

РЕВМАТОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Методы визуализации сосудистого воспаления при артериите Такаясу; терапия первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов; варианты поражения параартикулярных тканей

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Поражение нервной системы при болезни Бехчета; полиневропатия при ревматоидном артрите; лечение больных остеопорозом

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Охроноз как причина вторичного остеоартроза; множественный инфекционный артрит у пациентки с анкилозирующим спондилитом; дебют синдрома Маршалла во взрослом возрасте



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 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

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

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

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

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» 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 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «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 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

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

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

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

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 ФГБОУ ДПО «РМАНПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» ДЗ Москвы

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ» Кемерово

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

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

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

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

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

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

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника МКНЦ ДЗ Москвы

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

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ «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 по научной работе ГБУЗ «МНПЦДК» ДЗ Москвы

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

РМЖ

№ 7, 2017

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

Е.В. Каннер

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 213197

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 – 0,603

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

28.04.2017

Содержание:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Методы визуализации сосудистого воспаления

при артериите Такаясу

442

И.О. Смитиенко, Е.В. Атясова, П.И. Новиков

Сравнительная эффективность инъекционных

и пероральных симптоматических препаратов

446

медленного действия в терапии первичного

и посттравматического остеоартроза коленных суставов

М.И. Удовика

Альфакальцидол в лечении больных остеопорозом

в современной клинической практике

452

О.А. Никитинская, О.В. Добровольская, Н.В. Торопцова

Поражение нервной системы при болезни Бехчета

457

С.М. Шукурова, М.Х. Махсудова

ОБЗОРЫ

Параартикулярные ткани: варианты поражения и их лечение

(продолжение)

462

Н.А. Хитров

Полиневропатия при ревматоидном артрите: значение

в патогенезе болевого синдрома

470

Е.С. Филатова, Ш.Ф. Эрдес

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Охроноз как причина вторичного остеоартроза

И.Б. Башкова, В.А. Кичигин, Р.Ш. Шаипов, Н.А. Крючков,

474

Н.В. Безлюдная, С.Н. Дидиченко, Л.В. Борисова

Случай множественного инфекционного артрита

у пациентки с анкилозирующим спондилитом

481

П.А. Глазунов, Е.В. Жиляев

Дебют синдрома Маршалла во взрослом возрасте

485

К.А. Лыткина, Е.Ю. Ильина

Правила оформления статей, представляемых

к публикации в РМЖ «Ревматология»

488

Методы визуализации сосудистого воспаления при артериите Такаясу

К.М.Н. И.О. Смитиенко¹, Е.В. Атясова¹, К.М.Н. П.И. Новиков²

¹Медицинский центр «Петровские ворота», Москва

²Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, Москва

РЕЗЮМЕ

Артериит Такаясу (АТ) характеризуется высокой частотой развития осложнений, приводящих к стойкой утрате трудоспособности и способности к самообслуживанию.

В статье подробно рассмотрены преимущества и ограничения различных методов диагностики АТ на ранних этапах заболевания, при выраженной клинической картине и при остаточном воспалительном процессе, например у больных с длительно текущим заболеванием. Рентгеноконтрастная ангиография, КТ-ангиография и МР-ангиография используются для комплексной оценки всего дерева магистральных артериальных сосудов, включая труднодоступные для УЗИ участки артериального русла.

Цель исследования: оценить возможности современной МР-ангиографии для визуализации сосудистого поражения при артериите Такаясу.

Материал и методы: Исследование проводилось на аппарате Magnetom ESSENZA 1,5 Тесла (Siemens). 44 пациентам (средняя длительность болезни 7,5 года) с подтвержденным диагнозом «артериит Такаясу» было проведено 111 исследований аорты и ее магистральных ветвей; только 22 МР-ангиографии (5%) было выполнено с контрастным усилением. Проводилась оценка как гемодинамических нарушений, так и степени (интенсивности) отека сосудистой стенки. У 26 пациентов выполнялась динамическая оценка МР-ангиографии в течение времени исследования с интервалами в 3, 6 и 12 мес.

Результаты: в 56 интерпретациях МРТ визуализирован выраженный отек сосудистой стенки, что достоверно коррелировало с клинико-лабораторной картиной, динамическим ухудшением УЗ-картины стенки артерий и/или воспалением, по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Стойкое отсутствие отека сосудистой стенки было выявлено всего в 4,5% случаев и полностью совпадало как с лабораторной ремиссией, так и с отсутствием воспаления на ПЭТ.

Выводы: МР-ангиография в целях оценки гемодинамических нарушений и состояния сосудистой стенки предположительно является информативным малоинвазивным методом визуализации аневризматических, стенотических и воспалительных изменений аорты и ее магистральных ветвей. Для повышения информативности оценки сосудистых изменений рекомендовано сочетание различных методов визуализации.

Ключевые слова: аортоартериит Такаясу, магнитно-резонансная томография, расслаивающая аневризма аорты, позитронно-эмиссионная томография, отек сосудистой стенки.

Для цитирования: Смитиенко И.О., Атясова Е.В., Новиков П.И. Методы визуализации сосудистого воспаления при артериите Такаясу // РМЖ. 2017. № 7. С. 442–445.

ABSTRACT

Imaging techniques for vascular inflammation in Takayasu's arteritis

Smitienko I.O.¹, Atyasova E.V.¹, Novikov P.I.²

¹Medical center «Petrovskie Gates», Moscow

²E.M. Tareev Clinic of Nephrology, Internal, and Professional Diseases, Moscow

Background. Takayasu's arteritis is characterized by high rate of complications which result in persistent disability and self-service loss.

The paper describes in detail the advantages and limitations of various diagnostic techniques for Takayasu's arteritis in early disease, manifest clinical signs, and residual inflammation, i.e., in patients with long-term disease. X-ray contrast angiography, CT angiography, and MR angiography are used for complex evaluation of arterial bloodstream including its parts difficult of access by ultrasound.

Aim. To assess diagnostic value of modern MR angiography for vascular disorder imaging in Takayasu's arteritis.

Patients and methods. MR angiography was performed using MRI scanner Magnetom ESSENZA 1,5T (Siemens). 111 examinations of aorta and its branches were performed in 44 patients with verified Takayasu's arteritis (mean duration 7.5 years). 22 of 111 examinations (5%) were performed using contrast-enhanced technique. Hemodynamic disorders and the degree of vessel wall edematous thickening were evaluated. In 26 patients, dynamic MR angiography was performed at 3, 6, and 12 months.

Results. In 56 cases, MR angiography revealed significant edema of vessel wall. This finding demonstrated positive correlation with clinical and laboratory signs, dynamic worsening of arterial wall configuration by ultrasound and/or inflammation by positron emission tomography (PET). Permanent absence of arterial wall edema was identified in 4.5% only and was completely in agreement with laboratory remission and the absence of inflammation by PET.

Conclusions. MR angiography which provides both the assessment of hemodynamic disorders and vessel wall configuration is an informative noninvasive imaging technique which helps to diagnose aneurysm, stenosis, or inflammation of aorta and its branches. The combination of various imaging techniques is recommended to improve the relevance of vascular abnormality evaluation.

Key words: Takayasu's arteritis, MRI, aortic dissection, PET, vessel wall edema.

For citation: Smitienko I.O., Atyasova E.V., Novikov P.I. Imaging techniques for vascular inflammation in Takayasu's arteritis // RMJ. 2017. № 7. P. 442–445.

Введение

Артериит Такаясу (АТ), несмотря на несколько более высокие показатели выживаемости по сравнению с другими системными васкулитами [1], характеризуется высокой частотой развития нефатальных острых и хронических ишемических осложнений болезни (инсульт, сердечная недостаточность, вазоренальная гипертензия и др.), приводящих к стойкой утрате трудоспособности и способности к самообслуживанию [2].

Высокая частота ишемических осложнений АТ в большинстве диагностированных случаев обусловлена неадекватной по интенсивности и продолжительности иммуносупрессивной терапией, что во многом связано с отсутствием высокочувствительных и специфических методов динамической оценки сосудистого воспаления. В частности, клинические признаки активного сосудистого воспаления (например, боли в проекции сонных артерий) встречаются менее чем у 20% больных АТ и не могут служить надежным критерием активности болезни. Что касается таких общепринятых лабораторных маркеров воспаления, как СОЭ и СРБ, то и они не являются достаточно информативными в диагностике сосудистого воспаления при АТ, что было продемонстрировано в крупном проспективном международном исследовании [3]. Малоинформативными в диагностике воспаления сосудов оказались такие инструментальные радиоизотопные методы, как сцинтиграфия с Ga-67 [4] и In-111 [5], на которые возлагались особые надежды.

Среди инструментальных методов диагностики сосудистого поражения при артериите Такаясу одно из ведущих мест принадлежит ультразвуковому дуплексному сканированию артерий [6–8]. Дуплексное сканирование артерий позволяет оценить степень гемодинамических нарушений в режиме цветового доплеровского картирования и спектральной доплерографии, а также состояние артериальной стенки (по толщине комплекса интима-медиа). Наиболее характерной ультразвуковой картиной поражения артерии при АТ является равномерное концентрическое сужение сосуда без признаков кальцификации (рис. 1), более редкими типами поражений артерии являются дилатация и аневризма [6–8]. Основные преимущества ультразвукового сканирования артерий – относительно высокая информативность (в особенности на поздних стадиях болезни), доступность и относительно низкая стоимость метода. Тем не менее, несмотря на вышесказанное, многими крупными исследователями подчеркивается, что УЗИ артерий имеет ряд серьезных недо-

статков как для диагностики, так и для мониторинга АТ. К таким недостаткам можно отнести невозможность ранней диагностики сосудистого воспаления, когда еще не возникли ремоделирование стенки сосуда, невозможность оценить наличие остаточного сосудистого воспаления, а также трудности в сканировании некоторых артерий (средний сегмент подключичных артерий, грудная часть аорты, легочные и коронарные артерии) [8].

Для комплексной оценки всего дерева магистральных артериальных сосудов, включая труднодоступные для УЗИ участки артериального русла, используется традиционная рентгеноконтрастная ангиография, а также такие современные неинвазивные методы, как КТ-ангиография [8–11]

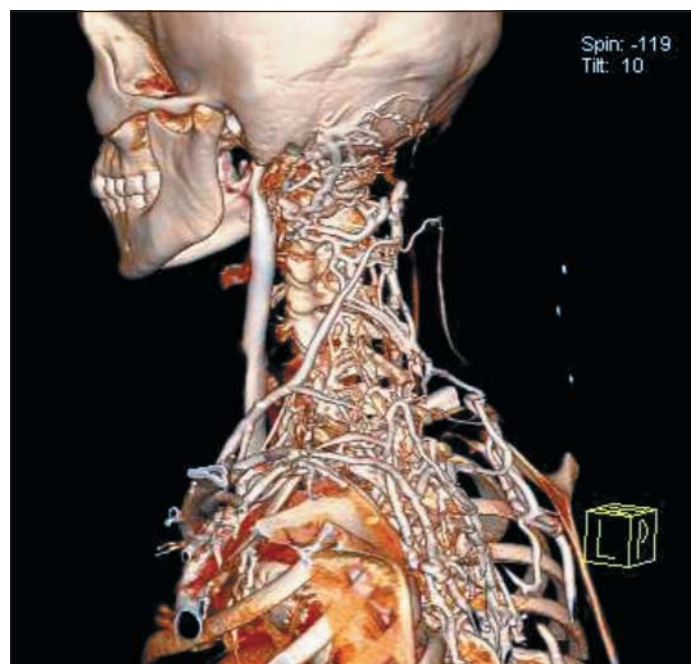


Рис. 2. КТ-ангиография артерий дуги аорты (3D-реконструкция). Визуализация выраженной сети коллатералей в заднешейной области по причине выраженного стеноза сонных артерий

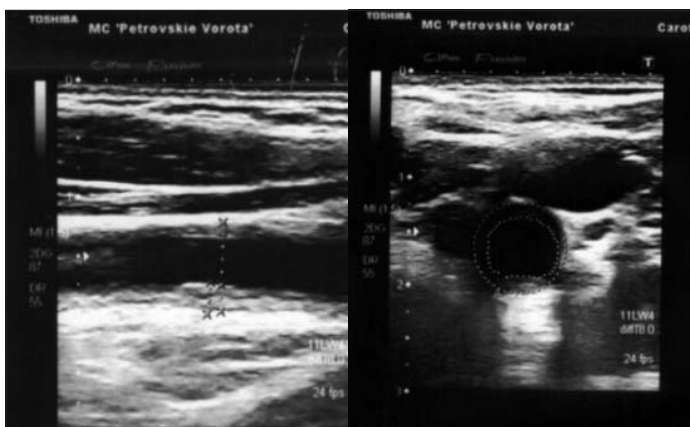


Рис. 1. УЗИ общей сонной артерии (продольный и поперечный срезы). Визуализируется концентрическое утолщение комплекса интима-медиа



Рис. 3. МР-ангиография с контрастным усилением. Субтотальный стеноз левой подключичной и левой позвоночной артерий. Локальный стеноз правой подключичной артерии

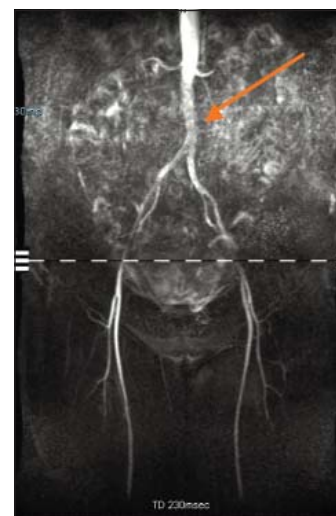


Рис. 4. Нативная (без контраста) МР-ангиография. Снижение МР-сигнала на уровне воспаления дистального отдела аорты

и МР-ангиография [8, 12, 13]. Несмотря на то что традиционная ангиография остается «золотым стандартом» визуализации артериального сосудистого русла, данный метод имеет целый ряд недостатков [7, 8, 14, 15]:

- 1) инвазивность;
- 2) высокая лучевая нагрузка;
- 3) малоинформативность на ранней стадии АТ или при вялотекущем воспалительном процессе;
- 4) невозможность определить характер поражения сосудистой стенки: воспалительное поражение отличить от интраваскулярного тромба или кальцифицированной атеромы, что в конечном итоге не позволяет дифференцировать острое внутривенное воспаление и хроническое стенотическое поражение.

В настоящее время во многих отечественных и зарубежных клинических центрах вместо традиционной ангиографии используется КТ-ангиография (рис. 2) или МР-ангиография, в т. ч. без контрастной МРТ в «сосудистом режиме» (рис. 3 и 4) [8]. Основными преимуществами данных методов являются: неинвазивность, для КТ-ангиографии – относительно низкая лучевая нагрузка и для МР-ангиографии – отсутствие лучевой нагрузки, а также способность оценить толщину сосудистой стенки, визуализировать расслаивающиеся аневризмы или сформировавшийся тромб [9]. Тем не менее данные методы, так же как и ангиография, не способны визуализировать ранние этапы сосудистого воспаления или, напротив, остаточный воспалительный процесс у больных с длительно текущим заболеванием [6–8].

В связи с вышесказанным активно проводится поиск новых технологий, позволяющих, в первую очередь, оценить наличие или отсутствие воспаления стенки артерии. В прошлом для достижения этой цели использовались такие радионуклидные методы, как сцинтиграфия с In-111 [12] и Ga-67 [6]. Однако практическое использование этих диагностических методов оставалось ограниченным в связи с их недостаточной чувствительностью. В последние годы более пер-

спективной в оценке сосудистого воспаления принято считать позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) [6–8, 16, 17]. В основе данного метода лежит повышенное потребление глюкозы макрофагами. При проведении ПЭТ пациенту внутривенно вводится глюкоза с радиоактивной меткой (18 -й изотоп фтора) и при наличии артериита в проекции аорты и/или ее ветвей регистрируется повышенное накопление радиофармпрепарата (рис. 5). Таким образом, ПЭТ позволяет визуализировать очаги воспаления в артериальной стенке вне зависимости от степени стеноза артерии, что, по мнению многих специалистов, является преимуществом данного метода по сравнению с УЗИ или ангиографией как на ранних, так и на поздних стадиях болезни [6, 7, 16, 17]. Однако большими минусами данного метода являются его труднодоступность, высокая стоимость и лучевая (радиоизотопная) нагрузка.

Цель исследования: оценить возможности современной МР-ангиографии для визуализации сосудистого поражения при артериите Такаясу.

Материал и методы

Исследование проводили И.О. Смитиенко, Е.В. Атысова, П.И. Новиков на протяжении 28 мес. 44 пациентам (средняя длительность болезни 7,5 года) с подтвержденным диагнозом «артериит Такаясу» (39 женщин и 5 мужчин; средний возраст 36 лет) было проведено исследование аорты и ее магистральных ветвей (преимущественно артерий дуги аорты); только 22 МР-ангиографии (5%) было выполнено с контрастным усилением. Исследование проводилось на аппарате Magnetom ES- SENZA 1,5 Тесла (Siemens) с использованием последовательностей с тонкими срезами спресе с толщиной среза 0,9–1,2 мм в режиме T2 (с подавлением и без подавления жира); T1-взвешенные последовательности DIXON 3D с толщиной среза 1 мм в двух режимах (с подавлением воды и с подавлением жира); бесконтрастная МР-ангиография в режиме 3D-TOF с толщиной среза 0,4 мм. Все исследования проводил и оценивал один и тот же специалист по лучевой диагностике (Е.В. Атысова). Проводилась оценка как гемодинамических нарушений, возникающих в результате артериита Такаясу, так и степени (интенсивности) отека сосудистой стенки, что служило косвенным признаком активности васкулита (рис. 6). Именно визуализация и интерпретация интенсив-

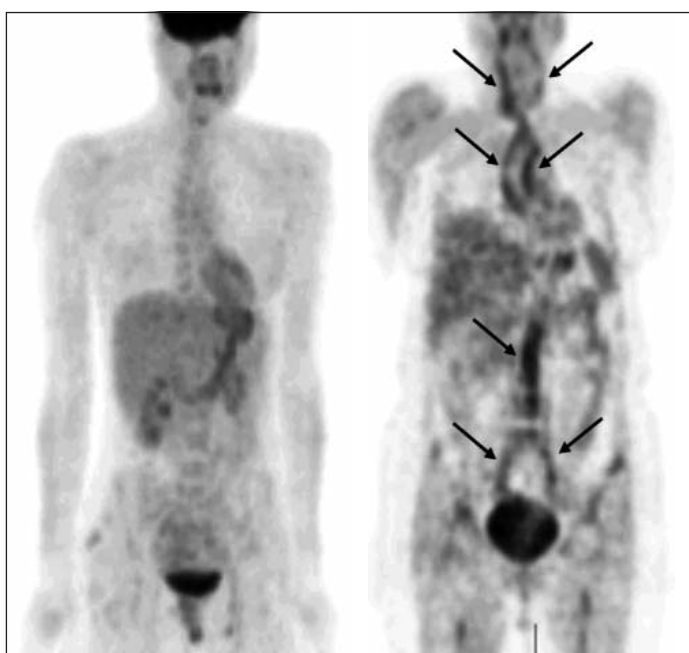


Рис. 5. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в режиме «все тело». Слева – нормальное изображение ПЭТ, справа стрелками указаны очаги накопления радиофармпрепарата, свидетельствующие о текущем активном сосудистом воспалении



Рис. 6. Нативная (без контраста) МР-ангиография с целью уточнения наличия отека стенки аорты и ее ветвей

ности отека стенки аорты или магистральных артерий как показателя их воспаления являлись основой нашего исследования, по этой причине мы старались не злоупотреблять излишним удорожанием МР-ангиографии за счет контрастного усиления, т. к. применение контраста не улучшало визуализацию стенки сосудов несмотря на более четкую оценку гемодинамических изменений. У 26 пациентов (59%) выполнялась динамическая оценка МР-ангиографии в течение времени исследования с интервалами в 3, 6 и 12 мес., а также проводилось сопоставление МР-ангиографии с данными УЗИ, ПЭТ с 18F-ФДГ, острофазовыми показателями.

Результаты

В большинстве (62 исследования; 56%) интерпретаций МРТ мы визуализировали выраженный отек сосудистой стенки, что достоверно коррелировало с клинко-лабораторной картиной, динамическим ухудшением УЗ-картины стенки артерий и/или воспалением, по данным ПЭТ.

В 44 (39,5%) случаях МР-ангиографий мы фиксировали незначительную (остаточную?) степень отека сосудистой стенки в рамках вялотекущего воспалительного процесса, как правило, при нормальных значениях СОЭ и/или СРБ и минимальных воспалительных очагах, по данным ПЭТ. Именно эта группа пациентов расценивалась нами как наиболее перспективная для снижения интенсивности иммуносупрессивной терапии, однако у всех 11 пациентов, которым мы пробно проводили планомерное уменьшение дозирования иммуносупрессантов, отмечался рецидив болезни. В связи с этим возможно предположить, что наличие даже незначительного отека стен-

ки аорты или магистральных артерий является фактором вероятного рецидива болезни при снижении активности проводимой терапии. Обращало на себя внимание, что в 3-х случаях МР-ангиография при регистрации минимальной степени отека сосудистой стенки имела расхождение с клинко-лабораторной или ПЭТ-картиной болезни, указывающей на текущее умеренное сосудистое воспаление.

Только в 5 (4,5%) случаях мы отмечали стойкое отсутствие отека сосудистой стенки, что полностью совпадало как с лабораторной ремиссией (нормальные значения СОЭ и СРБ), так и отсутствием признаков воспаления по данным ПЭТ.

Выводы

Приводим предварительные итоги нашей работы.

- МР-ангиография в целях оценки гемодинамических нарушений и состояния сосудистой стенки предположительно является информативным малоинвазивным методом визуализации аневризматических, стенотических и воспалительных изменений аорты и ее магистральных ветвей.

- МР-ангиография может быть использована как для диагностики, так и для мониторинга артериита Такаясу.

- Для повышения информативности оценки сосудистых изменений, в особенности у пациентов с длительным течением артериита Такаясу или нетипичной картиной болезни, рекомендовано сочетание различных методов визуализации.

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



Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов

М.И. Удовика

ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Ульяновской области»

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при применении по интермиттирующей схеме (через день) у пациентов с первичным и посттравматическим остеоартрозом (ОА) коленных суставов.

Материал и методы: проведено открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости внутримышечных инъекций хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата по интермиттирующей схеме в терапии первичного и посттравматического ОА коленных суставов. В исследовании приняли участие 102 пациента с первичным и посттравматическим ОА коленных суставов I–III рентгенологической стадии по классификации Kellgren и Lowrense, рандомизированные на 2 группы. В основную группу вошли 50 пациентов, получавших внутримышечные инъекции хондроитина сульфата (Хондрогард) через день № 20 и глюкозамина сульфата (Сустагард Арthro) через день № 20. Группу сравнения составили 52 пациента, ежедневно принимавшие пероральную форму хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида (препарат Артра, 2 табл./сут) в течение 3 мес. Исследование состояло из 3-х этапов. Оценивались боль по ВАШ в покое и при ходьбе, суммарный индекс Лекена, биохимические показатели крови исходно, через 40 и 90 дней от начала терапии. Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы Statistica Base 6.0.

