичный гипертонус мышц воротниковой зоны. Миалгий нет. Небольшая пальпаторная болезненность правого илеосакрального сочленения. Экскурсия грудной клетки – 4 см. Тест «подбородок – грудина» – 1 см. Симптомы Отта, Томайера – в норме. Височные артерии визуально не изменены, пульсация сохранена, пальпация безболезненна.

В лабораторных анализах: клинический анализ крови: гемоглобин – 125 г/л, эритроциты – $4,99 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты – $13,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $380 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 17 мм/ч (по Вестергрену). Иммунология крови: СРБ – 9,9 мг/л (0–1 мг/л), АНФ – 1:320, гомогенный, РФ – 10,3 (≤ 15), p-ANCA – 1:320, c-ANCA – нет, АТ к ds-DНК – нет, IgG – 8,2 г/л, IgA – 1,47 г/л, IgM – 1,56 г/л, криоглобулины – нет. Клинический анализ мочи – протеинурия 130–150 мг/л. По данным рентгенологического исследования выявлены признаки спондилита шейного, грудного отделов позвоночника, энтезиты седалищных, подвздошных костей. Признаки поражения илеосакральных сочленений, деструктивного поражения периферических суставов не найдены (в т. ч. при МРТ с в/в контрастированием). Также при проведении гастро-, колоноскопии с биопсией не получено данных о наличии у пациентки воспалительных заболеваний кишечника (НЯК, болезнь Крона).

Выявлена слабopоложительная реакция на амилоид на уровне собственной мышечной пластинки тонкой кишки. На аудиограмме – признаки двухсторонней нейросенсорной тугоухости 4 ст. справа, 2 ст. слева. При МСКТ органов грудной клетки – очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани не получено.

Таким образом, в ходе обследования клиническая, лабораторно-инструментальная картина свидетельствует о наличии у пациентки достоверного (по критериям ASAS) HLA-B27-позитивного аксиального спондилоартрита, ассоциированного с аутоиммунной болезнью внутреннего уха. Течение заболевания осложнено развитием двухсторонней нейросенсорной тугоухости. С учетом результатов биопсии толстой кишки, наличия небольшой протеинурии нельзя исключить наличия вторичного амилоидоза, что требует дальнейшего тщательного динамического наблюдения. Данных о наличии активного инфекционного, специфического, паранеопластического процессов, воспалительных заболеваний кишечника, системных васкулитов (в т. ч. ANCA-ассоциированных) в настоящее время не получено.

С учетом скорости прогрессирования нейросенсорной тугоухости, отмечаемой во время нахождения пациентки в отделении, в отсутствие абсолютных противопоказаний принято решение о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном (250 мг № 3) с последующим переходом на его пероральный прием (60 мг в преднизолоновом эквиваленте). Лечение перенесла удовлетворительно, существенные нежелательные реакции не отмечались. На фоне терапии отмечалось практически полное исчезновение артритов, воспалительных болей в шейном, грудном позвоночнике, уменьшилась выраженность шума в ушах, периферического головокружения, что позволило расширить двигательный режим пациентки. Субъективно пациентка также отметила существенное улучшение слуха. При контрольной аудиограмме – умеренная положительная динамика. В контрольных лабораторных анализах – нормализация концентрации С-реактивного белка, увеличение показателей красной крови.

Через 1 мес. начато снижение дозы кортикостероидов до подерживающей (7,5 мг в преднизолоновом эквиваленте). На этом фоне на протяжении последующих 6 мес. состояние пациентки сохраняется стабильным.

Заключение

АБВУ является сравнительно редким заболеванием, диагностика которого достаточно сложна и требует целенаправленного поиска СЗСТ. Тем не менее своевременное начало агрессивной иммуносупрессивной терапии позволяет сохранить слух у большинства пациентов.

Литература

1. Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Кунельская Н.Л. и др. Медикаментозная коррекция кохлеовестибулярных нарушений // Вестник оториноларингологии. 2004. № 24. С. 36–40 [Pal'chun V.T., Poljakova T.S., Kunel'skaja N.L. i dr. Medikamentoznaja korekcija kohleovestibuljarnyh narushenij // Vestnik otorinolaringologii. 2004. № 24. S. 36–40 (in Russian)].
2. McCabe B.F. Autoimmune sensorineural hearing loss // Ann Otol Rhinol Laryngol. 1979. Vol. 88. P. 585–589.
3. Gloddek B. Clinical and experimental studies of autoimmune inner ear disease // Acta Oto-Laryngologica. Supplement. 2002. Vol. 548. P. 10–14.
4. Harris J.P. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial // J. 2004. Vol. 291(3). P. 303–306.
5. Ryan A.F. Immune-mediated hearing loss: basic mechanisms and options for therapy // Acta Oto-Laryngologica. 2002. Vol. 548. P. 38–43.
6. Ten Cate W.J. Bacher Autoimmune-mediated sympathetic hearing loss: a case report // Otol. Neurotol. 2005. Vol. 26(2). P. 161–165.
7. Garcia Berrocal J.R. Immune response and immunopathology of the inner ear: an update // Journal of Laryngology and Otology. 2000. Vol. 114. P. 101–107.
- Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>
8. Rauch S.D. Clinical management of immune-mediated inner-ear disease // Ann. N.Y.

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 п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: 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 сообщение 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.legmed.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 международного 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 различных 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 по фамилии первого автора, при этом указывать еще двух авторов, а далее ставить «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., изобр. 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 twinning 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:

Белосу 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 вариативности 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 достаточными 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 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: postmaster@doctormedia.ru.

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ И ЗАЯВКИ УЧАСТНИКОВ НА САЙТЕ:

www.chelovekilekarstvo.ru

Предварительная
регистрация на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведе-
ния Конгресса – в холле первого
этажа Конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты
оргвзноса обязательна.



ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации
в Сборнике принимаются
до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация по
Конгрессу размещена на сайте
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В Конкурсе научных работ
молодых ученых могут
участвовать лица в возрасте
до 35 лет без ученой степени
- ◆ В Конкурсе студенческих
научных работ могут
участвовать студенты
4-6 курсов медицинских
и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах
допускается один
соавтор-студент



Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202, Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru



Traumeel^s 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 выраженным противовоспалительным действием, основанным на регуляции факторов воспаления и сравнимым с действием классических НПВП (диклофенака, селективных ингибиторов ЦОГ-2), при этом отличается оптимальной переносимостью, 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.