Результаты: на фоне проводимой терапии у пациентов в обеих группах было достигнуто статистически значимое снижение уровня альгофункциональных показателей – интенсивности боли по ВАШ и индекса Лекена. Через 3 мес. после отмены терапии (визит 3) у пациентов основной группы нарастания индекса Лекена не отмечено, в то время как в группе сравнения было выявлено статистически значимое повышение индекса Лекена. На фоне терапии у пациентов 1-й группы не было выявлено отрицательной динамики биохимических показателей.

Выводы: переносимость парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата оценена подавляющим большинством больных как отличная и хорошая, при этом не было отмечено отрицательной динамики со стороны биохимических показателей крови. Комбинированная терапия инъекционными формами хондроитина сульфата (Хондрогард) и глюкозамина сульфата (Сустагард Арthro) по интермиттирующей схеме может быть рекомендована в качестве старт-терапии первичного и посттравматического ОА коленных суставов у пациентов с выраженным болевым синдромом и высоким риском коморбидности.

Ключевые слова: остеоартроз, боль, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, индекс Лекена.

Для цитирования: Удовика М.И. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов // РМЖ. 2017. № 4. С. 446–450.

ABSTRACT

Comparative efficacy of injectable and oral symptomatic slow action drugs in the therapy of primary and posttraumatic osteoarthritis of the knee joints. Uдовика M.I.

Clinic of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for the Ulyanovsk region

The aim of the study was to assess the efficacy and safety of parenteral forms of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate when administered via an intermittent schedule (alternate days) in patients with primary and post-traumatic osteoarthritis (OA) of knee joints.

Patients and methods. An open, randomized, controlled clinical trial was conducted to evaluate the efficacy and tolerability of intramuscular injections of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate according to an intermittent pattern in primary and post-traumatic osteoarthritis therapy of knee joints. The study involved 102 patients with primary and posttraumatic OA of the knee joints of the I - III X - ray stage according to the Kellgren and Lowrense classification, the patients were randomized into 2 groups. The main group included 50 patients who received intramuscular injections of chondroitin sulfate (Chondroguard) No. 20 on alternate days and glucosamine sulfate (Sustagard Arthro) No.20on alternate days. The comparison group consisted of 52 patients who daily took the oral form of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride ("Arthra" preparation, 2 tablets per day) for 3 months. The study consisted of three stages with the assesment of the pain according to VAS at rest and walking, the total Lequesne index and the biochemical blood values at baseline, 40 and 90 days after the start of the therapy. Statistical processing was carried out by using the program Statistica Base 6.0.

Results. On the top of already administered therapy the patients in both groups achieved a statistically significant decrease in the level of algofunctional indicators - pain intensity by VAS and Lequesne index. Three months after the cessation of therapy (visit 3) the increase of Lequesne index was not observed in the patients of the main group, while in the comparison group a statistically significant increase in the Lequesne index was revealed. During the therapy no negative dynamics of biochemical values was detected in patients of group 1.

Conclusions. *The tolerability of the parenteral forms of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate was assessed by the overwhelming majority of patients as excellent and good, and there was no negative dynamics of the biochemical blood values. Combination therapy with injection forms of chondroitin sulfate (Chondroguard) and glucosamine sulfate (Soustagard Arthro) according to the intermittent scheme can be recommended for the start therapy of primary and post-traumatic OA of knee joints in patients with severe pain syndrome and high risk of comorbidity.*

Key words: *Osteoarthritis, pain, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, Lequesne index.*

For citation: *Udovika M.I. Comparative efficacy of injectable and oral symptomatic slow action drugs in the therapy of primary and posttraumatic osteoarthritis of the knee joints. // RMJ. 2017. № 4. P. 446–450.*

Остеоартроз (ОА) – дегенеративное заболевание суставов, развивающееся практически во всех периферических (синовиальных) суставах человека. ОА считается органическим заболеванием, в развитии которого участвуют дегенеративные процессы, затрагивающие различные ткани сустава, включая субхондральную кость, синовиальную оболочку и особенно – суставной хрящ, при этом патогенетические механизмы ОА (биомеханические, биохимические и др.) остаются относительно малоизученными. Основными проявлениями ОА являются боль и ограничение функции сустава, а также патологические изменения его структуры [1].

На сегодняшний день ОА входит в число наиболее распространенных заболеваний и является одной из главных причин нетрудоспособности населения. К основным факторам риска возникновения и прогрессирования ОА относятся: пожилой возраст, травмы и спортивные нагрузки в анамнезе, избыточная масса тела, наличие деформаций суставов, хронический синовит, высокие значения минеральной плотности костной ткани [2, 3].

Одним из самых важных компонентов матрикса хряща являются протеогликаны – макромолекулы, в которых стержневой белок связан с одной или несколькими цепями гликозаминогликанов (ГАГ). ГАГ разделяют на 2 группы: несulfатированные (гиалуроновая кислота, хондроитин) и sulfатированные (хондроитин sulfат и кератан sulfат). Совместно с коллагеновыми волокнами ГАГ обеспечивают устойчивость хряща к внешним воздействиям. Большое значение в лечении ОА имеют препараты медленного действия, которые представляют собой естественные компоненты хряща: гиалуроновую кислоту, глюкозамин и хондроитин sulfат. Метаанализ многочисленных исследований показал, что глюкозамин sulfат (ГС) и хондроитин sulfат (ХС) эффективны в лечении ОА [4–6]. ХС и ГС достоверно уменьшают болевой синдром, снижая тем самым потребность больного в анальгетических и противовоспалительных средствах, обладают противовоспалительными свойствами [7], улучшают функциональное состояние больных (по индексу Лекена). Лечение ГС и ХС, как правило, хорошо переносится больными.

Таким образом, в пользу перспективности применения комбинации ГС и ХС говорят экспериментальные данные о некоторых различиях в механизме действия компонентов комбинации и данные зарубежных клинических исследований, показавших уменьшение боли, припухлости и других проявлений синовита у больных с ОА [8]. Научные данные последних лет подтверждают эффективность внутримышечных инъекций препаратов замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA)) в терапии первичного и посттравматического ОА коленных суставов. Экспериментальные и *ex vivo* исследования демонстрируют значительные противовоспалительный и анальгезирующий эффекты парентеральных форм ХС и ГС при курсовом применении.

Хондрогард (ХС натрия для внутримышечного введения, 100 мг/мл) представляет собой высокомолекулярный

мукополисахарид, влияющий на обменные процессы в гиалиновом хряще. Препарат уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани суставов, ускоряет процессы ее восстановления, стимулирует синтез протеогликанов. Применение Хондрогарда при терапии ОА коленных суставов сопровождается клинически значимым симптоматическим эффектом. Хондрогард обладает высоким профилем безопасности, что было продемонстрировано в целом ряде клинических исследований [9–11].

Сустагард Артро (ГС для внутримышечного введения, 200 мг/мл) оказывает анаболическое, антикатаболическое, хондропротективное, противовоспалительное, анальгезирующее действие. ГС, активный компонент препарата Сустагард Артро, представляет собой соль натурального аминомоносахаридного глюкозамина. Глюкозамин стимулирует синтез хондроцитами протеогликанов (глюкозаминогликанов и гиалуроновой кислоты), ингибирует ферменты (коллагеназу, фосфолипазу А2 и др.), вызывающие деструкцию хрящевой ткани, препятствует образованию супероксидных радикалов, подавляет активность лизосомальных ферментов, инициирует процесс фиксации серы в синтезе хондроитинсерной кислоты и способствует нормальному отложению кальция в костной ткани, препятствует повреждающему действию кортикостероидов на хондроциты и нарушению синтеза гликозаминогликанов, индуцированному нестероидными противовоспалительными препаратами. Сульфогруппы также принимают участие в синтезе гликозаминогликанов и метаболизме хрящевой ткани, а сульфозефирные боковые цепи в составе протеогликанов способствуют сохранению эластичности матрикса хряща. Уменьшение клинических симптомов ОА проявляется, как правило, через 2 нед. от начала лечения с сохранением клинического улучшения в течение 8 нед. и более после отмены препарата. После внутримышечного введения Сустагард Артро быстро проходит через биологические барьеры и проникает в ткани, преимущественно в суставной хрящ. Период полувыведения препарата составляет около 60 ч; препарат выводится в основном почками.

Именно ГС встраивается хондроцитами в компоненты гликозаминосульфатных цепей непораженной хрящевой ткани [12]. Кроме того, ГС стимулирует синтез физиологических протеогликанов и снижает активность катаболических ферментов, включая металлопротеиназы [13–15].

В испытаниях, где ГС сравнивали с различными НПВП, он оказался равным по эффективности двум и превышал эффективность двух других противовоспалительных препаратов. При этом значение объединенных СРС (стандартизированная разница средних) составило 0,86 (3 испытания) и 0,32 (2 испытания) по индексу Лекена, это указывало на тенденцию к преимуществу со стороны ГС, что, по мнению авторов, является основополагающим моментом, с учетом очень высокой степени безопасности ГС. ГС оказывает благоприятный симптоматический эффект при ОА как в кратковременных, так и в долговременных испытаниях [1]. Доказано, что концентрация препарата в плазме при внутримышечном введении в 5 раз превышает таковую при пероральном применении [16].

В ряде клинических исследований, включая рандомизированные, продемонстрирована эффективность парентеральных форм ХС и ГС в сравнении с пероральными SYSADOA в терапии ОА коленных суставов [17–20].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность парентеральных форм ХС (Хондрогард) и ГС (Сустагард Артро) при применении по интермиттирующей схеме (через день) у пациентов с первичным и посттравматическим ОА коленных суставов.

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости внутримышечных инъекций ХС (Хондрогард) и ГС (Сустагард Артро) по интермиттирующей схеме в терапии первичного и посттравматического ОА коленных суставов. В исследовании приняли участие 102 пациента с первичным и посттравматическим ОА коленных суставов I–III рентгенологической стадии по классификации Kellgren и Lowrense, рандомизированные на 2 группы.

В 1-ю (основную) группу вошли 50 пациентов – 35 женщин (70 %) и 15 мужчин (30 %) в возрасте $53,16 \pm 8,35$ года, получавших внутримышечные инъекции ХС (Хондрогард) по 2,0 мл (200 мг) через день № 20 и ГС (Сустагард Артро) по 3,0 мл (200 мг/2,0 мл действующего вещества и 1,0 мл растворителя) через день № 20. Препараты вводились в режиме чередования (через день): 1, 3, 5, 7 день терапии и т. д. – Хондрогард; 2, 4, 6 день терапии и т. д. – Сустагард Артро.

2-ю группу (группа сравнения) составили 52 пациента – 36 женщин (69,2%) и 16 мужчин (30,8%) в возрасте $53,23 \pm 8,44$ года, ежедневно принимавшие пероральную форму комбинированных SYSADOA (ХС 1000 мг + глюкозамина гидрохлорид 1000 мг – препарат Артра, 2 табл./сут) в течение 3 мес.

В исследование были включены как амбулаторные пациенты, так и пациенты, находившиеся на стационарном лечении.

По основным демографическим и клиническим характеристикам группы пациентов были сопоставимы (табл. 1). В обеих группах преобладали пациенты со II рентгенологической стадией ОА коленных суставов.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст пациентов – от 18 до 65 лет.
2. Наличие первичного и/или посттравматического ОА коленных суставов I–III рентгенологической стадии по Kellgren и Lowrense.
3. Боль при движениях или в покое не менее 50 мм по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ).
4. Суммарный индекс Лекена (The Lequesne Algofunctional Index) – от 4 баллов и выше.
5. Отсутствие противопоказаний к внутримышечному введению препаратов.
6. Отсутствие клинически значимых нарушений функции печени и почек.
7. Отсутствие анамнестических указаний на непереносимость применяемых в исследовании препаратов.
8. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Применение симптом-модифицирующих препаратов (SYSADOA) в течение последних 3 мес.
2. IV рентгенологическая стадия ОА коленных суставов.
3. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.
4. Наличие у пациента помимо первичного ОА воспалительной артропатии или системного заболевания соединительной ткани.
5. Инсулинопотребный сахарный диабет (СД) и СД 2-го типа в фазе декомпенсации.
6. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов в течение предшествующего исследованию месяца.
7. Применение антикоагулянтов прямого и непрямого действия.

За критерии эффективности терапии принимали снижение выраженности болевого синдрома по ВАШ и уменьшение значений индекса Лекена на 20,0% и более по сравнению с исходными данными.

Исследование состояло из трех этапов. Первый этап (визит 1 перед началом терапии – пациенты обеих групп) предполагал оценку исходных данных и включал: подписание пациентами информированного согласия; заполнение опросника о текущей и предшествующей лекарственной терапии; оценку боли в покое и при движениях и общего самочувствия по ВАШ; заполнение опросника оценки функциональной способности (суммарный индекс Лекена); физикальный осмотр пациента врачом; оценку результатов рентгенологического исследования коленных суставов; оценку результатов лабораторного обследования до начала терапии (биохимические показатели крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинин, мочевины, сахар крови); проверку соответствия критериев включения в исследование; назначение внутримышечных инъекций ХС (Хондрогард) и ГС (Сустагард Артро) по интермиттирующей схеме (пациентам 1-й группы) и пероральной формы ХС и глюкозамина гидрохлорида (препарат Артра, 2 табл./сут) пациентам 2-й группы. На втором этапе (визит 2 – через 40 дней от момента визита 1 для пациентов 1-й группы и через 3 мес. терапии для пациентов 2-й группы) оценивались: боль по ВАШ; функциональная способность (суммарный индекс Лекена); нежелательные побочные реакции на фоне терапии SYSADOA; результаты контрольного лабораторного обследования. На третьем этапе (визит 3 – через 90 дней с момента визита 2 для пациентов обеих групп) проводились: заполнение пациентами опросника о текущей лекарственной терапии; оценка интенсивности боли в

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов двух групп

Показатель		Группа пациентов	
		1-я группа (n=50)	2-я группа (n=52)
Возраст, годы		53,16±8,43	53,23±8,44
Рентгенологическая стадия ОА по классификации Kellgren и Lowrense, n (%):	I	8 (16)	9 (17,3)
	II	35 (70)	36 (69,2)
	III	7 (14)	7 (13,5)
Длительность заболевания, годы		8,94±3,11	7,62±3,25
Суммарный индекс Лекена до начала терапии		12,14±2,58	11,85±1,98
Боль по ВАШ в покое до начала терапии, мм		56±9,69	52,88±9,34
Боль по ВАШ при ходьбе до начала терапии, мм		75±9,31	70,38±8,35

Примечание. Данные в таблицах 1 и 2 представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm \sigma$. M – среднее, σ – стандартное отклонение.

покое и при движениях по ВАШ; оценка функциональной способности (суммарный индекс Лекена); физикальный осмотр пациента врачом; оценка эффективности проведенной терапии по мнению пациента и врача.

Исследование проведено с использованием современных диагностических критериев и общепринятых в ревматологии клинических методов оценки суставного синдрома при ОА коленных суставов, стандартных методов лабораторной и инструментальной диагностики.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программы Statistica Base 6.0. Применялись непараметрические методы статистики: тест Манна – Уитни для независимых выборок, критерий Уилкоксона для зависимых выборок. При описании признаков использовались среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (σ – standard deviation). Для сравнения диапазонов значений нескольких переменных использовались диаграмма размаха, диаграмма рассеяния и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При сравнении зависимых групп по количественному признаку использовался Т-критерий Стью-

дента. Достоверными признаны различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне проводимой терапии у пациентов в обеих группах было достигнуто статистически значимое снижение уровня альгофункциональных показателей – интенсивности боли по ВАШ и индекса Лекена (рис. 1–3; табл. 2).

При оценке суммарного индекса Лекена на визите 2 у пациентов в обеих группах выявлено значительное улучшение функциональных показателей: уменьшилась продолжительность утренней скованности, увеличилась максимальная дистанция при ходьбе без боли, увеличилась функциональная активность, исчезли ночные боли (рис. 2, табл. 2).

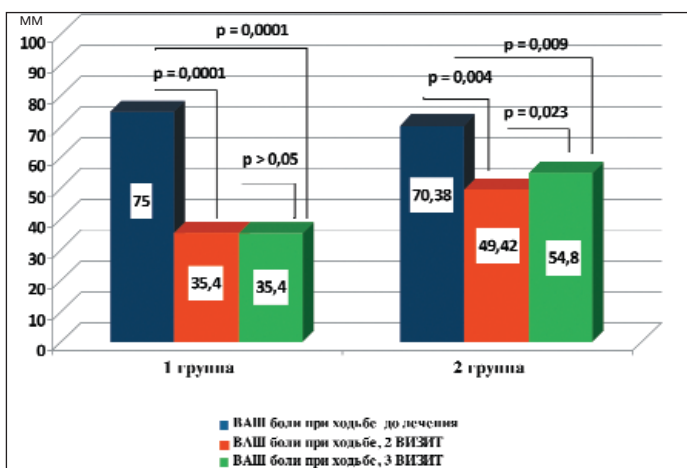


Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ (мм) при ходьбе

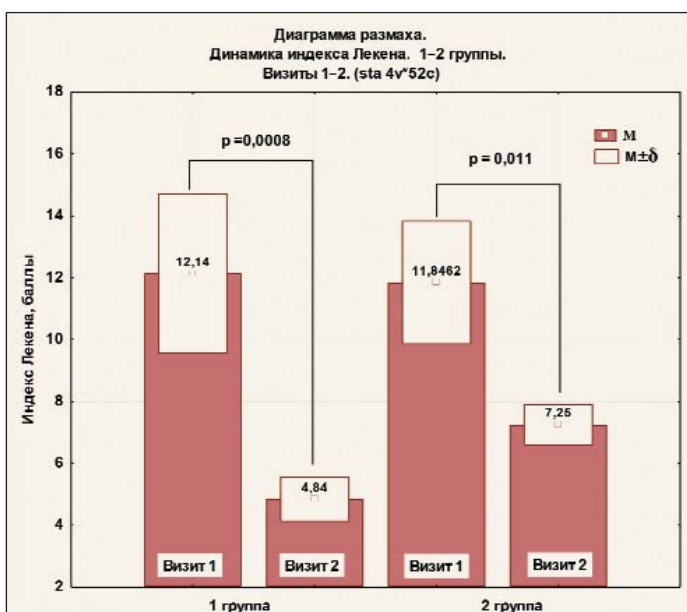


Рис. 2. Динамика индекса Лекена на фоне терапии. Визиты 1–2

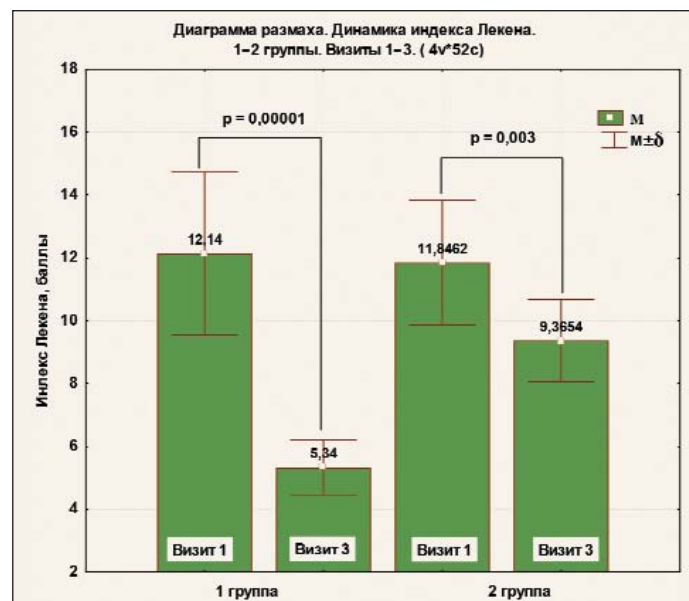


Рис. 3. Динамика индекса Лекена на фоне терапии. Визиты 1–3

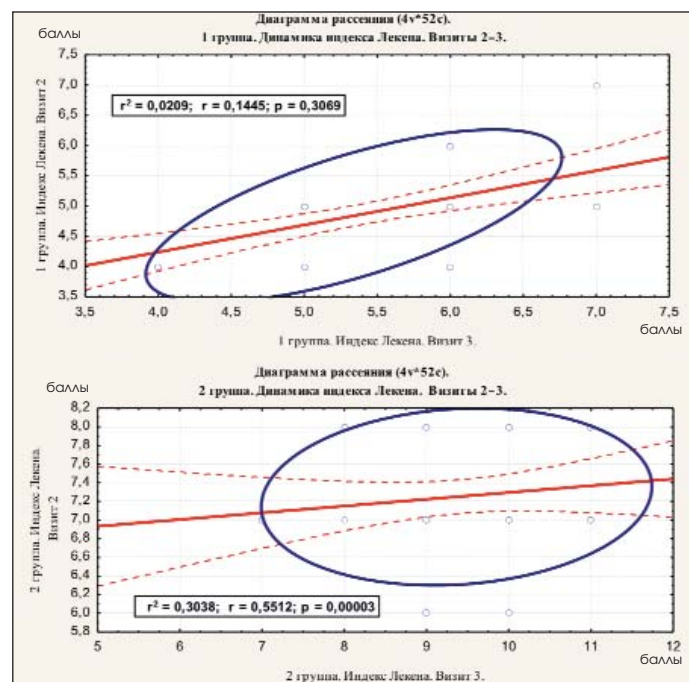


Рис. 4. Сравнительный анализ динамики индекса Лекена у пациентов 1-й и 2-й групп. Визиты 2 и 3

Через 3 мес. после отмены терапии в обеих группах значительного нарастания интенсивности боли по ВАШ при ходьбе отмечено не было (рис. 1).

Интенсивность боли в покое по ВАШ к концу курса терапии (визит 2) снизилась до минимальных значений у пациентов в обеих группах. Через 3 мес. после окончания курса терапии (визит 3) нарастания интенсивности боли по ВАШ в покое не отмечено в обеих группах (табл. 2).

При динамическом наблюдении через 3 мес. после отмены терапии (визит 3) у пациентов 1-й группы нарастания индекса Лекена не отмечено (рис. 4, табл. 2). У пациентов 2-й группы было выявлено статистически значимое повышение индекса Лекена (рис. 4, табл. 2).

Одним из элементов терапии ОА является раннее использование медленнодействующих препаратов, в частности инъекционных форм ГС и ХС. ГС и ХС обладают симптом-модифицирующим, структурно-модифицирующим действием и высоким профилем безопасности. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что ГС и ХС при парентеральном введении оказывают выраженный анальгетический эффект и улучшают функцию суставов при ОА по сравнению с плацебо, являются безопасными и характеризуются минимумом нежелательных реакций [20].

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей на фоне терапии

Показатель		1-я группа, n=50	2-я группа, n=52
Боль по ВАШ при ходьбе, мм	Исходно	75,9±3,131	70,38±8,8476
	Визит 2	35,4±5,4248	49,42±5,0150
p		0,0001	0,004
	Визит 3	35,4±5,0346	54,81±6,1005
	p	0,0001	0,009
Боль по ВАШ в покое, мм	Исходно	56±9,59	52,8±9,27
	Визит 2	22,8±4,49	34,04±4,91
p		0,0057	0,0041
	Визит 3	26,6±5,5	39,80±4,91
	p	0,95	0,88
Индекс Лекена, баллы	Исходно	12,14±2,58	11,84±1,98
	Визит 2	4,84±0,7031	7,25±0,6467
p		0,0008	0,011
r		0,6157	0,3481
	Визит 3	5,34±0,8628	9,36±1,2865
p		0,00001	0,003
r		0,7249	0,4498
Глюкоза, ммоль/л	Исходно	4,8±1,82	4,9±1,76
	Визит 2	5,56±1,68	6,9±1,54
p		0,11	0,01
Креатинин, мкмоль/л	Исходно	75,17±3,45	75,22±3,41
	Визит 2	79,53±2,64	101,21±3,52
p		0,14	0,001
Мочевина, ммоль/л	Исходно	4,82±1,26	4,91±1,23
	Визит 2	6,01±1,38	6,46±1,62
p		0,12	0,12
АЛТ, ЕД/л	Исходно	16,41±2,33	15,82±2,56
	Визит 2	23,11±1,12	68,34±3,42
p		0,11	0,0001
АСТ, ЕД/л	Исходно	15,23±2,16	15,26±2,71
	Визит 2	22,24±1,82	64,19±2,16
p		0,12	0,0016

Примечание: p – достоверность различий, r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Сравнительная динамика анализируемых альгофункциональных (боль по ВАШ, индекс Лекена) и лабораторных показателей пациентов обеих групп представлена в таблице 2.

На фоне терапии у пациентов 1-й группы не было выявлено отрицательной динамики биохимических показателей. В группе сравнения в 19% случаев (у 10 пациентов) было отмечено повышение уровня креатинина, в 28% случаев (у 15 пациентов) выявлено повышение уровня трансаминаз. Также у 24 пациентов (46%) 2-й группы было отмечено незначительное повышение уровня глюкозы в сыворотке крови к концу курса терапии. В 1-й группе нарастания гликемии отмечено не было.

Переносимость парентеральных форм ХС и ГС была оценена как хорошая 5 пациентами (10%) и отличная – 45 пациентами (90%) 1-й группы. На отличную эффективность инъекционных ХС и ГС указали 48 больных (96%), на хорошую – 2 (4%), на удовлетворительную – 0, на неудовлетворительную – 0. Среди нежелательных реакций 6 пациентов 1-й группы (12%) отмечали незначительную кратковременную болезненность при внутримышечном введении Сустагарда Артро. При этом постинъекционных инфильтратов у пациентов 1-й группы не выявлено. Отмены препаратов в обеих группах пациентов не было.

Таким образом, комбинированная терапия ХС и ГС в виде внутримышечных инъекций по интермиттирующей схеме позволяет добиться снижения интенсивности боли и значительного улучшения функциональных показателей у пациентов с ОА коленных суставов в более короткие сроки по сравнению с пероральными формами SYSADOA.

Выводы

1. Переносимость комбинации парентеральных форм ХС (Хондрогард) и ГС (Сустагард Артро) по интермиттирующей схеме оценена подавляющим большинством больных как отличная и хорошая, при этом не было отмечено отрицательной динамики со стороны биохимических показателей крови, что позволяет применять данные препараты у пациентов с высокой коморбидностью.

2. Обезболивающий эффект сохранялся в течение 3-х мес. после отмены терапии у пациентов, получавших инъекционные формы SYSADOA.

3. Комбинированная терапия Хондрогард + Сустагард Артро с парентеральным введением ХС и ГС по интермиттирующей схеме позволяет достичь значительного улучшения функциональных показателей, добиться более выраженного снижения интенсивности боли при ходьбе и в покое по сравнению с пероральным комбинированным хондропротектором Артра.

4. Комбинированная терапия Хондрогард + Сустагард Артро с парентеральным введением ХС и ГС по интермиттирующей схеме имеет более высокий профиль безопасности по сравнению с пероральным комбинированным хондропротектором Артра, о чем свидетельствует динамика уровня креатинина, АЛТ и АСТ, глюкозы в крови.

5. Комбинированная терапия инъекционными формами ХС (Хондрогард) и ГС (Сустагард Артро) по интермиттирующей схеме может быть рекомендована в качестве стартовой терапии первичного и посттравматического ОА коленных суставов у пациентов с выраженным болевым синдромом и высоким риском коморбидности.

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

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартроза и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия:**

интермиттирующая схема
парентеральными формами
хондроитина сульфата
и глюкозамина сульфата

- **Базисная терапия:**

пероральный глюкозамина сульфат
в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



- **ХОНДРОГАРД®**

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного введения
1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09



- **СУСТАГАРД® АРТРО**

ГЛЮКОЗАМИН

Раствор для внутримышечного введения №5
(5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора
для приема внутрь №20

ЛСР-009268/09

Альфакальцидол в лечении больных остеопорозом в современной клинической практике

К.М.Н. О.А. Никитинская, к.м.н. О.В. Добровольская, д.м.н. Н.В. Торопцова

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

РЕЗЮМЕ

Активные метаболиты витамина D доказали свою эффективность и безопасность в терапии больных с остеопорозом (ОП) в ходе многочисленных клинических исследований.

Цель работы: установить место альфакальцидола, одного из представителей данного класса препаратов, в лечении больных ОП в современной клинической практике на основании опроса врачей и пациентов.

Материал и методы: первая часть работы состояла из анкетирования 307 врачей 6 основных специальностей, занимающихся проблемой ОП. Анкеты включали вопросы о частоте и числе консультируемых больных ОП, используемых методах диагностики и лечения. Во второй части в опросе приняли участие 1799 больных в возрасте от 25 до 92 лет. Приверженность проводимой антиостеопоротической терапии оценивалась за последние 12 мес. перед анкетированием по следующим параметрам: длительность, отсутствие пропуска приемов, выполнение рекомендаций по приему препарата. Третья часть работы включала проспективное 3-летнее наблюдение за 196 женщинами в постменопаузе, перенесших ОП-переломы различной локализации. Методом анкетирования оценивались эффективность антиостеопоротического лечения и приверженность ему.

Результаты: наше исследование показало, что врачи рекомендовали альфакальцидол 27% больных, в т. ч. в 8% случаев – как монотерапию. Среди пациентов 25% опрошенных принимали данный препарат как в комбинации с другими препаратами для лечения ОП (22%), так и в виде монотерапии (3%). Среди лиц, перенесших ОП-перелом, приверженность лечению альфакальцидолом в течение 36 мес. составила для монотерапии 50%, а для комбинированной – 21%.

Выводы: опрос врачей и пациентов с ОП и ОП-переломами продемонстрировал, что в реальной клинической практике альфакальцидол, имея оптимальный профиль безопасности, продолжает широко применяться как для моно-, так и для комбинированной терапии ОП. Горизонты его использования расширились в связи с возможностью перевода больных с лечения бисфосфонатами на альтернативную терапию альфакальцидолом во время «лекарственных каникул».

Ключевые слова: остеопороз, лечение остеопороза, приверженность лечению, альфакальцидол.

Для цитирования: Никитинская О.А., Добровольская О.В., Торопцова Н.В. Альфакальцидол в лечении больных остеопорозом в современной клинической практике // РМЖ. 2017. № 7. С. 452–456.

ABSTRACT

Alfacalcidol in the treatment of patients with osteoporosis in modern clinical practice

Nikitinskaya O.A., Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V.

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

Active metabolites of vitamin D have proven in numerous clinical studies their effectiveness and safety in the treatment of patients with osteoporosis (OP).

Aim. The present study was to define the place of alfacalcidol, one of the representatives of this class of drugs in the treatment of patients with OP in current clinical practice on the basis of a survey of doctors and patients.

Patients and methods. The first part of the work consisted of a survey of 307 doctors of 6 basic specialties dealing with the OP problem. The questionnaires included questions about the frequency and the number of consulted OP patients, the methods of diagnosis and treatment.

The second part of the survey involved 1799 patients aged from 25 to 92 years. The compliance to antiosteoporotic ongoing therapy was evaluated over the last 12 months before the survey according to the following parameters: duration, no pass receptions, the implementation of guidelines for the use of the drug. The third part of the work included a prospective 3-year monitoring of 196 postmenopausal women who have had OP-fractures of different localization. Using questionnaires we evaluated the effectiveness of antiosteoporotic treatment and compliance to it.

Results. Our study showed that doctors recommended alfacalcidol to 27% of patients, in 8% of cases as a monotherapy. Among the patients, 25% of respondents took this drug in combination with other drugs for the treatment of OP (22%) and in monotherapy (3%). Among those who have had the OP-fracture, compliance to treatment with alfacalcidol over 36 months was 50% for monotherapy, and 21% for a combination therapy.

Conclusions. The surveys of physicians and patients with OP and OP-fractures demonstrated that alfacalcidol, having an optimal safety profile, in clinical practice is widely used for mono- and combination therapy of OP. Perspectives of its use were expanded in connection with the possibility of transferring the patients with bisphosphonates treatment on an alternative alfacalcidol therapy during "drug holidays".

Key words: osteoporosis, antiosteoporotic treatment, compliance, alfacalcidol

For citation: Nikitinskaya O.A., Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V. Alfacalcidol in the treatment of patients with osteoporosis in modern clinical practice // RMJ. 2017. № 7. P. 452–456.

В настоящее время для лечения остеопороза (ОП) используются лекарственные препараты, доказавшие свою эффективность в отношении снижения риска переломов в ходе многоцентровых плацебо-контролируемых исследований. Это в первую очередь бисфосфонаты и деносумаб (антирезорбтивные средства), терипаратид (костный анаболик) и стронция ранелат (препарат с двойным механизмом действия). Для первичной профилактики заболевания и в составе комбинированной терапии ОП применяются кальций и витамин D. Среди препаратов витамина D особое место занимают его активные метаболиты, одним из которых является альфакальцидол – $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$. При попадании в организм он гидроксилируется в печени под действием 25-гидроксилазы и превращается в D-гормон, или кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Механизм действия препарата состоит в связывании $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ с рецепторами витамина D в органах-мишенях. В кишечнике это приводит к повышению абсорбции кальция и фосфора, а в почках – к увеличению реабсорбции в них кальция. Препарат нормализует кальций-фосфорный обмен: он подавляет костную резорбцию и стимулирует костеобразование, что ведет к увеличению минеральной плотности кости (МПК) и тем самым повышает механическую прочность кости. Преимуществом использования альфакальцидола по сравнению с другим активным метаболитом – кальцитриолом является то, что при его использовании возникает меньший риск развития гиперкальциемии. Это связано с тем, что он представляет собой «пролекарство», которое, попадая в кишечник и всасываясь в кровь в неактивной форме, не приводит к резкому повышению концентрации кальция в крови, в отличие от кальцитриола [1].

Альфакальцидол используется в лечении заболеваний костной ткани, в частности первичного и вторичного ОП, а также у больных с хроническими заболеваниями почек, у которых нарушено 1-альфа-гидроксирование витамина D₃.

Исследования, проведенные с использованием альфакальцидола и кальцитриола при первичном и глюкокортикоидном ОП, показали снижение риска переломов любой локализации по сравнению с контрольной группой, независимо от того, получали ли в ней пациенты дополнительно добавки кальция или нет, почти в 2 раза; оно не зависело от показателей МПК до начала лечения [2]. Кроме того, были показаны преимущества приема активных метаболитов по сравнению с холекальциферолом – нативным витамином D в отношении прироста МПК и снижения риска переломов позвонков и периферических костей при первичном ОП. Так, в исследовании R. Nuti et al. продемонстрировано, что лечение 1 мкг альфакальцидола в сочетании с кальцием у женщин с постменопаузальным ОП и нормальным уровнем витамина D приводило через 12 мес. терапии к большему приросту МПК в позвоночнике по сравнению с группой, получавшей 880 МЕ нативного витамина D и кальций (2,33% против 0,70%, $p=0,018$), а к 18-му мес. увеличение МПК в группе альфакальцидола составило в среднем 2,87%, тогда как в группе, применявшей нативный витамин D, дальнейшего увеличения плотности кости не наблюдалось ($p=0,005$). Исследование также показало снижение риска новых переломов у пациенток основной группы по сравнению с контролем (7,1% против 11,9%), а по побочным эффектам группы между собой не различались [3].

Альфакальцидол показал свою эффективность в качестве монотерапии при глюкокортикоидном ОП. Так, в 3-летнем рандомизированном клиническом исследовании прием 1 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция в сутки был более эффективным, чем прием 1000 МЕ витамина D₃ и 500 мг кальция пациентами, длительно принимавшими системные глюкокортикоиды (СГК). В группе больных, принимавших альфакальцидол, отмечалось достоверно большее увеличение МПК поясничного отдела позвоночника (+2,4%) и шейки бедра (+1,2%) по сравнению с контролем (-0,8% и +0,8% соответственно); выявлено снижение риска переломов позвонков на 39%, периферических переломов – на 59%, переломов любой локализации – на 48%; кроме того, отмечено значимое уменьшение интенсивности болей в спине по сравнению с группой, получавшей нативный витамин D. Только у 3 пациентов в группе альфакальцидола и 2 пациентов в группе витамина D было выявлено увеличение уровня кальция в крови [4, 5]. В метаанализе, включавшем 54 работы по оценке влияния активных метаболитов витамина D у больных, получавших длительно СГК, на МПК позвоночника и на риск переломов, был показан их положительный эффект по сравнению с плацебо, нативным витамином D и/или кальцием: ES 0,35 (95% ДИ 0,18; 0,52) [2]. Аналогичные данные получены при изучении влияния активных метаболитов витамина D на риск переломов позвонков: показано снижение их риска в 1,8 раза при приеме альфакальцидола по сравнению с приемом плацебо, нативного витамина D и/или кальция (OR 0,56; 95% ДИ 0,34; 0,92) [6].

Одной из причин возникновения переломов при ОП являются падения. В настоящее время имеется целый ряд работ, посвященных оценке влияния препаратов витамина D на снижение их риска, при этом было показано преимущество использования активных метаболитов по сравнению с нативным витамином D. Так, в метаанализе F. Richy et al. было продемонстрировано снижение риска падений на 21% (OR 0,79; 95% ДИ 0,64; 0,96) против 6% (OR 0,94; 95% ДИ 0,87; 1,01) при приеме нативного витамина D [7]. Среди пожилых больных, имевших возрастное снижение функции почек (клиренс креатинина <65 мл/мин), на фоне приема альфакальцидола уменьшалось число пациентов, подверженных падениям, на 74% ($p=0,019$) [8]. Кроме того, имеются данные о большем положительном влиянии альфакальцидола на увеличение мышечной массы и мышечной силы по сравнению с нативной формой витамина D [9, 10].

Альфакальцидол может применяться для лечения первичного ОП не только у женщин, но и у мужчин, что было продемонстрировано в исследовании J.D. Ringe et al. [11]. Мужчины, принимавшие альфакальцидол 1 мкг/сут в качестве монотерапии, имели больший прирост МПК в области позвоночника и бедра, меньшее количество произошедших позвоночных и периферических переломов (при этом значимое снижение риска периферических переломов было у больных с клиренсом креатинина <60 мл/мин), а также достоверно меньшее число падений, чем у пациентов, принимавших нативный витамин D.

Интерес ученых был привлечен и к возможности использования комбинации альфакальцидола с другими антиостеопоротическими препаратами. Например, эффективность альфакальцидола была доказана у мужчин и женщин в постменопаузе с ОП при совместном его назначении с алендронатом по сравнению с монотерапией

каждым из препаратов в сочетании с кальцием, а для алендроната – еще и в комбинации с нативным витамином D. Во всех группах отмечался прирост МПК в позвоночнике и бедре, однако в группе, принимавшей алендронат и альфакальцидол, результат оказался значительно лучше уже через 12 мес. лечения, чем в группе комбинированного приема алендроната и нативного витамина D. Кроме того, отмечалось снижение частоты падений, которая была наименьшей в группе, получавшей альфакальцидол и алендронат [12].

Еще одно исследование по изучению аддитивного влияния 1 мкг альфакальцидола на МПК и прочность кости при лечении алендронатом продемонстрировало достоверно большее увеличение МПК в позвоночнике, а также рост объемной минеральной плотности в кортикальной кости предплечья за 3 года лечения, которые были выявлены с помощью периферической КТ, по сравнению с лицами, получавшими только алендронат и кальций [13].

Еще один аспект назначения альфакальцидола – это его прием после 3–5-летней непрерывной терапии бисфосфонатами во время так называемых «лекарственных каникул», которые возможны у пациентов с МПК в области шейки бедра >-2SD и при отсутствии переломов позвонков. Исследование J.D. Ringe и E. Schacht показало, что альфакальцидол не только стабилизировал МПК после завершения приема бисфосфонатов, но и способствовал ее увеличению, а также приводил к уменьшению количества падений по сравнению с этими показателями при приеме нативного витамина D, при одинаковой частоте побочных эффектов [14].

Таким образом, альфакальцидол может применяться у больных, страдающих как первичным, так и вторичным ОП; как монотерапия, так и в комбинации с бисфосфонатами, а также как препарат выбора после длительного приема бисфосфонатов. Альфакальцидол зарегистрирован в России в 1990-х гг. и включен в список препаратов для лечения ОП в современных клинических рекомендациях по ОП [15].

Целью нашего исследования было установить место альфакальцидола в лечении больных ОП в реальной клинической практике.

Материал и методы

Первая часть работы состояла из анкетирования врачей с использованием специально разработанного вопросника, включавшего в себя разделы по частоте и числу консультируемых больных ОП, регистрации заболевания в талонах статистической отчетности, используемым методам диагностики и лечению. Заполненные вопросники были получены от 307 врачей 6 основных специальностей, занимающихся проблемой ОП.

Вторая часть работы включала анкетирование пациентов с установленным диагнозом ОП и получавших не менее 1 года терапию по поводу этого заболевания. В опросе приняли участие 1799 больных в возрасте от 25 до 92 лет (средний возраст – $63,3 \pm 8,4$ года), проживающих в 5 регионах России. Среди анкетированных было 265 (15%) мужчин (средний возраст – $63,0 \pm 8,4$ года) и 1534 (85%) женщин (средний возраст – $63,5 \pm 8,4$ года). Приверженность проводимой антиостеопоротической терапии оценивалась за последние 12 мес. перед анкетированием по следующим параметрам: длительность, отсутствие пропуска приемов, выполнение рекомендаций по приему препарата.

Третья часть работы включала проспективное 3-летнее наблюдение за 196 женщинами в постменопаузе (средний возраст $65,8 \pm 9,1$ года), перенесших ОП-переломы проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья, шейки плечевой кости, позвоночника и лодыжки. На всех женщин заполнялась унифицированная анкета через 4, 12, 24 и 36 мес. после произошедшего перелома, в которую были включены вопросы о проведении антиостеопоротического лечения и приверженности ему.

Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических (тест Стьюдента для несвязанных выборок) и непараметрических (тесты Вилкоксона, Манна – Уитни, точный критерий Фишера) критериев. При нормальном распределении данные представлены через среднее (М) и стандартное отклонение (СО). Данные, не имеющие нормального распределения, выражены через медиану (Ме), 25 и 75 процентиля. Различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анкетирование врачей показало, что они в месяц в среднем консультируют 12 [1; 40] больных по поводу ОП, при этом терапевты принимали 6 [3; 20], неврологи – 6 [3; 30], гинекологи – 6 [1; 8], травматологи – 12 [6; 18], эндокринологи – 16 [8; 20] и ревматологи – 20 [12; 40] пациентов ежемесячно. Ревматологи и эндокринологи наблюдали больных ОП чаще, чем врачи других специальностей ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно). В качестве основной терапии ОП врачи в 24% случаев рекомендовали препараты кальция и витамина D, при этом треть этих назначений приходилась на долю активных метаболитов витамина D в качестве монотерапии (рис. 1). Кроме того, врачи в 19% случаев назначали альфакальцидол в сочетании как с антирезорбтивными препаратами, так и со стронция ранелатом.

Опрос пациентов показал, что в 43% случаев диагноз ОП был поставлен ревматологом, в 17% – терапевтом, в 15% – травматологом, в 13% – эндокринологом, в 9% – неврологом и в 3% – гинекологом.

Было установлено, что 452 (25%) человека принимали альфакальцидол в качестве монотерапии и в комбинации с другими антиостеопоротическими препаратами (рис. 2), мужчины и женщины с одинаковой частотой (23% и 26%

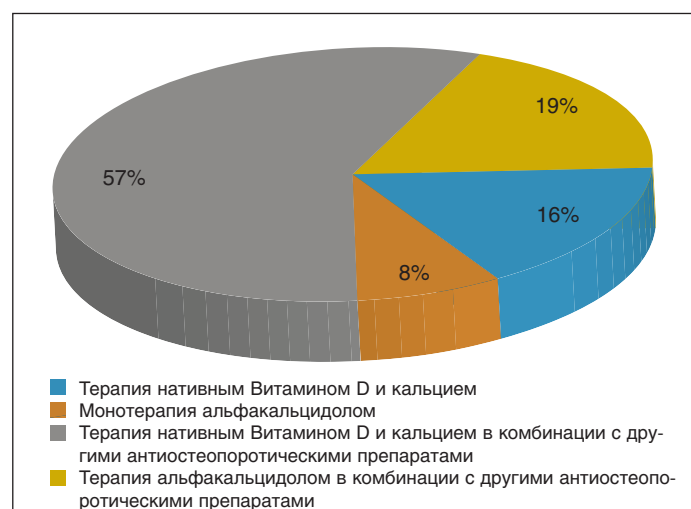


Рис. 1. Назначение врачами альфакальцидола, препаратов нативного витамина D и кальция в реальной клинической практике

соответственно, $p > 0,05$). Рекомендации по приему альфа-кальцидола пациенты получили в 29% случаев от ревматологов, реже от травматологов (24%), неврологов (23%), эндокринологов (21%) и терапевтов (20%), при этом ревматологи достоверно чаще назначали его больным, чем терапевты и эндокринологи ($\chi^2 = 18,02$, $p = 0,006$).

Пациенты, принимавшие альфакальцидол, были старше (средний возраст – 64,4±8,6 года) больных, получавших лечение препаратами, содержащими кальций и/или нативный витамин D (средний возраст – 63,1±8,4 года) ($p<0,01$), у них чаще выявлялись предшествующие ОП-переломы (42% и 35% соответственно, $p=0,0083$). Кроме этого, лица, получавшие альфакальцидол, имели более длительную продолжительность болезни ($p<0,0001$), принимали большее общее количество таблеток в день по поводу всех других заболеваний ($p=0,007$) и были менее привержены лечению ОП (38% по сравнению с 44%, $p=0,026$).

В качестве монотерапии ОП альфакальцидол принимали 52 (12%) пациента, среди них 5 (10%) человек в возрасте моложе 50 лет. Опрос больных ОП показал, что достоверно реже они получали рекомендацию по монотерапии альфакальцидолом от ревматологов (в 6% случаев), чем от терапевтов и травматологов (23% и 21% соответственно, $p < 0,05$).

Анкетирование 196 пациенток, перенесших ОП-перелом, продемонстрировало, что в течение первых 4-х мес. после него какую-либо противоостеопоротическую терапию получали 114 (58%) опрошенных, при

этом достоверно чаще – женщины с переломами позвонков ($p=0,0055$). Альфакальцидол принимали 35 (30,7%) человек: 6 (5,3%) – как монотерапию, 29 (25,4%) – в сочетании с бисфосфонатами. Наиболее часто альфакальцидол назначался больным, перенесшим перелом проксимального отдела бедра и позвоночника, по сравнению с лицами, у которых перелом случился в остальных 4-х областях скелета. К 12-му мес. лечение ОП проводилось у 106 больных, при этом 42 (40%) человека получали альфакальцидол, из них 9 женщин – монотерапию. Через 24 и 36 мес. антиостеопоротическое лечение получали 94 и 63 человека соответственно, а альфакальцидол принимали 22 (23,4%) и 11 (17,5%) пациентов соответственно, при этом монотерапию – 7 и 4 человека соответственно (рис. 3). Достоверно чаще альфакальцидол получали лица в возрасте 65 лет и старше. Общая приверженность лечению среди пациентов, начавших терапию в течение первых 4-х мес. после перелома, составила 20% к 36-му мес., при этом для монотерапии альфакальцидом этот показатель составил 50%, а для комбинированной – 21%.

Таким образом, наше исследование показало, что альфакальцидол не потерял своей актуальности в лечении больных ОП в реальной клинической практике: его назначали в 8% случаев в качестве монотерапии, а в 19% – в сочетании с другими антиостеопоротическими лекарственными средствами. Наиболее часто по сравнению с другими врачами альфакальцидол рекомендовали ревматоло-

Альфа D₃
Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ*
КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно недостаточно. Активный метаболит витамина D3, содержащийся в лекарственном препарате Альфа Д3-Тева®, способен бороться с остеопорозом¹ и избавлять от его последствий².

[illegible]

1. При осуществлении необходимой диагностики в институте по редким заболеваниям применяются препараты:

1. «Синтез аминокислот и нуклеиновых кислот» для лечения митохондриальной и поликистозной урогенитальной дисфункции, утяжеленной тяжелой мышечной слабостью, нарушением функционирования периферических нервов (Schacht, F. *Alcaldol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass*. *Neurobiol Dis* 2007; 26: 207-214).

2. Вусти Р. Шакта и другие. *Alcaldol (F. Schacht, R. E. Ogilvie, G. Goulay, M. Angeles, R. V. Vignati) is a diastereomer of leucine and is a preventing bone loss and osteoporosis/osteofractures comparative metabolism (J. Calcif Tissue Int. 2005; 76, no. 3: 177-186).*

3. Под руководством исследователя поименованного пациента в связи с ним, сестры Ф. Шакта, Е. Рилли, и др. «The therapeutic effects of alcaldol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and falls». *Musculoskeletal Innovations* 2005; 2(3): 273-284.

Alcaldol 250mg/5ml (Schacht F., Vignati R., Ogilvie R., Goulay G., Angeles M., Schacht F., Rilly E., et al. 2005; 2(3): 273-284).

Alcaldol 250mg/5ml (Schacht F., Vignati R., Ogilvie R., Goulay G., Angeles M., Schacht F., Rilly E., et al. 2005; 2(3): 273-284).

Препараты выпускаются ООО «Фега», 1150504, Москва, ул. Басовская 25, тел. (495) 464-5234, факс (495) 464-5236.

20 лет в России.
Улучшая здоровье
людей, мы делаем
их счастливыми

TEVA

ги, при этом предпочтение отдавалось комбинированному лечению. Независимый опрос больных ОП выявил, что 25% анкетированных лиц принимали его в качестве как основной терапии ОП (12%), так и в комбинации с другими антиостеопоротическими препаратами, при этом он использовался практически с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Следует отметить, что лица, принимавшие альфакальцидол, были старше по возрасту и, как следствие, имели более длительный срок болезни. Это оправданно, т. к. у пожилых людей с возрастом отмечается уменьшение скорости клубочковой фильтрации, которое способствует снижению гидроксилирования витамина D в почках, ведет к недостаточности образования D-гормона и сопровождается развитием толерантности к нативному витамину D. Таким образом, на фоне эндокринно-иммунной дисфункции происходит снижение общей мышечной массы и появляется синдром мышечной слабости, что сопровождается повышением риска падений и обусловленных этим травм и переломов. В ряде исследований было показано значительное снижение частоты падений пациентов пожилого возраста при применении альфакальцидола [8].

Еще один положительный аспект назначения альфакальцидола – достаточная безопасность при длительном приеме. Так, применение альфакальцидола ≥ 6 лет в дозе

0,5–1,0 мкг/сут показало, что суммарная частота развития побочных эффектов составила 1,1%, а гиперкальциемии – лишь 0,22%, случаев формирования мочекаменной болезни не было отмечено [16]. В другом обзоре было продемонстрировано, что относительный риск гиперкальциемии у пациентов, принимавших витамин D или его аналоги (в сочетании с кальцием или без него), составил всего 2,35% [17].

Заключение

Опрос врачей и пациентов с ОП и ОП-переломами продемонстрировал, что в реальной клинической практике альфакальцидол, имея оптимальный профиль безопасности, продолжает широко применяться как для моно-, так и для комбинированной терапии ОП. Горизонты его использования расширились в связи с возможностью перевода больных с лечения бисфосфонатами на альтернативную терапию альфакальцидолм во время «лекарственных каникул».

Литература

1. Скрипникова И.А. Активные метаболиты витамина D в лечении остеопороза и профилактике переломов // Фарматека. 2015. № 4(15). С. 22–26 [Skripnikova I.A. Aktivnye metabolity vitamina D v lechenii osteoporoz i profilaktike perelomov // Farmateka. 2015. № 4(15). S. 22–26 (in Russian)].
2. Richy F., Ethgen O., Bruyere O., Reginster J.Y. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate // Osteoporos Int. 2004. Vol. 15(4). P. 301–310.
3. Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L. et al. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis // Rheumatol Int. 2006. Vol. 26(5). P. 445–453.
4. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol Int. 2004. Vol. 24(2). P. 63–70.
5. Ringe J.D., Faber H., Fahramand P., Schacht E. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis. // J Rheumatol Suppl. 2005. Vol. 76. P. 33–40.
6. De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with metaanalysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies // Osteoporos Int. 2004. Vol. 15(8). P. 589–602.
7. Richy F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. // Calcif Tissue Int. 2008. Vol. 82(2). P. 102–107.
8. Инструкция по применению Альфа Д3-Тева®, интернет-ресурс: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b20a9666-3a8c-4d2a-a08a-de30090df6cb&t= [Instrukcija po primeneniju Alfa D3-Teva®, internet-rusurs: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b20a9666-3a8c-4d2a-a08a-de30090df6cb&t= (in Russian)].
9. Ito S., Harada A., Kasai T. et al. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: an investigation using a patient database // Geriatr Gerontol Int. 2014. Vol. 14(1). P. 122–128.
10. Scharla S.H., Schacht E., Bawey S. et al. Pleiotropic effect of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis // Arthr Rheum. 2003. Vol. 23. P. 268–274.
11. Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients // Rheumatol Int. 2013. Vol. 33(3). P. 637–643.
12. Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E., Rozeznal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial) // Rheumatol. Int. 2007. Vol. 27(5). P. 425–434.
13. Felsenberg D., Bock O., Bst H. et al. Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass // J Musculoskelet Neuronal Interact. 2011. Vol. 11(1). P. 34–45.
14. Ringe J.D., Schacht E. Naturliches Vitamin D oder Alfacalcidol als Folgebehandlung langjahriger Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausaler Osteoporose // Osteology. 2012. Vol. 21. P. 83–87.
15. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. Клинические рекомендации. 2-е издание, переработанное и дополненное. 272 с. [Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie. M.: GJeOTAR-Media, 2010. Klinicheskie rekomendacii 2-e izdanie, pererabotannoe i dopolnennoe. 272 s. (in Russian)].
16. Orimo H. Clinical Application of 1 (OH) D3 in Japan // Akt Rheumatol. 1994. Vol. 19. P. 27–30.
17. Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis // Cochrane Database Syst Rev. 2009. Vol. 2: CD000227.

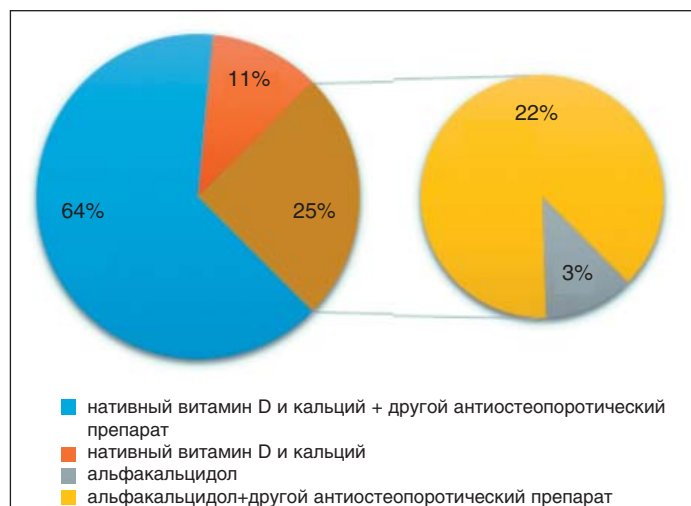


Рис. 2. Прием альфакальцидола и нативного витамина D пациентами в реальной клинической практике

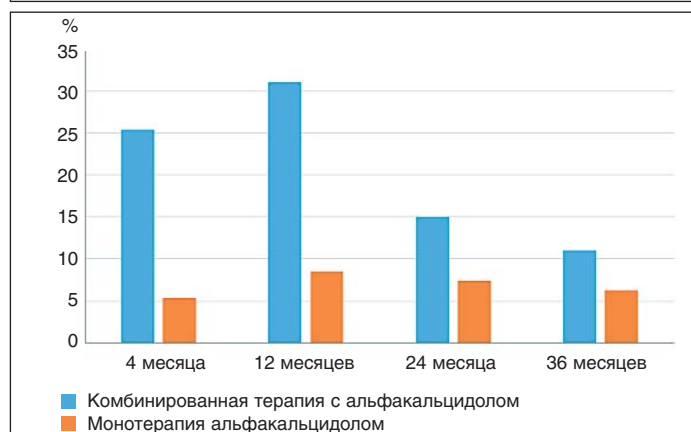


Рис. 3. Прием альфакальцидола в течение 3-х лет после произошедшего остеопоротического перелома в реальной клинической практике

Поражение нервной системы при болезни Бехчета

Профессор С.М. Шукурова, М.Х. Махсудова

Таджикский государственный медицинский университет им. Абу Али ибн Сина, Душанбе

РЕЗЮМЕ

Таджикистан является эндемичной в отношении болезни Бехчета (ББ) территорией. Многоцентровых исследований в республике не проводилось. Анализ представленных в статье данных демонстрирует картину, отражающую многоликость клинической симптоматики ББ.

Цель исследования: представить клинко-инструментальную характеристику мозговых проявлений у больных ББ в популяции Республики Таджикистан.

Материал и методы исследования: в исследование включено 28 пациентов с установленным согласно международным критериям (ISGBD, 1990) диагнозом ББ, проходивших лечение в Городской клинической больнице № 5 им. К.Т. Таджиева. Возраст больных составил 20–40 лет (средний возраст – $25,6 \pm 7,2$ года); из них 18 (64%) мужчин и 10 (36%) женщин. Оценивались данные физикальных и общеклинических методов обследования, в т. ч. магнитно-резонансной томографии (МРТ) структур головного мозга.

Результаты: диапазон мозговых проявлений у обследованных больных ББ весьма разнообразен – от головных болей (86%) и психоэмоциональных расстройств (71%) до двигательных и когнитивных нарушений (29 и 14% соответственно), при этом их частота прогрессирует с длительностью болезни. На 1–2-й год от начала заболевания мозговая симптоматика наблюдается в 14% случаев и возрастает к 7–9-му году (57%). У остальной части (29%) больных поражение ЦНС наблюдалось на 3–5-й год болезни. В ассоциации с системными проявлениями в большинстве случаев (65%) неврологическая симптоматика уступает им и лишь в 10% случаев дебютирует. При проведении МРТ 28 больным с установленным диагнозом ББ были выявлены следующие изменения: признаки гидроцефалии – в 86% случаев, атрофические изменения зрительных нервов – 43%, признаки лакунарного инфаркта – 29%, формирование «пустого» турецкого седла – 57%. Наряду с вышеуказанными изменениями отмечалось и поражение синусов (гайморит – 29%, сфеноидит – 43%). Лишь у 1 больного МРТ-признаки патологического образования и очагового поражения головного мозга не установлены.

Выводы: проведенное исследование свидетельствует о высокой частоте и тяжести цереброваскулярных проявлений, которые, несомненно, являются прогностически неблагоприятным признаком в течении ББ.

Ключевые слова: болезнь Бехчета, мозговая симптоматика, популяция Таджикистана.

Для цитирования: Шукурова С.М., Махсудова М.Х. Поражение нервной системы при болезни Бехчета // РМЖ. 2017. № 7. С. 457–461.

ABSTRACT

Nervous system disorders in Behcet's disease

Shukurova S.M., Makhsudova M.Kh.

Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe

Tajikistan is an endemic area for Behcet's disease. No multicenter studies on this disorder in Tajikistan were performed. This paper demonstrates multifaceted clinical manifestations of Behcet's disease.

Aim. To address clinical instrumental characteristics of brain symptoms in Tajik patients with Behcet's disease.

Patients and methods. The study included 28 patients (18 men, 64%, and 10 women, 36%) with Behcet's disease aged 20–40 (mean age 25.6 ± 7.2 years) who underwent treatment in K.T. Tadzhiyev City Clinical Hospital No. 5. The diagnosis relied on the clinical criteria according to the International Study Group for the Behcet's Disease (ISGBD, 1990). Physical and clinical examinations including brain magnetic resonance imaging (MRI) were performed.

Results. Brain manifestations in Behcet's disease patients ranged from headaches (86%) and psycho-emotional disorders (71%) to motor and cognitive disorders (29% and 14%, respectively). Their rate increases as the disease progresses. After one or two years of the onset, brain symptoms occur in 14% of cases and increase after 7 to 9 years (57%). In the others 29%, CNS damage was observed after 3 to 5 years. In 28 patents with verified Behcet's disease, MRI revealed hydrocephaly signs (86%), optic atrophy (43%), lacunar stroke signs (29%), empty sella syndrome (57%), and sinus disorders (maxillary sinusitis in 29% and sphenoiditis in 43%). MRI identified neither pathological masses nor focal brain lesions in one patient only.

Conclusions. This study demonstrate high occurrence and severity of cerebrovascular symptoms which are considered as poor prognostic sign of Behcet's disease.

Key words: Behcet's disease, brain symptoms, Tajikistan population.

For citation: Shukurova S.M., Makhsudova M.Kh. Nervous system disorders in Behcet's disease // RMJ. 2017. № 7. P. 457–461.

Болезнь Бехчета (ББ), известная как болезнь Шелкового пути, определяется как системный васкулит, поражающий сосуды различного калибра как артериального, так и венозного русла [1, 2].

ББ первоначально встречалась с высокой частотой лишь в этнических группах территориально-географических зон, расположенных вдоль древнего Великого Шелкового пути. Таджикистан как исторически сло-

жившаяся часть этой территории по сути является эндемичным по ББ. Однако к настоящему времени новые случаи ББ с различной частотой регистрируются повсеместно, чему, видимо, способствовали процессы миграции и перенос иммуногенетического материала [3–6].

Известно, что сведения об истинной распространенности ББ, особенностях клинического течения можно получить только на основании специально организованных эпидемиологических исследований. Однако таких многоцентровых исследований в Республике Таджикистан не проводилось. Представленные нами данные основаны на обращаемости за медицинской помощью, поэтому они не отражают точного состояния заболеваемости по республике, тем не менее их анализ демонстрирует многоликость клинической симптоматики.

Этиопатогенез ББ все еще остается неясным. Определенная роль отводится как внешним агентам (вирусы, бактерии), так и внутренним факторам (иммунная дисрегуляция, генетическая предрасположенность). Прослеживается четкая связь развития заболевания с носительством лейкоцитарного антигена класса HLA-B51 и гена, контролирующего синтез фактора некроза опухоли. В свете современных данных наиболее вероятным представляется воздействие вирусов, бактерий, которые запускают аутоиммунный механизм при наличии генетической предрасположенности [2, 7–9].

Будучи мультисистемным заболеванием, ББ отличается достаточно вариабельным характером клинических проявлений (рис. 1) и отсутствием специфических лабораторных тестов. Диагноз ББ верифицируется, согласно международным критериям (ISGBD, 1990), при наличии рецидивирующего афтозного стоматита, сочетающегося с двумя и более проявлениями: язвами на половых органах, поражением глаз, кожи и положительным тестом патергии (появление на 1–2-е сутки пустел на месте укола стерильной иглой) [6, 7].



Начало заболевания чаще приходится на 2–3-е десятилетие жизни; средний возраст больных колеблется в зависимости от региона: 31,7 года – в странах Восточной Азии, 26,5 – в арабских странах, 25,6 – в Турции, 25,9 – в Европе, 28,3 года – в Северной и Южной Америке [2, 10].

Характерна определенная избирательность ББ в отношении пола: на Среднем Востоке преимущественно болеют мужчины – 3,8:1 (Израиль), 5,3:1 (Египет), 3,4:1 (Турция), тогда как в Германии, Японии, США прослеживается обратная тенденция – контингент больных составляют в основном женщины (5:1). В то же время в клинической симптоматике у лиц мужского пола преобладают тромбозы, флебиты, глазные, неврологические и легочные проявления. Для женщин же чаще характерна кожная симптоматика (узловатая эритема, псевдофолликулиты) [11–14].

Наиболее серьезным проявлением ББ, ведущим к ранней инвалидизации больных, а нередко и к летальному исходу, является поражение нервной системы (нейро-Бехчет).

Неврологические нарушения встречаются у 5,3–50,0% пациентов, чаще они развиваются через несколько месяцев или лет от начала системных расстройств (5–30% случаев), реже – одновременно (7,5%) или до их появления (3–8%). Представлены двумя типами повреждения мозга: 1) паренхиматозным (в основном в виде менингоэнцефалита), при котором повреждаются сосуды мелкого калибра; 2) экстрапаренхиматозным (вторичным, вследствие тромбоза венозного синуса, аневризмы мозговых артерий) с повреждением сосудов более крупного калибра. Случаи миелита и периферической нейропатии крайне редки. Известно, что первый тип встречается намного чаще (80%) и прогностически более неблагоприятен, в то время как второй тип клинически проявляется реже и, как правило, имеет более благоприятные исходы [14, 15].

Некоторые авторы предпочитают оставить термин «нейро-Бехчет» только за паренхиматозным типом повреждения мозга, а непаренхиматозный тип обозначить как одно из проявлений васкуло-Бехчета [14].

Развитие синдрома нейро-Бехчета следует заподозрить в случае установления у молодых пациентов с диагностированной ББ неврологических симптомов, в первую очередь головной боли и пирамидных признаков. Фокальные или мультифокальные дисфункции проявляются в виде геми- и парапарезов, дизартрии, тремора, нарушения походки, в меньшей степени – когнитивных и поведенческих расстройств. К редким проявлениям относят изолированный неврит зрительного нерва, психические проявления (известные как нейропсихо-Бехчет), эпилепсию, асептический менингит, внутримозговое кровоизлияние вследствие разрыва аневризмы, экстрапиримидные синдромы [14].

Поскольку пациенты с нейро-Бехчетом молодого возраста и поступают с острыми или подострыми стволовыми синдромами, зачастую при отсутствии системных проявлений, ББ следует дифференцировать с рассеянным склерозом и инсультом. В таких случаях в постановке правильного диагноза играют роль тщательный сбор анамнеза (рецидивирующий афтозный стоматит и другие системные проявления в анамнезе) и использование методов нейровизуализации, из которых наиболее информативным и чувствительным считается

магнитно-резонансная томография (МРТ) структур головного мозга. Так, при паренхиматозных поражениях на МРТ выявляются очаговые изменения в мезодиэнцефальной области, стволе головного мозга, реже в супратенториальном расширении [14, 15].

Диагностика нейро-Бехчета, как и ББ в целом, в дебюте крайне сложна как во всем мире, так и в Республике Таджикистан [7]. Знание клинической симптоматики и патоморфологии болезни способствует своевременному вы-

явлению ББ, выбору адекватной тактики лечения, предупреждению рецидивов и осложнений.

Цель исследования: представить клинико-инструментальную характеристику мозговых проявлений у больных болезнью Бехчета в популяции Республики Таджикистан.

Материал и методы

В исследование включено 28 пациентов с установленным диагнозом ББ, находившихся на диспансерном наблюдении и стационарном лечении в Городской клинической больнице № 5 им. К.Т. Таджиева. Возраст больных составил 20–40 лет (средний возраст – $25,6 \pm 7,2$ года); из них мужчин 18 (64%), женщин – 10 (36%). Диагноз верифицировался согласно критериям, разработанным Международной группой по изучению ББ (ISGBD, 1990). Оценивались данные физикальных и общеклинических методов обследования, в т. ч. МРТ структур головного мозга.

Результаты

Анализ жалоб и объективных данных показал, что головные боли наблюдались у 86% больных, тошнота и рвота – у 57%. С одинаковой частотой наблюдались головокружение и психоэмоциональные расстройства – 71%. В меньшей степени были отмечены двигательные и когнитивные нарушения – 29 и 14% соответственно (рис. 2).

Средний возраст больных с неврологическими расстройствами составил $25,0 \pm 4,3$ года.

Мы сочли необходимым определить время появления неврологических симптомов от момента начала болезни (рис. 3).

Сопоставление неврологических симптомов с системными проявлениями показало, что у большинства (65%) больных системные проявления (стоматит, увеит, узловатая эритема, язвенно-некротические поражения гениталий) опережали мозговые. У 10% больных неврологическая симптоматика отмечена в дебюте болезни, а у каждого четвертого больного (25%) неврологические и системные симптомы развивались одновременно (рис. 4).

Несмотря на тяжелые клинические проявления мозговой симптоматики у обследованных нами больных, глазные проявления наблюдались редко. Однако у одной больной наряду с тяжелым течением мозговых нарушений отмечалось одинаково тяжелое течение таких проявлений



Рис. 2. Клинические проявления мозговых поражений у больных ББ (n=28)

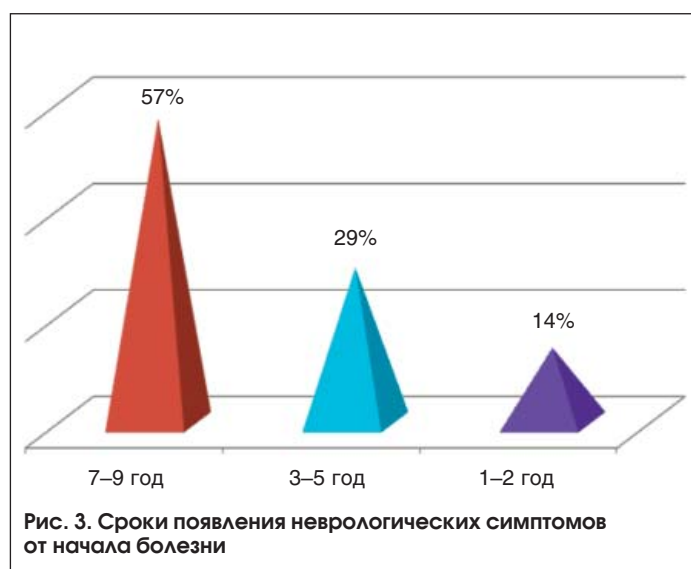


Рис. 3. Сроки появления неврологических симптомов от начала болезни

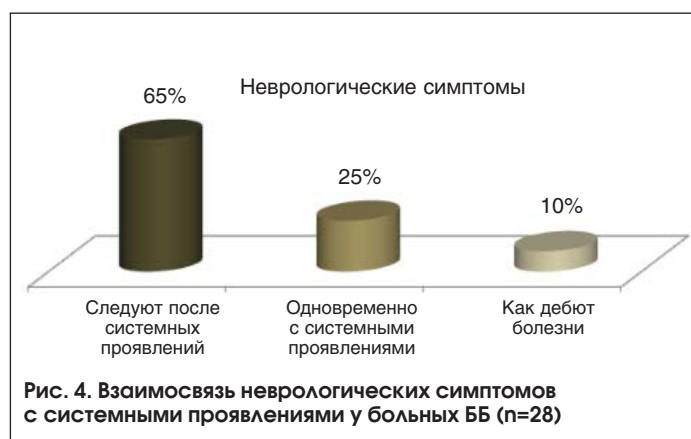


Рис. 4. Взаимосвязь неврологических симптомов с системными проявлениями у больных ББ (n=28)

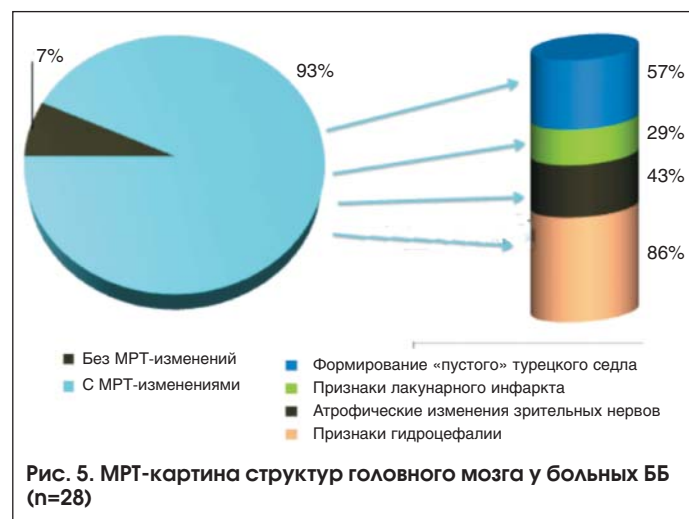


Рис. 5. МРТ-картина структур головного мозга у больных ББ (n=28)

ББ, как язвенно-некротические повреждения слизистых полости рта, гениталий и кожи.

Всем больным (n=28) с установленным диагнозом ББ нами было проведено МРТ-исследование структур головного мозга. Результаты представлены на рисунке 5.

Как видно из рисунка 5, в целом МРТ-изменения были отмечены у подавляющего большинства больных ББ – 93%. Интересен факт отсутствия мозговых клинических проявлений у двоих больных ББ, хотя МРТ-картина была достаточно яркая.

Наряду с вышеуказанными изменениями отмечались и поражения синусов (гайморит – 29%, сфеноидит – 43%). Лишь у 1 больного МРТ-признаки патологического образования и очагового поражения головного мозга не установлены.

Таким образом, диапазон мозговых проявлений у обследованных больных ББ весьма разнообразен – от головных болей до двигательных и когнитивных нарушений, при этом их частота прогрессирует с длительностью болезни. В ассоциации с системными проявлениями в большинстве случаев неврологическая симптоматика уступает им и лишь в 10% случаев дебютирует.

МРТ-картина структур головного мозга больных ББ весьма разнообразна и имеет большое диагностическое значение уже на ранних стадиях болезни, зачастую опережая клинические проявления.



Рис. 6. Язвенно-некротическое поражение слизистой рта и пустулы на коже у больного Б.

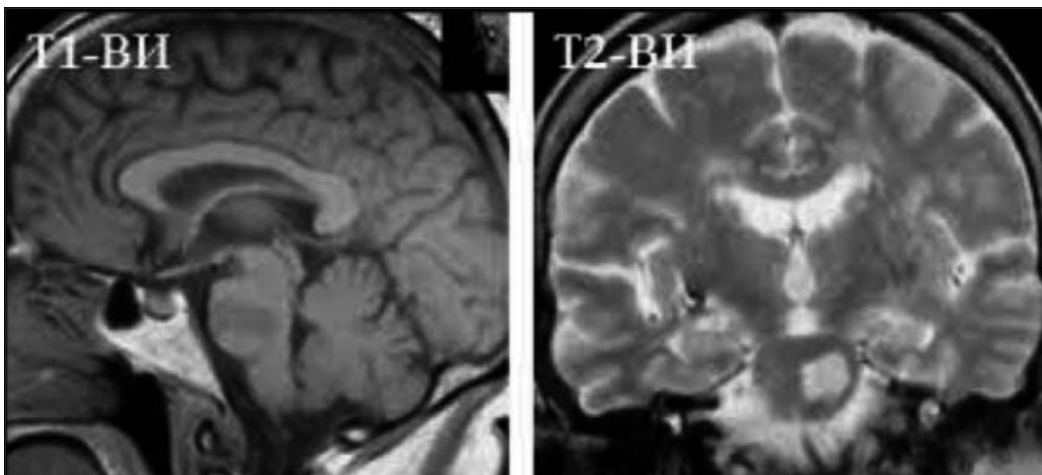


Рис. 7. МРТ-картина головного мозга больного Б.

Приводим **клинический случай** больного с диагнозом «болезнь Бехчета».

Больной Б., 1975 г. р., таджик, в ноябре 2014 г. поступил в ревматологическое отделение Городской клинической больницы № 5 им. К.Т. Таджиева г. Душанбе с жалобами на сильнейшие мигреноподобные головные боли пульсирующего характера, тошноту, рвоту, повышение температуры тела до 38–39° С, боли в крупных и мелких суставах конечностей, судороги в мышцах, раздражительность, быструю утомляемость и слабость.

Из анамнеза: заболел осенью 2013 г. (находился в Российской Федерации в качестве трудового мигранта). Первыми симптомами заболевания являлись: афтозно-язвенное поражение полости рта и гениталий. В последующем присоединились кожная сыпь, лихорадка, несимметричные артриты, головные боли. Длительное время лечился у стоматологов и терапевтов по месту жительства. Принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (дексаметазон в/м) и местное лечение с переменным успехом. В целом до осени 2014 г. у больного указанные выше симптомы уменьшились.

В сентябре 2014 г. у больного появились симптомы паренхиматозного поражения ЦНС по типу менингоэнцефалита (температура, сильнейшие головные боли, заторможенность, апатия, диспепсия). Был госпитализирован в Национальный медицинский центр Республики Таджикистан, где впервые

ему был выставлен диагноз «болезнь Бехчета». Учитывая тяжесть состояния, принимал метилпреднизолон в дозе 16 мг/сут, на фоне приема которого состояние стабилизировалось: сознание стало ясным, нормализовалась температура, уменьшились головные боли и диспепсические расстройства. По улучшении состояния 10.10.2014 был выписан домой. Однако спустя 2 нед. состояние вновь ухудшилось: развился рецидив мозговых симптомов с субфебрильной лихорадкой, в связи с чем был госпитализирован в ревматологическое отделение ГКБ № 5.

Объективно: больной заторможен, отмечают бледность кожных покровов, лицо гиперемированно, в полости рта визуализируются единичные афты. Местами отмечаются папуло-пустулезные высыпания на коже живота, верхних и нижних конечностей (рис. 6). Суставы без особенностей. Со стороны внутренних органов без особых отклонений от нормы.

Данные дополнительных методов исследования

Клинический анализ крови: эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 129 г/л, лейкоциты – $10 \times 10^9/л$ (палочкоядерные нейтрофилы 6%, сегментоядерные 62%), тромбоциты – $141 \times 10^9/л$, СОЭ – 21 мм/ч.

Общий анализ мочи: без отклонений.

Биохимический анализ крови: общий белок – 68 г/л; холестерин – 4,6 ммоль/л; общий билирубин – 14,9 мкмоль/л (прямой – 4,4 мкмоль/л); тимоловая проба – 4,0 (тимол-вероналовая проба – 1,2; йодная проба – отрицательная, формоловая проба – слабоположительная); мочевины – 7,0 ммоль/л; креатинин – 82 мкмоль/л; K^+ – 4,2 ммоль/л; Ca^{2+} – 144 ммоль/л; АЛТ – 57 Ед/л; АСТ – 45 Ед/л; глюкоза – 5,2 ммоль/л; СРБ+++ . Кровь на RW – отрицательно. Время свертывания крови по Сухареву: начало – 336 с, конец – 551 с. Протромбиновый индекс – 98,7%, фибриноген плазмы – 2,75 г/л, время рекальцификации – 132 с, тромбо-тест – 4.

ЭКГ: ритм синусовый, без отклонений от нормы.

УЗИ органов брюшной полости и почек: без отклонений.

МРТ головного мозга: инфаркт Варолиева моста (подострая стадия) (рис. 7). В области Варолиева моста слева визуализируется зона повышенного сигнала на T2-ВИ и пониженного сигнала на T1-ВИ $2,1 \times 1,2 \times 1,2$ см. Перивентрикулярно и субкортикально с обеих сторон очаги высокого и повышенного сигнала на T2-ВИ до 0,6 см, местами сливного характера, с наличием отека у задних рогов боковых желудочков. Желудочки мозга, субарахноидальное пространство умеренно расширены.

Рентгеноскопия органов грудной клетки: без отклонений.

Осмотр окулиста: без отклонений.

Осмотр невролога: болезнь Бехчета. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Синдром демиелинизации мозга.

Лечение. Больному назначено: 1) комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном (в суммарной дозе 1500 мг) в сочетании с циклофосфаном (в дозе 600 мг) в/в капельно на физиологическом р-ре № 3; 2) НПВП (диклофенак 3,0 в/м № 7); 3) ипидакрин 10 мг в/м № 10; 3) варфарин 2,5 мг/сут. перорально № 10. По завершении пульс-терапии больной был переведен на пероральный прием метилпреднизолона 8 мг/сут и азатиоприна 150 мг/сут.

После проведенного лечения состояние больного значительно улучшилось до относительно удовлетворительного, сознание – ясное, температура тела $36,7-36,8^\circ C$; жалоб на головные, суставные боли и диспептические явления нет.

Больной выписан домой со следующими рекомендациями: 1) наблюдение у ревматолога и невролога по месту жительства; 2) метилпреднизолон 8 мг/сут; 3) азатиоприн 150 мг/сут.

Данный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику ББ. Несмотря на наличие классических симптомов болезни в дебюте, диагноз ББ своевременно не был выставлен, не была назначена адекватная патогенетическая терапия. Это, в свою очередь, привело к развитию тяжелых проявлений ББ, обусловленных поражением центральной нервной системы.

Таким образом, возникает необходимость развития междисциплинарного подхода практических врачей к выявлению ранних симптомов ББ и совместному ведению этой категории больных.

Литература

1. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета (лекция) // Науч.-практ. ревматология. 2013. № 51(1). С. 52–58 [Alekberova Z.S. Bolezn' Behcheta (lekcija) // Nauch.-prakti. revmatologija. 2013. № 51(1). S. 52–58 (in Russian)].
2. Davatchi F., Shahram F., Chams C. et al. Beh et's disease // Acta Medica Iranica. 2005. Vol. 43(4).
3. Zouboulis Ch. Epidemiology of Adamantiades – Behcet's disease // BDNews. 2001. Vol. 2(2). P. 3–4.
4. Cem Evereklioglu. The migration pattern, patient selection with diagnostic methodological flaw and confusing naming dilemma in Behcet disease // Eur J Echocardiography. 2007. Vol. 8. P. 167–173.
5. Anna Wo niacka, Piotr Jurowski, Anastazy Omulecki, Marek Kot, Bo ena Dziankowska-Bartkowiak. Beh et's disease leaves the silk road // Postep Derm Alergol. 2014. Vol. 6. P. 417–420.
6. Алекберова З.С., Измаилова Ф.И., Кудяев М.Т. Болезнь Бехчета: клинко-демографические аспекты // Терапевтический архив. 2013. № 85(5). С. 48–52 [Alekberova Z.S., Izmailova F.I., Kudaev M.T. Bolezn' Behcheta: kliniko-demograficheskie aspekty // Terapevticheskij arhiv. 2013. № 85(5). S. 48–52 (in Russian)].
7. Shukurova S.M. Clinical aspects of Behcet's Disease in patients from Tajikistan // Yonsei Med J. 2000. Vol. 41(30).
8. Голоева Р.Г., Алекберова З.С., Гусева И.А., Крылов М.Ю. Болезнь Бехчета и ассоциация с антигеном HLAB5 // Терапевтический архив. 2010. № 82(5). С. 45–50 [Goloeva R.G., Alekberova Z.S., Guseva I.A., Krylov M.Ju. Bolezn' Behcheta i asociacija s antigenom HLAB5 // Terapevticheskij arhiv. 2010. № 82(5). S. 45–50 (in Russian)].
9. Maldini C., Lavalley M.P., Cheminant M. et al. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systemic review and meta-analyses of observational studies // Rheumatology (Oxford). 2012. Vol. 51. P. 887–900.
10. Alpsoy E. Beh et's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions // J Dermatol. 2016.
11. Zouboulis Ch. Adamantiades-Behcet's Disease // Berlin: Springer. 2003. P. 30–655.
12. Tursen U., Gurler A., Boyvat A. Evaluation of clinical find in according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease // Int J Dermatol. 2003. Vol. 42(5). P. 346–351.
13. Bang D.S., Oh S.H., Lee K.H. et al. Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea // J Korean Med Sci. 2003. Vol. 18(2). P. 231–235.
14. Siva A., Kantarci O.H., Saip S. et al. Beh et's disease: diagnostic & prognostic aspects of neurological involvement // J Neurol. 2001. Vol. 248. P. 95–103.
15. Калашникова Л.А., Алекберова З.С., Решетняк Т.М. и др. Неврологические проявления болезни Бехчета: обзор литературы и описание собственного наблюдения // Неврологич. жур. 2001. № 6. С. 8–13 [Kalashnikova L.A., Alekberova Z.S., Reshetnjak T. M. i dr. Nevrologicheskie projavlenija bolezni Behcheta: obzor literatury i opisanie sobstvennogo nabljudenija // Nevrologich. zhur. 2001. № 6. S. 8–13 (in Russian)].

Параартикулярные ткани: варианты поражения и их лечение (продолжение)

Д.м.н. Н.А. Хитров

ФБГУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Периартриты – поражения параартикулярных тканей (ППАТ) суставов. Параартикулярные ткани представляют совокупность околосуставных структур и отдаленных от суставов тканей. В статье описаны наиболее часто встречаемые заболевания параартикулярных тканей нижних конечностей: энтезиты, теносиновиты, лигаментиты, фасцииты, бурситы. Описаны вопросы их этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики. Диагностика ППАТ основывается на наличии локальных изменений: болезненности, уплотнения, отека, гипертермии, гиперемии. ППАТ характеризуются локальной слабой или сильной болью, порой с иррадиацией по ходу вовлеченных сухожильно-связочных, мышечных и нервных структур. Представлена патогенетическая терапия данных заболеваний. В лечении ППАТ главенствующее место занимает исключение провоцирующих факторов, прежде всего механических перегрузок. Хороших клинических результатов можно добиться локальным введением глюкокортикоидов (ГК) с учетом анатомо-морфологических особенностей ППАТ, показаний, противопоказаний, правильно выбранной дозы, числа и кратности инъекций. Противовоспалительная терапия ППАТ включает, прежде всего, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в виде локального (накожного) и системного использования. Также применяются анальгетики, слабые опиоиды, миорелаксанты, седативные препараты.

Ранее в нашем журнале была опубликована статья, в которой подробно рассмотрены ППАТ верхних конечностей и спины [Хитров Н.А. Параартикулярные ткани: варианты поражения и их лечение // РМЖ. 2017. № 3. С. 177–184].

Ключевые слова: периартрит, энтезит, теносиновит, лигаментит, фасциит, бурсит, амелотекс.

Для цитирования: Хитров Н.А. Параартикулярные ткани: варианты поражения и их лечение (продолжение) // РМЖ. 2017. № 7. С. 462–468.

ABSTRACT

Paraarticular tissues: variants of disease and their treatment (part 2)

Khitrov N.A.

Central Clinical Hospital and polyclinic of the Facilities and Property Management Office under the RF President, Moscow

Periarthritis are the lesions of paraarticular tissues (LPAT) of the joints. Paraarticular tissues are represented by a set of periarticular structures and tissues remoted from the joints. This article describes the most frequent diseases of periarticular tissues of the low extremities: enthesitis, tenosynovitis, ligamentitis, fasciitis, bursitis. The problems of their etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis are discussed. Diagnosis of LPAT is based on the presence of local changes: soreness, compaction, edema, hyperthermia, hyperemia. LPAT are characterized by a local mild or severe pain, sometimes with the irradiation along the involved tendon-ligament, muscle and nerve structures. The pathogenetic therapy of these diseases is presented. In the treatment of LPAT it is highly important to exclude the provoking factors, first of all mechanical overloads. Good clinical results can be achieved by local administration of glucocorticoids (GC), taking into account the anatomic-morphological features of LPAT, indications, contraindications, the right dose, number and frequency of injections. Anti-inflammatory therapy of LPAT includes first of all nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) of local (dermal) and systemic use. Analgetics, mild opioids, muscle relaxants, sedatives drugs are also used.

Earlier in our journal we published an article in which the LPAT of the upper extremities and back were considered in detail [Khitrov N.A. Paraarticular tissues: variants of lesion and their treatment // RMJ. 2017. No. 3. P. 177-184].

Key words: periarthritis, enthesitis, tenosynovitis, ligamentitis, fasciitis, bursitis, Amelotex.

For citation: Khitrov N.A. Paraarticular tissues: variants of disease and their treatment (part 2) // RMJ. 2017. № 7. P. 462–468.

Главная проблема людей современного общества – это способность вести «независимую жизнь». Заболевания опорно-двигательного аппарата причиняют механические, физические, психологические и эстетические страдания. Сохранность органов движения является медицинской и социальной задачей. Большую долю заболеваний локомоторного аппарата составляют периартриты – поражения параартикулярных тканей (ППАТ) суставов.

Параартикулярные ткани представляют совокупность околосуставных структур и отдаленных от суставов тканей.

Околосуставные ткани включают: сухожилия мышц и их влагалища, сумки, связки, фасции, апоневрозы. Отдаленные от суставов структуры составляют: мышцы, нервно-сосудистые образования, подкожно-жировая клетчатка [1].

Среди ППАТ выделяют:

- теносиновит – воспаление сухожильного влагалища;
- тендинит – воспаление сухожилия;
- бурсит – воспаление синовиальной сумки;
- энтезопатию (энтезит) – воспаление энтезиса – места прикрепления сухожилия или связки к кости или суставной капсуле;

- капсулит – поражение капсулы сустава;
- фасциит, апоневрозит – поражение фасций и апоневрозов;
- миофасциальный болевой синдром – изменения в скелетной мышце и прилегающей фасции.

Neipel в 1966 г. впервые использовал термин «энтезопатия», J. Ball в 1971 г. сообщил о высокой частоте энтезопатий при анкилозирующем спондилите. В 1991 г. признано, что энтезопатии являются отличительной патогенетически значимой характеристикой спондилоартропатий. Особенно это касается энтезопатий пяточных областей (энтезиты ахиллова сухожилия, подошвенного апоневроза, ахиллотендинит, бурситы и др.), которые обычно сочетаются с периферическим суставным синдромом, но в ряде случаев являются единственным или доминирующим по тяжести поражением опорно-двигательного аппарата при спондилоартритах.

В энтезисах волокна сухожилия или связки перед тем, как перейти в костную структуру, становятся более компактными, затем хрящевыми, и, наконец, кальцифицированными. Питание энтеза происходит посредством анастомозов через оболочку сухожилий – перитенон, перихондрий или периост. Энтезы являются метаболически активными и имеют хорошо развитую иннервацию.

Именно область энтезиса становится «слабым звеном» в аппарате околосуставных тканей, где при чрезмерной нагрузке возникают микро- и макроскопические повреждения, приводящие в последующем к локальному воспалению [2, 3].

Воспаление приобретает важную роль как при энтезопатиях, так и при других ППАТ, лежит в основе обострения ППАТ, усиливает дегенерацию тканей. Воспаление в энтезисе не ограничивается соединительной тканью (например, тендинит или фиброзит). Отмечается также вовлечение в патологический процесс хряща и кости, что приводит первоначально к возникновению периостита, а в дальнейшем к появлению эрозий кости.

За рубежом ревматические поражения мягких тканей объединяются термином «внесуставной ревматизм» (*non-articular rheumatism*) или «ревматизм мягких тканей» (*soft tissue rheumatism*).

Ранее в РМЖ была опубликована статья, в которой подробно рассмотрены ППАТ верхних конечностей и спины [4]. В данной публикации остановимся подробно на поражениях параартикулярных тканей нижних конечностей.

Бедро

ППАТ в бедренной области носят разнообразный характер и представлены в основном теномиозитами мышц бедра, которые нередко протекают в безболевогой форме и характеризуются щелчками при движении, слышимыми на расстоянии. Болевой синдром присутствует при энтезопатиях большого вертела бедренной кости, воспалительных явлениях в синовиальных сумках пояса нижних конечностей.

Больные разного возраста жалуются на щелчки в области тазобедренного сустава (боль при этом обычно отсутствует). Больной сам показывает движения, при которых возникают щелчки. Данная клиника обусловлена: трением подвздошно-большеберцового тракта о большой вертел, трением сухожилия подвздошно-поясничной мышцы о подвздошно-лобковое возвышение, трением большой ягодичной мышцы о большой вертел, а также нестабильностью тазобедренного сустава. Данный симптом встреча-

ется при аномалиях развития, дисплазиях соединительной ткани структур бедра, дегенеративно-дистрофических процессах, травмах и др.

Визуализационные методы исследования (рентген, УЗИ, МРТ), помимо обнаружения дисплазий и других изменений в тазобедренном суставе, редко способствуют постановке диагноза. Уточнению данного вида ППАТ способствуют хорошо собранный анамнез, оценка объема и характера движений в тазобедренном суставе и в поясничной области, тщательная пальпация. Основное лечение состоит в том, чтобы успокоить больного, разъяснить суть заболевания, назначить упражнения для разработки мягкотканых структур, заинтересованных в формировании щелчков, под контролем методиста ЛФК. Возможно физиолечение, использование мягких ортезов на пояснично-бедренную область.

В области бедра встречаются болевые синдромы, вызванные поражением сухожильно-связочных и мышечных структур.

Тендинит подвздошно-поясничной мышцы – характеризуется болью в верхней части бедра, затрудняющей ходьбу. При этом встречается ограничение разгибания из-за боли в паху и спине. Отмечаются болезненность при сгибании бедра, болезненные щелчки во время полного разгибания тазобедренного сустава. Возможна боль в брюшной полости. Часто боль локализуется ниже паха, что соответствует месту прикрепления мышцы к малому вертелу бедра. Пальпаторно через переднюю брюшную стенку могут обнаруживаться болезненно уплотненные мышцы. При данном ППАТ возможно ущемление кожного бедренного нерва – невралгия Бернгардта–Рота, сопряженная с онемением и парестезией по наружной поверхности бедра.

Синдром мышцы, натягивающей широкую фасцию бедра – характеризуется появлением боли и дискомфорта при перекидывании пораженной ноги на здоровую. Спонтанная боль возникает редко (может быть ощущение «вбитого гвоздя» в области крыла подвздошной кости).

При положении пациента на боку, при слегка согнутой в тазобедренном и коленном суставах ноге, находящейся сверху, хорошо пальпируется выступающая сверху область большого вертела бедренной кости. Возникающий болевой синдром при этом расценивается как трохантерит. Варианты трохантеритов обычно включают в себя: энтезит большого вертела и более редко встречающийся бурсит вертельной сумки. Причинами трохантерита являются врожденные или приобретенные нарушения строения таза или ног, большие механические нагрузки, травмы, переохлаждение, избыток веса тела, особенно возникший за короткий срок. Часто причину установить не удается.

Энтезит большого вертела – частая причина болей в области бедра. Это заболевание осложняет течение остеоартроза у женщин 40–60 лет, но может протекать и без коксартроза. Проявляется болями, иррадирующими по наружной поверхности бедра. Типичная жалоба больного – невозможность лежать, особенно спать на боку поражения. Имеет место отчетливая локальная болезненность области большого вертела, сохранность объема пассивной ротации в тазобедренном суставе и боль при сопротивлении активному отведению бедра. Если боль при этом усиливается при движении, ходьбе, то мы имеем дело с энтезопатией отводящих мышц. Постоянная боль указывает на вертельный бурсит.

В отличие от коксартроза трохантерит имеет характерные болевые точки при пальпации. При трохантерите нет ограничения движений в тазобедренном суставе, как пассивных, так и активных. Данные рентгеновского исследования позволяют дифференцировать признаки коксартроза с проявлениями энтезитов в области большого вертела бедренной кости.

Бурситы бедренной области встречаются реже патологии энтезисов, сухожилий и связок данной области. Чаще всего воспаляются следующие сумки тазовой области: вертельная сумка (*bursa trochanterica*), подвздошно-гребешковая сумка (*bursa iliopectinea*) и седалищная сумка (*bursa ischiadica*) [5].

Вертельный бурсит – развивается чаще, чем другие виды бурситов бедра. Вертельная сумка находится возле большого вертела бедренной кости. Вертельный бурсит развивается чаще у профессиональных спортсменов. Чаще заболевают женщины. Предрасположенность женщин к заболеванию вертельным бурситом объясняют особенностями строения женского таза. Женский таз шире, и большой вертел отстоит дальше от средней линии тела, что способствует более сильному трению мышц об него [6].

Основным симптомом являются боли в области большого вертела (по боковой поверхности бедра). Ходьба, различные движения и лежание на боку поражения усиливают боль. Начало вертельного бурсита может быть внезапным, но чаще носит медленно прогрессирующий характер. Беспокоят боли при сгибании бедра, при вставании со стула и при подъеме по лестнице. Особенно сильно беспокоят ночные боли – когда пациенты переворачиваются или лежат на больной стороне, эти боли будят их.

Если попросить показать участок наибольшей болезненности, больной точно указывает на область большого вертела. Если бы действительно была боль в суставе, больной указывал бы на паховую область.

Наилучшим способом диагностики вертельного бурсита служит пальпация области большого вертела для выявления локальной болезненности. Осмотр проводят в положении больного лежа на здоровом боку, со слегка согнутой в тазобедренном суставе и колене ногой. Надавливание на большой вертел вызывает резкую боль, нередко иррадиирующую по наружной стороне бедра в поясницу.

Подвздошно-гребешковый бурсит – второе по частоте развития заболевание среди воспалений сумок бедра. Подвздошно-гребешковая сумка располагается спереди от пояснично-подвздошной мышцы. При накоплении в ней значительного количества экссудата она может определяться в паху в виде опухолевидного образования. В связи с тем что подвздошно-гребешковая сумка находится очень близко к суставу, картина ее воспаления очень напоминает воспаление самого тазобедренного сустава. Основным симптомом этого вида бурсита является болезненность и отечность переднебедренной части бедра ниже уровня паховой связки, боль усиливается при разгибании бедра. Сдавление растянутой сумкой бедренного нерва может приводить к появлению болей и парестезий в бедре.

Седалищный бурсит (синдром «сидящего портного») – развивается при сидении на твердой поверхности, особенно у худых людей. Седалищная сумка располагается в непосредственной близости к седалищному бугру. Возможна энтезопатия этой области, которая встречается как в рамках какого-либо спондилоартрита (реактивный артрит, болезнь Бехтерева), так и самостоятельно. Седалищный бу-

гор испытывает нагрузку в положении человека сидя, особенно на жестком основании. Типична жалоба больного на боль именно в этом положении, в меньшей степени при ходьбе. Боль при седалищном бурсите, в отличие от подвздошно-гребешкового, усиливается при сгибании бедра.

Колено

В области коленного сустава ППАТ представлены наиболее часто бурситами, энтезопатиями и теносиновитами.

Препателлярный бурсит – бурсит преднадколенниковой сумки («колено паркетчика»). Воспаленная преднадколенниковая сумка расположена поверх надколенника и не связана с полостью коленного сустава. Воспаление ее встречается нечасто, вызывается повторной травмой или нагрузкой при длительном нахождении на коленях. Характеризуется флюктуирующей припухлостью, отеком, невыраженным болевым синдромом, возможным местным повышением температуры, гиперемией кожи. Может инфицироваться, особенно при повреждении кожи.

Рецидивов бурсита можно избежать, исключив этиологический фактор (защита коленного сустава при хронической травме с помощью ортеза). При инфицировании препателлярной сумки, что является следствием острой травмы и нарушения целостности кожных покровов в передней части коленного сустава, отмечается припухлость, резкая, дергающая боль в преднадколенниковой области, усиливающаяся при пальпации. Визуально там же отмечается гиперемия, гипертермия кожных покровов. В этом случае содержимое бursы включает гной и больной должен лечиться как пациент с гнойным процессом.

Киста Бейкера (КБ) – растянутая жидкостью синовиальная сумка подколенной ямки, расположенная в ее медиальном отделе между внутренней головкой икроножной и полуперепончатой мышц и сообщаемая с коленным суставом посредством соустья.

Наиболее признан клапанный механизм проникновения суставной жидкости через соустье из полости коленного сустава в КБ, когда обратный ток жидкости из КБ в суставную полость затруднен [7]. В 1877 г. W.M. Baker отметил тесную взаимосвязь наличия внутрисуставных повреждений и заболеваний коленного сустава с развитием подколенных кист.

КБ в большинстве случаев возникает как вторичное заболевание. Причинами ее возникновения являются синовиты сустава (остеоартроз, ревматоидный артрит и др.), посттравматические состояния коленного сустава. КБ при малых размерах обычно протекает безболезненно, она не видна невооруженным глазом, пальпация ее затруднительна. На фоне симптомов поражения коленного сустава клиника КБ отсутствует.

При больших размерах КБ видна визуально и легко пальпируется как плотное эластическое опухолевидное образование продолговато-яйцевидной формы, локализуемое в мягких тканях подколенной области, преимущественно в медиальных отделах подколенной ямки (рис. 1). При значительных размерах КБ может частично препятствовать сгибанию в коленном суставе. Пациенты с крупной КБ ощущают тяжесть по задней поверхности сустава при физических нагрузках, чувство дискомфорта, наличие опухолевидного образования в подколенной ямке. Симптомом комплексом может включать боль в икроножных мышцах или нарушение чувствительности по задней поверхности голени, особенно после длительной ходьбы или во вре-

мя подъема и спуска по лестнице. Все эти симптомы могут быть изолированными, но чаще сочетаются с клиникой внутрисуставной патологии коленного сустава, присутствующей при этом [8–10].

Возможна резорбция жидкости из КБ с обратным развитием ее до полного исчезновения. Такой доброкачественный исход характерен для кист, образовавшихся недавно, обычно после чрезмерных механических перегрузок коленных суставов в процессе строительных работ, спортивных состязаний, интенсивного труда на дачных участках и т. д. В случае стойкого синовита коленного сустава КБ приобретает хроническое течение. При хроническом течении КБ жидкость подвергается частичной резорбции, что приводит к ее сгущению и затрудняет ее аспирацию из полости кисты. При длительном течении в КБ скапливается фибрин, образуются перепоны, септы, дочерние кисты (рис. 2).

Обычно КБ протекает доброкачественно, лишь психологически пугая больных. Однако при быстром накоплении выпота в подколенной сумке возможен разрыв КБ с распространением суставной жидкости по задним межфасциальным пространствам голени. Клиника острого разрыва КБ напоминает картину тромбоза вен голени (отек голени, распирающие боли). После прорыва выпот из коленного сустава и самой КБ исчезает.

Возможно нагноение КБ, которое клинически напоминает тромбофлебит поверхностных вен голени и характеризуется возникновением на фоне суставного анамнеза выпотом и болью в подколенной ямке, гиперемией, гипертермией данной области, а также ознобом, лихорадкой, изменением формулы крови.

Использование УЗИ и МРТ позволяет установить наличие КБ, ее топографическое расположение в подколенной

ямке, визуализировать контуры и содержимое кисты, проследить ее границы и протяженность, определить связь кисты с полостью сустава, выявить признаки разрыва и воспаления стенки, повреждения внутрисуставных структур, остеоартроза, артрита коленного сустава. УЗИ подколенной области необходимо не только для диагностики КБ, но и для выявления часто встречаемых патологических состояний: тромбоза (тромбофлебита) глубоких вен, аневризмы бедренной и подколенной артерии, абсцесса, опухоли, разрыва мышц и др.

Нередко страдает связка надколенника, которая несет большую функциональную нагрузку, являясь связующим звеном между квадрицепсом и голенью, принимая участие в разгибании коленного сустава. Надколенник при этом рассматривается как сесамовидная кость. Повреждение связки надколенника возникает при механических нагрузках и травмах обычно в местах соединения связки (в виде энтезопатии) с нижним краем надколенника («колено прыгуна») и большеберцовой костью («колено футболиста»).

«Колено прыгуна» – «верхний» лигаментит связки надколенника. Причиной заболевания служит механическая перегрузка коленного сустава, которая может быть как внезапной, так и хронической. Наиболее часто лигаментит надколенника развивается в результате неадекватного напряжения квадрицепса. «Колено прыгуна» чаще всего наблюдается у теннисистов, легкоатлетов, футболистов, баскетболистов, волейболистов. Предрасполагающим фактором обычно являются длительные прыжки на твердом покрытии.

Клиническая картина складывается из боли, припухлости и болевого ограничения подвижности. Боль, локализуемая ниже надколенника, усиливается при пальпации и в положении сидя. Визуально в данном месте определяется



Рис. 1. Стрелкой отмечена округлая припухлость в правой подколенной ямке – киста Бейкера. Наблюдение автора

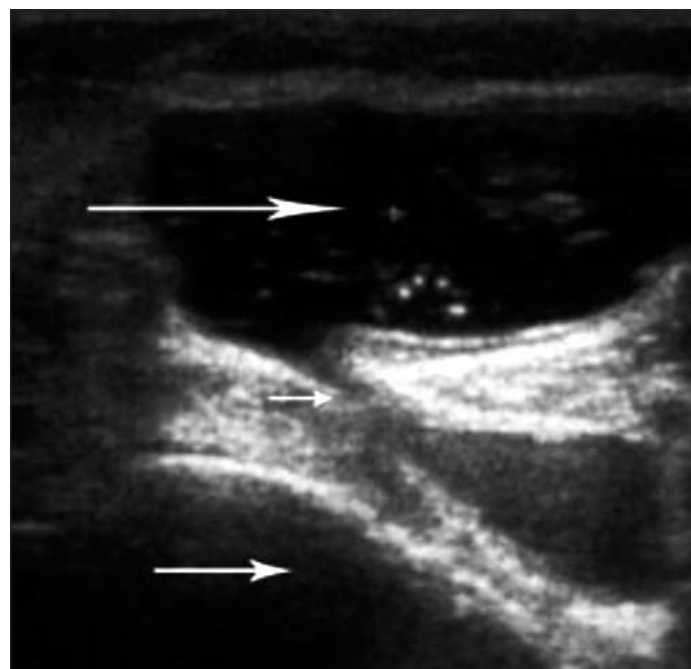


Рис. 2. На эхограмме подколенной ямки визуализируется округлая киста с достаточно ровными четкими контурами с нормо- и гиперэхогенными включениями (кристаллы? фибрин?) (длинная стрелка) в области медиального надмыщелка бедренной кости (средняя стрелка). Неравномерно прослеживается канал, связывающий кисту Бейкера с полостью коленного сустава (короткая стрелка). Наблюдение автора

небольшая припухлость. Отмечается ограничение подвижности в коленном суставе и ощущение утраты его силы.

Болезнь Осгуда–Шлаттера (*Osgood–Schlatter's disease*) – можно рассматривать в узком смысле как «нижний» лигаментит связки надколенника, представляющий из себя энтезопатию. Обычно и традиционно болезнь Осгуда–Шлаттера рассматривается как хондропатия – периостит и воспаление бугристости большеберцовой кости. Причинами «колена футболиста» могут быть периодические незначительные травмы этого участка, часто возникающие у мальчиков в подростковом возрасте при физической активности.

Клиника болезни Осгуда–Шлаттера типична: наиболее часто она начинается с нерезких болей в области бугристости большеберцовой кости, которые появляются только при значительной физической нагрузке. С прогрессированием заболевания боли возникают уже при меньших нагрузках. В редких случаях боль появляется и в покое. Отличительным признаком болей при болезни Осгуда–Шлаттера является их усиление в области бугристости большеберцовой кости при напряжении четырехглавой мышцы бедра и при стоянии больного на коленях. Патогномоничным симптомом выступает локальная болезненность, от незначительной до сильной, при пальпации и/или перкуссии области бугристости большеберцовой кости. Пальпация других прилегающих областей, как правило, безболезненна. Амплитуда движений в коленном суставе не изменяется. Рентгенологически при хроническом течении болезни Осгуда–Шлаттера отмечается костная перестройка с кистовидной перестройкой и фрагментацией бугристости большеберцовой кости. При недолгом (остром) течении процесса в виде энтезопатии рентгенологически патологию можно не выявить [11].

Энтезопатия и тенониозит «гусиной лапки» – нередкий вариант ППАТ области коленного сустава. «Гусиная лапка» (*pes anserinus*) представляет собой место прикрепления к большеберцовой кости сухожилий портняжной (*m. sartorius*), тонкой (*m. gracilis*) и полусухожильной (*m. semitendinosus*) мышц. Анатомически находится на 3–4 см ниже проекции щели коленного сустава по медиальной его поверхности. Данное ППАТ часто осложняет течение гонартроза, в иных случаях наблюдается при здоровом коленном суставе. Заболевание развивается часто у людей, которые много времени проводят на ногах, например у спортсменов-бегунов.

Типичны жалобы больного на боль при ходьбе. Больной указывает пальцем болезненную точку. Отмечается усиление боли при сгибании и разгибании коленного сустава. При осмотре определяется резкая пальпаторная болезненность площадью 3–4 кв. см. Часто симптомы энтезопатии беспокоят пациента значительно больше, чем проявления собственно гонартроза.

Анзериновый бурсит – встречается реже тенониозита «гусиной лапки», наблюдается у женщин старше 55–60 лет, страдающих гонартрозом. У большинства из них отмечаются избыточная масса тела, деформация коленных суставов. Как правило, у этих больных, помимо жалоб, характерных для гонартроза (боли в суставах, усиливающиеся при нагрузке и к концу дня), присутствуют также жалобы на боли, возникающие ночью при давлении одного колена на другое и вынуждающие менять положение ног. У всех этих больных имеется выраженная локальная болезненность в анзериновой области при пальпации. Возможна

визуально заметная деформация – припухлость данной области. При УЗИ бурсит «гусиной лапки» легко диагностируется в виде анэхогенного скопления жидкости.

Стопа

Сложное строение стопы и голеностопного сустава обеспечивает удержание тела человека в вертикальном положении. Имея сводчатое строение, стопа выполняет опорную и рессорную функции. Свод стопы фиксируется продольными и поперечными стяжками, а также подошвенным апоневрозом. Многочисленные мышцы стопы относятся к активным стяжкам, которые прикрепляются на разных уровнях стопы. Сухожилия служат «мостиками» между костями и мышцами стопы, которые плотно к ним крепятся. В тех случаях, когда мышечно-скелетная система ног подвергается значительным нагрузкам, связки стопы травмируются.

Среди причин, которые могут вызвать развитие тендинитов стопы, выделяют: чрезмерные физические нагрузки на стопу, механическое повреждение и травму, патологию строения скелета, плоскостопие, неправильную осанку, систематическое ношение обуви с высоким каблуком, привычный подвывих стопы, возрастные отклонения, дегенеративно-дистрофические нарушения в тканях стопы, заболевания суставов (ревматоидный артрит, подагра и др.), нарушение обмена веществ. По причине высокой частоты встречаемости тендинитов и энтезитов стопу называют «энтезитным органом».

Ахиллодиния, или тендинит ахиллова сухожилия – состояние, часто встречающееся при спондилоартритах. Грубое поражение ахиллова сухожилия можно увидеть у больных с синдромом гипермобильности суставов с выраженным плоскостопием, как правило, в возрасте старше 30 лет. При ахиллодинии возникают отеки и боли при нагрузке в области дистальной части сухожилия и/или в месте прикрепления сухожилия к пяточной кости. В последнем случае боли могут быть связаны с бурситом заднетаранной сумки, которая здесь располагается. Боли наиболее выражены при ходьбе и длительном стоянии.

Сгибание и разгибание стопы усиливает боль. Область наибольшей болезненности находится в месте соединения сухожилия с пяточной костью и на 2–3 см проксимальнее. Сухожилие в указанной области отечно и утолщено. Может случиться спонтанный разрыв сухожилия, который характеризуется внезапным возникновением сильной боли по задней поверхности стопы, особенно во время дорсального сгибания.

Тендинит задней большеберцовой мышцы – воспаление сухожилия задней большеберцовой мышцы и его влагалища. Место наибольшей болезненности при этом располагается на медиальной поверхности голеностопного сустава. Боль и отек отмечаются по ходу сухожилия. Боль усиливается при подворачивании стопы внутрь, при пальпации и перкуссии области медиальной лодыжки. Данное ППАТ часто сочетается с туннельным синдромом большеберцового нерва, расцениваемым, как **синдром тарзального канала**. Под медиальной лодыжкой вместе с сухожилиями задней большеберцовой мышцы и мышц-сгибателей пальцев проходит большеберцовый нерв. Теносиновит указанных мышц с сопутствующим расширением сухожилий приводит к механическим симптомам сдавления и ишемии большеберцового нерва, что проявляется болями, парестезиями и онемением, распространяющимися по

медиальной части стопы. При диагностике используют симптом Тинеля и манжеточный тест [12].

Тендинит малоберцовых мышц – под латеральной лодыжкой наблюдается (как изолированно, так и при сопутствующих воспалительных артропатиях) утолщение колбасовидной формы по ходу сухожильного влагалища перонеальных мышц. При ходьбе и пальпации этой области возникает боль.

Подошвенный (плантарный) фасциит (ПлФ) – заболевание, обусловленное воспалительно-дегенеративными изменениями подошвенной фасции. Клиническим признаком ПлФ является боль в подошве, и особенно в пятке. Боли в пяточной области обычно возникают и/или усиливаются при нагрузке. Болевые ощущения более выражены в утренние часы. При выраженном процессе боли распространяются по всей подошвенной поверхности стопы, усиливаются при давлении на низ стопы (при ходьбе, беге, пальпации). Боль ощущается сильнее при первых шагах, после вставания с постели. Постоянная микротравматизация фасции может послужить причиной хронического асептического воспаления с болевым синдромом. Диагностике ПлФ способствуют анализ жалоб пациента, физикальный осмотр, рентгенография, УЗИ, МРТ.

На фоне ПлФ, в качестве компенсаторной реакции, возможно образование краевых костных разрастаний (остеофитов), получивших название «**пяточных шпор**» (ПШ). ПШ представляют собой депозиты кальция на нижней части пяточной кости. ПШ нередко ассоциированы с ПлФ. ПШ на задней части пяточного бугра нередко ассоциированы с воспалением ахиллова сухожилия (тендинитом) и могут быть причиной болезненности и болей в задней части пятки, усиливающихся при сгибании стопы.

ПШ анатомически располагаются в месте энтезиса – по ходу прикрепления подошвенной фасции или ахиллова сухожилия к пяточной кости.

Важно отметить, что ПШ могут не вызывать никаких симптомов вообще и случайно обнаруживаются во время рентгенологического обследования. ПШ преимущественно страдают люди старше 40 лет, причем больше к этому заболеванию предрасположены женщины. ПШ часто наблюдаются у пожилых людей, т. к. инволюционные изменения в тканях приводят к снижению эластичности подошвенной фасции. Другие факторы развития ПШ: избыточный вес, ожирение, длительное нахождение на ногах, плоскостопие или, наоборот, высокий свод стопы, плохо подобранная или изношенная обувь, метаболические нарушения.

В большинстве случаев пациенты жалуются на интенсивную, очень резкую боль в пятке во время ходьбы. Характерным симптомом ПШ являются так называемые «стартовые» боли – возникающие в утренние часы или после длительного сидения. Причиной боли служит травмирование мягких тканей шпорой.

Рентгенологически выявляется наличие костного выроста по подошвенной или задней поверхности пяточной кости. Этот вырост имеет вид шипа и может сопровождаться периоститом, эрозиями пяточной кости. На ранних стадиях возможно рентгенологическое отсутствие костного шипа. В этом случае причиной болей выступают воспалительные изменения (плантарный фасциит или подпяточный бурсит). Рентгенологическое обнаружение и размер ПШ не всегда коррелируют с выраженностью болевого синдрома. Крупные ПШ могут существовать безболезнен-

но ввиду адаптации перифокальных тканей к болевым раздражителям.

Отсутствие пяточной шпоры в совокупности с пяточной болью требует дифференциального диагноза, в первую очередь с системными воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, синдром Рейтера и др.), которые также могут дебютировать пяточной болью.

Подошвенный фасциальный фиброматоз, или синдром Леддерхозе (СЛ) – фиброматоз невоспалительного характера. СЛ аналогичен и нередко сочетается с контрактурой Дюпюитрена. Данное ППАТ проявляется локальными утолщениями подошвенной фасции. Вначале заболевание не доставляет страданий, однако в конечных стадиях подошвенная фасция утолщается, стягивается, приводя к сгибательной контрактуре пальцев. Ходьба при этом становится болезненной. У части пациентов симптомы возникают на обеих стопах.

Пальпаторно плотные, безболезненные, округлые и в виде жгутов узлы при СЛ наиболее часто присутствуют около самой высокой точки поперечного свода стопы. Узелки обычно безболезненны, и боль возникает лишь при трении их об обувь или пол. При УЗИ и МРТ выявляется инфильтрирующая масса в апоневрозе рядом с подошвенными мышцами, позволяющая выявить степень повреждения.

Относительно факторов риска СЛ следует отметить, что заболевание нередко носит семейный характер, чаще встречается у мужчин, сочетается с ладонным фиброматозом, болезнью Пейрони, эпилепсией, сахарным диабетом. Обсуждается связь с алкоголизмом, курением, заболеваниями печени, щитовидной железы, напряженной работой с нагрузкой на ноги.

На ранних стадиях лечения рекомендуется избегать прямого давления на узелки, применять мягкие стельки, супинаторы в обуви. На поздних стадиях СЛ используются хирургические методы лечения со сложным прогнозом, т. к. очень близко расположены сухожилия, нервы и мышцы. Так же как и при контрактуре Дюпюитрена, часто развиваются рецидивы болезни. Стопа испытывает нагрузку всего тела, что приводит к нередким постоперационным осложнениям.

Лечение

В лечении ППАТ главенствующим условием является исключение провоцирующих факторов, прежде всего механических перегрузок. Необходимо ограничение механической нагрузки на структуры, которые вовлечены в конкретное поражение. При выраженном воспалении их показан полный покой с использованием ортезов, лангет в острый период заболевания. Двигательный режим, лечебная физкультура, массаж, мануальная терапия должны носить механически щадящий характер и осуществляться в безболевогой зоне.

Локальная инъекционная терапия, прежде всего глюкокортикоидами (ГК) с учетом анатомо-морфологических особенностей ППАТ, показаний, противопоказаний, правильно выбранной дозы ГК, числа и кратности введения, позволяет добиться хороших клинических результатов в лечении ППАТ.

Также используются анальгетики, слабые опиоиды, миорелаксанты, седативные препараты. При стихании острого процесса используются физические методы: тепло и криотерапия, магнито-, лазеротерапия, электро- и фонофорез, грязевые аппликации, бальнеолечение. Применяются ударно-волновая терапия и методы психической релаксации. В

случае возникновения ППАТ на фоне ревматических болезней необходимо лечение основного заболевания.

ППАТ как частный вид скелетно-мышечных болезней независимо от этиологии во многом обусловлены едиными патогенетическими закономерностями, определяющими появление и переход заболевания в хроническое состояние. Эффективное купирование болевого синдрома – первоочередная задача фармакотерапии ППАТ, т. к. боль представляет наиболее тягостное ощущение, определяющее тяжесть страданий и снижение качества жизни пациента [13].

Противовоспалительные средства являются непременным условием терапии ППАТ, включая прежде всего нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) локального (накожного) и системного (перорального, ректального и внутримышечного) применения. Лечебная эффективность и переносимость различных НПВП у каждого пациента индивидуальны, и при назначении НПВП необходим строго персональный подход с оценкой эффективности и побочных действий применяемого препарата [14, 15].

Для противовоспалительного и обезболивающего действия желателно использовать Амелотекс (международное непатентованное название – мелоксикам) – НПВП, относящийся к классу оксикамов, производных этинолиевой кислоты, обладающий анальгетическим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. Мелоксикам преимущественно ингибирует ферментативную активность ЦОГ-2, подавляет синтез простагландинов в области воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках, реже вызывает эрозивно-язвенные поражения ЖКТ по сравнению с другими НПВП. Мелоксикам имеет ряд иных фармакологических свойств, позволяющих прогнозировать его высокую эффективность при лечении боли и воспаления: влияние на синтез важнейших провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α), блокада синтеза металлопротеиназ, антигистаминное действие, снижение активности агрессивных клеток (макрофагов и нейтрофилов) в очагах воспаления и др. [16–18].

Амелотекс выпускается в виде раствора для внутримышечного введения, свечей, таблеток и геля. Одна ампула (1,5 мл) содержит в качестве активного вещества 15 мг мелоксикама.

Для купирования болевого и воспалительного синдрома при ППАТ желателно использовать внутримышечный способ введения лекарственного препарата ввиду быстрого лечебного эффекта и минимального побочного воздействия на ЖКТ. При невозможности внутримышечных инъекций, во избежание отрицательного воздействия на ЖКТ возможно альтернативное назначение НПВП в виде ректальных свечей (при этом снижается риск развития гастропатий).

В начале лечения, в острый период, желателно проведение курса внутримышечных инъекций Амелотекса по 1,5 мл 1 р./сут 10–15 дней или ректальное использование Амелотекса по 1 свече 1 р./сут на протяжении 1–2-х недель. Далее при сохранении клиники возможен переход на пероральное применение – 15 мг/сут. На период лечения ППАТ Амелотексом желателно использовать гелевую форму препарата: наносить на область поражения параартикулярных тканей 3–6 р./сут в течение 10–14 дней.

Таким образом, к лечению ППАТ необходим дифференцированный подход, т. к. данные заболевания носят собирательный характер и включают патологию энтезисов,

связок, сухожилий мышц, параартикулярных сумок и т. п. В патогенезе развития ППАТ лежат различные травматические, воспалительные и дегенеративно-дистрофические механизмы. Лечение ППАТ должно проводиться комплексно, с исключением травмирующих факторов, упорядоченным двигательным режимом, с физическими методами, локальной инъекционной стероидной терапией, а также НПВП, включая различные формы Амелотекса. Амелотекс является препаратом выбора при наличии относительных противопоказаний к приему НПВП, а также при неэффективности других методов лечения.

Литература

1. Годзенко А.А. Лечение периартикулярных болевых синдромов // РМЖ. 2012. № 7. С. 382–384 [Godzenko A.A. Lechenie periartikulyarnykh bolevykh sindromov // RMZh. 2012. № 7. S. 382–384 (in Russian)].
2. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Орлова Е.С., Ермакова Ю.А. «Малая» ревматология: несистемная ревматическая патология окколосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 1 // Современная ревматология. 2015. № 9(2). С. 4–15 [Karateev A.E., Karateev D.E., Orlova E.S., Ermakova Ju.A. «Malaja» revmatologija: nesistemnaja revmaticheskaja patologija okolosustavnykh mjagkih tkanej verhnjej konechnosti. Chast' 1 // Sovremennaja revmatologija. 2015. № 9(2). S. 4–15 (in Russian)].
3. Benjamin M., McGonagle D. Histopathologic Changes at «Synovio-Enthesal Complexes» Suggesting a Novel Mechanism for Synovitis in Osteoarthritis and Spondylarthritis // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 56 (11). P. 3601–3609.
4. Хитров Н.А. Параартикулярные ткани: варианты поражения и их лечение // РМЖ. 2017. № 3. С. 177–184 [Hitrov N.A. Paraartikulyarnye tkani: varianty porazhenija i ih lechenie // RMZh. 2017. № 3. S. 177–184 (in Russian)].
5. Федорова Н.Е. Бурсит // Медицинская помощь. 1995. №1. С. 19–21 [Fedorova N.E. Bursit // Medicinskaja pomoshh'. 1995. №1. S. 19–21 (in Russian)].
6. Григорьева В.Д., Федорова Н.Е. Диагностика и лечение анзеринового и трохантерического бурсита // Терапевтический архив. 1997. № 5. С. 61–63 [Grigor'eva V.D., Fedorova N.E. Diagnostika i lechenie anzerinovogo i trohantericheskogo bursita // Terapevticheskij arhiv. 1997. № 5. S. 61–63 (in Russian)].
7. Diagnostic imaging. Orthopedics. Edit. by D.W. Stoller. 1st ed. // Salt Lake City: AMIRSYS Inc, 2004. P. 159–161.
8. Хитров Н.А. Киста Бейкера: варианты течения, сонографический контроль и лечение // Современная ревматология. 2009. № 1. С. 44–48 [Hitrov N.A. Kista Bejkera: varianty techenija, sonograficheskij kontrol' i lechenie // Sovremennaja revmatologija. 2009. № 1. S. 44–48 (in Russian)].
9. Луговец С.Г., Мач Э.С., Пушкова О.В. Киста Бейкера // Российская ревматология. 1998. № 2. С. 52–55 [Lugovec S.G., Mach Je.S., Pushkova O.V. Kista Bejkera // Rossijskaja revmatologija. 1998. № 2. S. 52–55 (in Russian)].
10. Миронов С.П., Орleckий А.К., Николаев К.А. Современные подходы к диагностике и лечению кист подколенной области // Кремлевская медицина. 2005. № 2. С. 33–36 [Mironov S.P., Orleckij A.K., Nikolaev K.A. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju kist podkolennoj oblasti // Kremlevskaja medicina. 2005. № 2. S. 33–36 (in Russian)].
11. Дьяченко А.А., Львов С.Е. Диагностика болезни Осгуда–Шлаттера (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. 2008. № 2(48). С. 99–102 [D'jachenko A.A., Lvov S.E. Diagnostika bolezni Osguda–Shlattera (obzor literatury) // Travmatologija i ortopedija Rossii. 2008. № 2(48). S. 99–102 (in Russian)].
12. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. «Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология окколосуставных мягких тканей области таза и нижней конечности. Часть 3 // Современная ревматология. 2015. № 9(4). С. 68–76 [Karateev A.E., Karateev D.E. «Malaja revmatologija»: nesistemnaja revmaticheskaja patologija okolosustavnykh mjagkih tkanej oblasti taza i nizhnjej konechnosti. Chast' 3 // Sovremennaja revmatologija. 2015. № 9(4). S. 68–76 (in Russian)].
13. Каратеев А.Е., Мисиюк А.С. Нестероидные противовоспалительные препараты как первая ступень при лечении скелетно-мышечной боли // Современная ревматология. 2015. № 9(3). С. 61–69 [Karateev A.E., Misijuk A.S. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty kak pervaja stupen' pri lechenii skeletno-myshechnoj boli // Sovremennaja revmatologija. 2015. № 9(3). S. 61–69 (in Russian)].
14. Каратеев А.Е., Барскова В.Г. Критерии выбора нестероидного противовоспалительного препарата // Справочник практического врача. 2007. Т. 5. № 5. С. 13–17 [Karateev A.E., Barskova V.G. Kriterii vybora nesteroidnogo protivovospalitel'nogo preparata // Spravochnik prakticheskogo vracha. 2007. T. 5. № 5. S. 13–17 (in Russian)].
15. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // РМЖ. 2006. Т. 14. №25. С. 1769–1777 [Nasonov E.L., Karateev A.E. Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendacii // RMZh. 2006. T. 14. № 25. S. 1769–1777 (in Russian)].
16. Feldman M., McMahon A.T. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132. P. 134–143.
17. Годзенко А.А. Перспективы применения мелоксикама в лечении суставных синдромов // РМЖ. 2006. Т. 14. № 25. С. 1846–1848 [Godzenko A.A. Perspektivy primeneniya meloksikama v lechenii sustavnykh sindromov // RMZh. 2006. T. 14. № 25. S. 1846–1848 (in Russian)].
18. Zeidler H., Kaltwasser J.P., Leonard J.P. et al. Prescription and Tolerability of Meloxicam in Day-to-Day Practice: Postmarketing Observational Cohort Study of 13,307 Patients in Germany // J. Clin. Rheumatol. 2002. Vol. 8(6). P. 305–315.



АМЕЛОТЕКС® ПЕРВЫЙ* В РОССИИ ГЕЛЬ С МЕЛОКСИКАМОМ



ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ
ДЕЙСТВИЕ



ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ



* По данным Ежемесячного розничного аудита фармацевтического рынка России, проводимого ЗАО «Группа ДСМ» (DSM Group), по состоянию на 11.08.2016 г.

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ № ЛП-002479

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Полиневропатия при ревматоидном артрите: значение в патогенезе болевого синдрома

К.М.Н. Е.С. Филатова, профессор Ш.Ф. Эрдес

ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается патогенез болевого синдрома при ревматоидном артрите (РА). Приведены данные литературы и данные собственного исследования о распространенности и значении полиневропатии в патогенезе периферической нейропатической боли. Среди неврологических нарушений при РА выявляется поражение периферической нервной системы, например сенсорная или сенсомоторная аксональная невропатия, демиелинизирующая полиневропатия, миелопатия, туннельный синдром. Моторные нарушения трудно диагностируемы вследствие имеющихся деформаций суставов, ограничения активных и пассивных движений, сопутствующей мышечной атрофии. Поэтому сложно оценить причину пареза – наступает он вследствие суставной патологии или поражения периферических нервов.

В комплексную терапию нейропатического компонента боли при РА входят нестероидные противовоспалительные препараты, базисная противовоспалительная, глюкокортикостероидная и генно-инженерная биологическая терапия, направленная на лечение основного заболевания, препараты центрального действия (анктиконвульсанты и антидепрессанты), а также витамины группы В. Помимо репарации пораженных нейронов, регенерации периферических нервов, активизации синтеза миелиновой оболочки нервного волокна и транспортных белков в аксонах, эти препараты оказывают также анальгетический эффект.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, полиневропатия, витамины группы В, болевой синдром.

Для цитирования: Филатова Е.С., Эрдес Ш.Ф. Полиневропатия при ревматоидном артрите: значение в патогенезе болевого синдрома // РМЖ. 2017. № 7. С. 470–473.

ABSTRACT

Polyneuropathy in rheumatoid arthritis: its role in the pathogenesis of pain syndrome

Filatova E.S., Erdes S.F.

Scientific and Research Institute of Rheumatology named after V. A. Nasonova, Moscow

The article discusses the pathogenesis of pain syndrome in rheumatoid arthritis (RA). The literature data and the material of own research are given to show the prevalence and confirm the importance of polyneuropathy in the pathogenesis of peripheral neuropathic pain in this category of patients. Among neurological disorders in RA, peripheral nervous system damage is detected, for example, sensory or sensory motor axonal neuropathy, demyelinating polyneuropathy, myelopathy, tunnel syndrome. Motor disorders are difficult to diagnose due to existing deformities of joints, limitation of active and passive movements, concomitant muscle atrophy. Thus, it is difficult to assess, if paresis is observed due to articular pathology or peripheral nerve damage.

Complex therapy of the neuropathic pain component (NPC) in RA is carried out with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), basic anti-inflammatory, glucocorticosteroid and genetically engineered biological therapy (GEBT) aimed at treating the underlying disease, central action drugs (anticonvulsants and antidepressants), and also B group vitamins. In addition to reparative effect on the damaged neurons, acceleration of the regeneration of peripheral nerves, activation of the synthesis of the myelin sheath of the nerve fiber and transport proteins in axons, these drugs have also an analgesic effect.

Key words: rheumatoid arthritis, polyneuropathy, B group vitamins, pain syndrome.

For citation: Filatova E.S., Erdes S.F. Polyneuropathy in rheumatoid arthritis: its role in the pathogenesis of pain syndrome // RMJ. 2017. № 7. P. 470–473.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита, с возможным развитием полиорганного поражения и тяжелых осложнений, таких как вторичный амилоидоз. РА представляет собой наиболее распространенное аутоиммунное заболевание, регистрируется во всех странах мира и во всех климатогеографических зонах, во всех возрастных, расовых и этнических группах, поражая

0,5–2% взрослого населения в наиболее работоспособном возрасте – 35–55 лет [1–3]; женщины болеют чаще чем мужчины (соотношение женщин и мужчин 3:1). По данным 2012 г., заболеваемость РА в РФ составляет 241,3 на 100 тыс. населения [4].

Основными клиническими проявлениями РА являются суставные поражения в виде эрозивного артрита с болью и припухлостью пораженных суставов, утренняя скованность, образование ревматических узелков. В развернутых стадиях заболевания возникают деформации пораженных суставов, повреждения связочного аппарата и синовиаль-

ной сумки. Помимо поражения суставов для пациентов с РА характерно развитие системных внесуставных проявлений, таких как ревматоидный васкулит, плеврит, перикардит, синдром Фелти, периферическая полиневропатия, поражение глаз, гломерулонефрит [5].

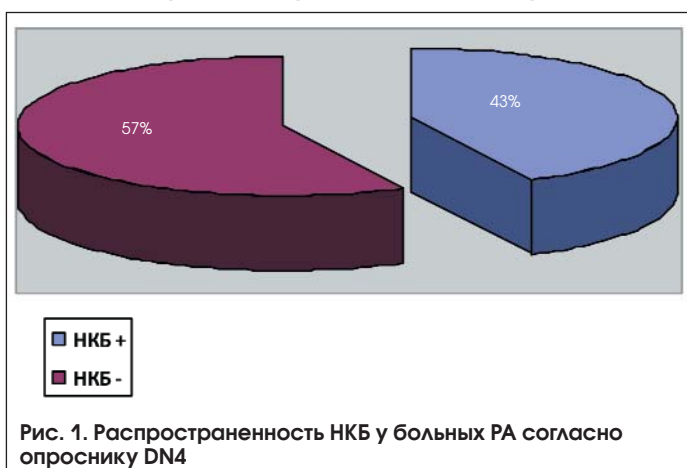
Наиболее характерным проявлением заболевания, наряду с прогрессирующим поражением суставов, потерей подвижности, утомляемостью, внесуставными проявлениями, является хронический болевой синдром, локализованный обычно в области суставов. Именно хронический болевой синдром служит ведущей жалобой пациентов и оказывает решающее влияние на снижение качества жизни. Боль рассматривают как показатель активности болезни, и в то же время активность заболевания не всегда является предиктором интенсивности боли и нарушения функции суставов.

Неврологические нарушения при РА

В настоящее время существует ряд клиничко-экспериментальных исследований, демонстрирующих роль врожденных механизмов в патогенезе болевого синдрома при РА [6–8]. Наряду с клиническими признаками воспаления у пациентов с РА наблюдаются специфические сенсорные феномены, характерные для невропатической боли [9–11].

Среди неврологических нарушений при РА наиболее часто выявляется поражение периферической нервной системы (ПНС) [12]. Американскими ревматологами было проведено клиническое, электрофизиологическое и патоморфологическое исследование ПНС у 108 больных РА. У 62 обследованных (57,4%) выявлены электрофизиологические доказательства наличия невропатии. Среди них 53 (85,5%) имели чисто сенсорную или сенсомоторную аксональную невропатию, а 9 (14,5%) – демиелинизирующую полиневропатию. Синдром запястного канала выявлен у 11 из 108 больных. Поражения ПНС имели разнообразную клиническую картину: боль, парестезии, моторные и сенсорные нарушения. Авторы обращали внимание на то, что эти симптомы могут имитировать суставную боль или сопровождать ее. Однако не было получено данных о взаимосвязи неврологических проявлений с длительностью заболевания, наличием эрозий, деформаций суставов и приемом противовоспалительных препаратов [13].

В целом, по данным литературы, частота неврологических осложнений у больных РА имеет большой разброс (от 0,5 до 85%) и представлена преимущественно полиневропатией (сенсорной, моторной или сенсомоторной), а также



множественными мононевропатиями, шейной миелопатией или туннельным синдромом [14–18].

Полиневропатия, при которой поражаются как двигательные (моторные), так и чувствительные (сенсорные) волокна, выявляется более чем в 50% случаев. На сегодняшний день трудными для диагностики остаются моторные нарушения, поскольку имеющиеся деформации суставов с ограничением активных и пассивных движений, сопутствующей мышечной атрофией зачастую препятствуют определению причины пареза: патология суставов или патология периферических нервов. Полиневропатия характерна больше при длительном течении болезни [11, 13, 18].

Основной причиной поражения ПНС являются васкулит и ишемия сосудов, питающих периферические нервы. Диагностика поражения ПНС основывается на чувствительных нарушениях в дистальных отделах конечностей, снижении поверхностной и глубокой чувствительности, данных стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) (снижение скорости распространения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам и М-ответа в дистальных отделах конечностей).

В 2012 г. нами проведено исследование с целью выявить нейропатический компонент боли (НКБ) у больных с РА. Обследовано 183 пациента с достоверным РА, (средний возраст $46,5 \pm 11,7$ года) с длительностью заболевания от 3-х месяцев до 30 лет (в среднем $9,1 \pm 7,6$ года) [19]. По данным опросника DN4 для диагностики вида боли, 73 пациента (43%) набрали 4 и более баллов, что свидетельствует о нейропатическом характере боли (рис. 1).

Статистический анализ 2-х групп пациентов – с НКБ (НКС+) и без НКБ (НКС-) – показал, что с увеличением возраста больного, длительности заболевания, клинической стадии и снижением функциональных возможностей возрастает вероятность наличия НКБ у больного. Причем индекс DAS28, позволяющий определить активность болезни и эффективность терапии при РА, и СОЭ не являются предикторами боли.

Анализ болевого синдрома с помощью наиболее популярного в России опросника DN4 [20] выявил различные качественные характеристики хронического болевого синдрома у пациентов с РА. Наиболее частыми дескрипторами невропатической боли были прострелы, похожие на



удар током (51%), ползание мурашек (40%), покалывание (54%) и онемение (57%).

Исследование неврологического статуса выявило у пациентов с НКБ в 96% случаев поражение ПНС, которое было представлено дистальной сенсомоторной полиневропатией (55%), туннельным синдромом (14%), мононевропатией (19%), шейной миелопатией (4%), сочетанием полиневропатии с туннельным синдромом (4%). Лишь у 4% поражение ПНС отсутствовало [21]. Полиневропатия чаще выявлялась у пациентов более старшего возраста, длительно болеющих РА, что подтвердило данные зарубежных коллег (рис. 2).

Для подтверждения полиневропатии пациентам проведена стимуляционная ЭНМГ, которая выявила преимущественное снижение скорости распространения возбуждения и амплитуды М-ответа в дистальных отделах конечностей, что позволило говорить о наличии у них смешанного типа поражения ПНС – аксонального и демиелинизирующего.

Основные принципы терапии невропатической боли при РА

Проведенное нами исследование показало, что хронический суставной болевой синдром при РА носит смешанный характер. Наряду с ноцицептивным компонентом, обусловленным воспалением, у 43% пациентов преобладает НКБ, что требует комплексной терапии. Наряду с НПВП, базисной противовоспалительной, глюкокортикостероидной и генно-инженерной биологической терапией, направленной на основное заболевание и ноцицептивный компонент, необходимо рассмотреть терапию невропатического компонента. Согласно международным рекомендациям, наряду с вышеуказанными препаратами, для лечения НКБ необходимо использовать препараты центрального действия (антikonвульсанты и антидепрессанты) и витамины группы В.

В течение многих лет ученые занимаются клиническими исследованиями применения при различных неврологических заболеваниях витаминов группы В, прежде всего витаминов В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианокобаламин), обладающих определенным механизмом действия.

- Тиамин (В₁) оказывает репаративное действие на пораженные нейроны, а также замедляет прогрессирование поражения сосудистого русла.
- Пиридоксин (В₆) оказывает нейротропное действие (активируя синтез миелиновой оболочки нервного волокна и транспортных белков в аксонах, ускоряет процесс регенерации периферических нервов) и противоболевое действие.
- Цианокобаламин (В₁₂) активно влияет на энергообеспечение клеток, синтез белка, регенерацию нервной ткани [22–24].

На сегодняшний день уже не ставится под сомнение аналгетический эффект этих витаминов [22, 25, 26] и целесообразность их использования в лечении болевых синдромов с сенсорными нарушениями, а также в комплексной терапии невропатической боли с применением Габапентина [27, 28]. В 2016 г. А. Mimenza и S. Aguilar провели исследование с применением антikonвульсантов и витаминов В₁ и В₁₂ у больных с диабетической полиневропатией. В течение 12 нед. пациентам с болевой формой диабетической полиневропатии проводили терапию по 2-м схемам: 1) Габапентин 300–3600 мг + В₁₂ (20 мг) и В₁ (100 мг);

2) Прегабалин 75–600 мг. Достоверное снижение выраженности болевого синдрома получено в обеих группах, однако комбинация Габапентина с витаминами В₁ и В₁₂ позволяла использовать меньшие дозы антikonвульсанта, что является немаловажным аспектом.

Спектр заболеваний нервной системы, при которых патогенетически обосновано применение витаминов группы В, разнообразен. Полиневропатия как основной этиологический фактор периферической нейропатической боли у больных с РА – один из основных показаний к применению витаминов группы В.

Оригинальным препаратом, содержащим комплекс витаминов В₁, В₆, В₁₂, является Нейробион (МЕРК), он оказывает тройное действие на нейроны: нормализует обмен углеводов (за счет витамина В₁); увеличивает синтез нейромедиаторов (за счет витамина В₆); стимулирует синтез защитной миелиновой оболочки (за счет витамина В₁₂). Препарат выпускается в 2-х формах: инъекционной и таблетированной, при этом отсутствие в препарате лидокаина снижает риск развития аллергии.

Показания к применению препарата Нейробион (МЕРК):

- невропатическая боль при полинейропатии;
- болевой синдром при заболеваниях позвоночника (люмбоишиалгия, плексопатия, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника);
- невриты и невралгии (невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, межреберная невралгия).

Схемы применения препарата Нейробион (МЕРК) различаются в зависимости от интенсивности болевого синдрома. При выраженном болевом синдроме лечение целесообразно начинать с внутримышечного введения 3 мл/сут (1 ампула) до снятия острых симптомов. После уменьшения выраженности симптомов или при умеренной их тяжести назначают по 3 мл (1 ампула) 3 р./нед. в течение 2–3-х недель. В целях профилактики рецидива рекомендуется поддерживающая схема: внутрь по 1 таблетке 1–3 р./сут в течение 1–1,5 мес. или по назначению врача.

Следует обратить внимание, что при длительном курсе терапии (18 нед.) диабетической полиневропатии витаминами группы В не наблюдалось побочных эффектов, которые могли бы свидетельствовать о передозировке препарата [29].

Синергическое взаимодействие препаратов с различными механизмами действия обуславливает больший болеутоляющий эффект при меньших неблагоприятных явлениях.

Литература

1. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 264 с. [Klinicheskie rekomendacii. Revmatologija / pod red. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2008. 264 s. (in Russian)].
2. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с. [Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2008. 720 s. (in Russian)].
3. Юдельсон Я.Б., Нечаев В.И. Морфо-функциональные аспекты вертебронеурологии // Неврологический журнал. 2000. Т. 5. № 6. С. 33 [Judel'son Ja.B., Nechaev V.I. Morfo-funkcional'nye aspekty vertebronevrologii // Nevrologicheskij zhurnal. 2000. T. 5. № 6. S. 33 (in Russian)].
4. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015. № 53(2). С. 120–124 [Balabanova R.M., Jerdes Sh.F. Rasprostranennost' revmaticheskikh zabolevanij v Rossii v 2012–2013 gg. // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2015. № 53(2). S. 120–124 (in Russian)].
5. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 90–231 [Revmatologija: klinicheskie rekomendacii / pod red. akad. RAMN E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media, 2010. S. 90–231 (in Russian)].

6. Kalk N.J., Schweinhardt P. et al. Functional magnetic resonance imaging of central processing of clinical and experimental pain in rheumatoid arthritis // Abstracts 11th world congress on pain August 21–26, 2005. Sydney, Australia. 502. P. 108.
7. Rowbotham M., Kidd B.L., Porreca F. Role of central sensitization in chronic pain: Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis compared to neuropathic pain // World Congress on pain (11th; 2005; Sydney, N.S.W.). P. 231–250.
8. Nicola J. Kalk, Petra Schweinhardt et al. Functional magnetic resonance imaging of central processing of clinical and experimental pain in rheumatoid arthritis // Abstracts 11th world congress on pain August 21–26, 2005. Sydney, Australia. 502. P. 108.
9. Задорина Г.Н., Эрдес Ш.Ф., Алексеев В.В. Особенности болевого синдрома при поражении шейного отдела позвоночника у пациентов с ревматоидным артритом // Боль. 2009. № 3(24). С. 60–61 [Zadorina G.N., Jerdes Sh.F., Alekseev V.V. Osobennosti boleвого sindroma pri porazhenii shajnoho otdela pozvonochnika u pacientov s revmatoidnym artritom // Bol'. 2009. № 3(24). С. 60–61 (in Russian)].
10. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Эрдес Ш.Ф., Филатова Е.Г. Особенности хронического болевого синдрома различных ревматических заболеваний // Consilium Medicum (прил.) Неврология и ревматология. 2016. № 2. С. 22–25 [Filatova E.S., Turovskaja E.F., Alekseeva L.I., Jerdes Sh.F., Filatova E.G. Osobennosti hronicheskogo boleвого sindroma razlichnyh revmaticheskikh zabolevanij // Consilium Medicum (прил.) Nevrologija i revmatologija. 2016. № 2. С. 22–25 (in Russian)].
11. Ramos-Remus C., Duran-Barragan S., Castillo-Ortiz J.D. Beyond the joints. Neurological involvement in rheumatoid arthritis // Clin Rheumatol. 2012. Vol. 31. P. 1–12.
12. Рачин А.П., Юдельсон Я.Б. Доказательная фармакоаналитика терапии остеоартроза // Фарматека. 2007. № 19. С. 81 [Rachin A.P., Judelson Ya.B. Dokazatel'naja farmakokanalitika terapii osteoartroza // Farmateka. 2007. № 19. С. 81 (in Russian)].
13. Agarwal V., Singh R., Wiclaw, Chauhan S. et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis // Clin Rheumatol. 2008. Vol. 27. P. 841.
14. Good A.F., Christopher R.P., Koepke G.H., Bender L.F., Tarter M. Peripheral neuropathy associated with rheumatoid arthritis: a clinical and electrodiagnostic study of 70 consecutive rheumatoid arthritis patients // Ann Intern Med. 1965. Vol. 63. P. 87–99.
15. Lanzillo B., Psappone N., Criscil C. et al. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum 1998. Vol. 41. P. 1196–1202.
16. Nadkar M.Y., Agarwal R., Samant R.S., Chhugani S.S., Idgunji S.S., Iyer S., Borges N.E. Neuropathy in rheumatoid arthritis // J Assoc Physicians India. 2001. Vol. 49. P. 217–220.
17. Meirinhos T., Aguiar R., Ambrósio C., Barcelos A. Neuropathic pain in rheumatic diseases: a cross-sectional study // Ann Rheum Dis. 2014. Vol. 73. P. A76.
18. Bayrak A.O., Durmus D., Durmaz Y. et al. Electrophysiological assessment of polyneuropathic involvement in rheumatoid arthritis: relationship among demographic, clinical and laboratory findings // Neurol Res. 2010. Vol. 32. P. 711–714.
19. Филатова Е.С. Неврогенный компонент боли у больных ревматоидным артритом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/nevrogennyy-komponent-boli-u-bolnyh-revmatoidnym-artritom> ссылка активна на 16.10.2016 [Filatova E.S. Nevrogennyj komponent boli u bolnyh revmatoidnym artritom: dis. ... kand. med. nauk. M., 2012. Dostupno po: <http://medical-diss.com/medicina/nevrogennyy-komponent-boli-u-bolnyh-revmatoidnym-artritom> ssylka aktivna na 16.10.2016 (in Russian)].
20. Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром // Серия «Актуальные вопросы медицины». М., 2009. 115 с. [Rachin A.P., Jakunin K.A., Demeshko A.V. Miofascial'nyj bolevoj sindrom // Serija «Aktual'nye voprosy mediciny». M., 2009. 115 s. (in Russian)].
21. Филатова Е.С., Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Эрдес Ш.Ф., Филатова Е.Г. Анализ патогенетических механизмов хронической суставной боли у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014. № 52(6). С. 631–635 [Filatova E.S., Turovskaja E.F., Alekseeva L.I., Jerdes Sh.F., Filatova E.G. Analiz patogeneticheskikh mehanizmov hronicheskoy sustavnoj boli u bolnyh revmatoidnym artritom i osteoartrozom kolennyh sustavov // Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2014. № 52(6). С. 631–635 (in Russian)].
22. Емельянова А.Ю., Зиновьева О.Е. Витамин В₁₂ в лечении заболеваний нервной системы // РМЖ. 2016. № 7. С. 429–433 [Emeljanova A.Ju., Zinov'eva O.E. Vitamin V12 v lechenii zabolevanij nervnoj sistemy // RMZH. 2016. № 7. С. 429–433 (in Russian)].
23. Jurna I. Analgetic and analgesia-potentiating action of B vitamins // Schmerz. 1998. Vol. 12 (2). P. 136–141.
24. Киричек Л.Т. Фармакология витаминов // Международный медицинский журнал. 2001. Т. 7. № 4. С. 97–104 [Kirichek L.T. Farmakologija vitaminov // Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal. 2001. T. 7. № 4. С. 97–104 (in Russian)].
25. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // РМЖ. 2008. № 16. С. 35–39 [Danilov A.B. Primenenie vitaminov grupy V pri boljah v spine: novye anal'getiki? // RMZH. 2008. № 16. С. 35–39 (in Russian)].
26. Строков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Применение высоких доз витаминов группы В в неврологии // Трудный пациент. 2009. № 10. С. 17–22 [Strokov I.A., Ahmedzhanova L.T., Soloha O.A. Primenenie vysokih doz vitaminov grupy V v nevrologii // Trudnyj pacient. 2009. № 10. С. 17–22 (in Russian)].
27. Sun Y., Lai M.S., Lu C.J. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials // Acta Neurol Taiwan. 2005. Vol. 14(2). P. 48–54.
28. MimenzaA., Aguilar S. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy // Journal of Diabetes Research. 2016. Vol. 6. P. 1–8.
29. Janka H.U., Rietzel S., Mehnert H. The influence of Neurobion on temperature sensitivity in patients with diabetic polyneuropathy // Pharmakologie und Klinische Anwendung hochdosierter B Vitamine. Darmstadt, 1991. P. 87–97.



Нейробион® – оригинальная разработка компании Мерк, применяется в 70 странах мира¹

- Восстанавливает структуру и функцию нервных волокон²
- Показан при нейропатической боли³
- Содержит три активных витамина В₁, В₆ и В₁₂ в инъекционной и таблетированной форме³
- Ниже риск аллергии⁴



Боль в спине



Нейропатическая боль



Полинейропатия



1. <http://www.pnewswire.co.uk/news-releases/merck-serono-celebrates-the-50-year-anniversary-of-neurobion-159834275.html>. 2. Tong HJ Influence of neurotropic vitamins on the nerve conduction velocity in diabetic neuropathy. Ann Acad. Med Singapore 1980; 9; Janka HU et al. The influence of Neurobion on temperature sensitivity in patients with diabetic polyneuropathy In: Hrsg: Rietbrock N. Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-vitamine-stein-dkoff. Verlag, Darmstadt, 1991: 87-97. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион ЛСР-004589/08-070513. 4. Не содержит лидокаин (Инструкция по применению лекарственного препарата Нейробион® ЛСР-004589/08-070513). Информация для медицинских специалистов. Для использования на медицинских конференциях.

Охроноз как причина вторичного остеоартроза

К.м.н. И.Б. Башкова^{1,2}, к.м.н. В.А. Кичигин¹, Р.Ш. Шаипов², Н.А. Крючков², Н.В. Безлюдная²,
С.Н. Дидиченко², Л.В. Борисова²

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

²ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» МЗ РФ, Чебоксары

РЕЗЮМЕ

Охроноз — редко встречающееся метаболическое заболевание, возникающее вследствие мутации гена гомогентизат-1,2-диоксигеназы, приводящей к накоплению в организме гомогентизиновой кислоты (ГТК). Циркулирующая ГТК под действием тирозиназы превращается в алкаптон, часть которого выводится почками, в большей же степени пигмент откладывается в хряще и соединительной ткани. Охроноз характеризуется тремя основными признаками, возникающими в определенном хронологическом порядке: с рождения становится заметным потемнение мочи при контакте с воздухом, затем в возрасте 20–30 лет появляется пигментация ушных раковин и склер, а в поздней стадии заболевания, после 40 лет, манифестируют охронотическая спондило- и артропатия. Приводятся два клинических случая поздней диагностики охроноза с развитием и быстрым прогрессированием вторичного остеоартроза (ОА), потребовавшим последовательного проведения эндопротезирования (ЭП) двух крупных суставов у каждого пациента. Особенностью обоих наблюдений явилось снижение минеральной плотности кости в проксимальном отделе бедра при ложнонормальной в поясничном отделе позвоночника. В одном случае течение ОА осложнилось развитием асептического некроза головки бедренной кости. Поздняя диагностика охроноза приводит к невозможности проведения своевременной патогенетической терапии и неизбежности радикального лечения.

Ключевые слова: алкаптонурия, охроноз, охронотическая артропатия, вторичный остеоартроз, асептический некроз, остеопороз, эндопротезирование.

Для цитирования: Башкова И.Б., Кичигин В.А., Шаипов Р.Ш. и др. Охроноз как причина вторичного остеоартроза // РМЖ. 2017. № 7. С. 474–480.

ABSTRACT

Ochronosis as a cause of secondary osteoarthritis

Bashkova I.B.^{1,2}, Kichigin V.A.¹, Shaipov R.Sh.², Kryuchkov N.A.², Bezlyudnaya N.V.², Didichenko S.N.², Borisova L.V.²

¹Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary,

²The Federal center of traumatology, orthopedics and endoprosthesis replacement, Cheboksary

Ochronosis is a rare metabolic disease that occurs due to mutation of homogentisate 1,2-dioxygenase gene, and leads to accumulation of homogentisic acid (HTA) in the body. Affected by tyrosinase, circulating HTA converts into alcapton, part of which is excreted by kidneys, but the most of the pigment is deposited in cartilages and connective tissues. Ochronosis is characterized by three main symptoms occurring in a certain chronological order: since birth, it becomes noticeable that urine darkens when contacting with air, then, at the age of 20–30, ears and sclera become pigmented, and, in advanced stage of the disease, after 40, ochronotic spondilo- and arthropathy appear. The article reports about two clinical cases of the late diagnosis of ochronosis with the development and rapid progression of secondary osteoarthritis (OA), which demanded consequent endoprosthesis replacement of two large joints in both patients. A feature that was found out while observing both patients was the reduction of the bone mineral density (BMD) in the proximal femur when it was "false normal" in the lumbar spine. In one case, the course of OA was complicated by the development of avascular necrosis of the femoral head. Late diagnosis of ochronosis makes it impossible to manage pathogenetic therapy just in time and inevitably leads to the curative treatment.

Key words: alcaptonuria, ochronosis, ochronotic arthropathy, secondary osteoarthritis, avascular necrosis, osteoporosis, endoprosthesis replacement.

For citation: Bashkova I.B., Kichigin V.A., Shaipov R.Sh. et al. Ochronosis as a cause of secondary osteoarthritis // RMJ. 2017. № 7. P. 474–480.

Остеоартроз (ОА) представляет собой серьезную медико-социальную и экономическую проблему, обусловленную увеличением в обществе доли пожилых людей, а также людей, имеющих избыточную массу тела и ожирение. Огромные финансовые затраты связаны не только с наступлением временной или полной утраты трудоспособности пациентов, но и с проведением реконструктивных операций на суставах, в первую очередь с эндопротезированием (ЭП) крупных суставов нижних конечностей.

Выделяют первичный и вторичный ОА. Вторичный ОА развивается после травм, на фоне воспалительных, диспластических, метаболических, эндокринных и других заболеваний. Среди метаболических заболеваний указыва-

ется охроноз как одна из возможных причин возникновения и прогрессирования ОА.

Охроноз — редко встречающееся (распространенность — 1 случай на 100 тыс. — 1 млн человек [1, 2]) метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникающее вследствие мутации гена гомогентизат-1,2-диоксигеназы, расположенного на длинном плече 3 хромосомы [3], приводящей к снижению активности этого фермента и накоплению в организме промежуточного продукта метаболизма ароматических аминокислот (фенилаланина и тирозина) — гомогентизиновой кислоты (ГТК).

Дальнейшее превращение ГТК в малеилацетоацетат становится практически невозможным, накапливающаяся

ГТК под действием полифенолоксидазы (тирозины) превращается в охроотический меланиноподобный пигмент – алкаптон, часть которого выводится почками, придавая моче при этом темно-бурый цвет (рис. 1). Оставшаяся же часть откладывается в хряще и других соединительнотканых образованиях (кожа, склеры, связки, сухожилия, клапаны сердца и др.), также придавая им при микроскопическом исследовании своеобразную желто-коричневатую окраску, что послужило основой для формирования термина «охроноз» (ochronosis; от греч. ochros – желтый и nosos – болезнь).

Признаки ферментативной недостаточности могут наблюдаться вскоре после рождения. Выделение у ребенка мочи, быстро темнеющей при контакте с воздухом и оставляющей пятна на пеленках и одежде (так называемая алкаптонурия, гомогентизиновая ацидурия) – первый и самый ранний признак заболевания. При всей своей очевидности этому симптому, как правило, не уделяется достаточного внимания. Других проявлений охроноза в детском возрасте не описано.

Позднее, в связи с накоплением в тканях алкаптона, в возрасте 20–30 лет становятся заметными серо-голубоватое окрашивание и потеря эластичности ушных раковин, появляется темно-серая пигментация склер, изменяется цвет кожи в области носогубных складок, подмышечных впадин и ладоней [1]. Эти признаки имеют важное диагностическое значение при постановке диагноза охроноза.

Импрегнация полимеров ГТК в клапанах сердца, почках и предстательной железе неизменно сопровождается кальцификацией створок, фиброзного кольца аортального (реже – митрального) клапана и восходящего отдела аорты [4, 5], развитием мочекаменной болезни и вторичного пиелонефрита, а у мужчин – калькулезного простатита [6, 7].

Поражение позвоночника и крупных суставов у пациентов с охронозом обычно развивается к 40–50 годам [8, 9]. Первоначально отложения пигмента выявляются в фиброзном кольце и студенистом ядре межпозвонковых дисков, затем происходит прогрессирующее дегенеративное поражение поясничного отдела позвоночника с последующим вовлечением грудного отдела – так называемый охроотический спондилез [10]. Пациенты предъявляют

жалобы на боли в нижней части спины, усиливающиеся после физических нагрузок, и чувство «окаменения» в позвоночнике, сопровождающееся выраженным ограничением движений в нем. Такие пациенты, как правило, годами наблюдаются с диагнозом «остеохондроз поясничного отдела позвоночника с люмбалгией или люмбашиалгией».

При проведении рентгенографического исследования поясничного и грудного отделов позвоночника обнаруживают кальцификацию межпозвонковых дисков на всех уровнях с уменьшением их высоты на фоне относительно небольших остеофитов, а также обызвествление передней продольной и боковых связок позвоночника, сращение тел позвонков. Последний рентгенологический признак имитирует картину «бамбукового позвоночника», развивающегося в позднюю стадию анкилозирующего спондилита [11, 12]. В более ранней публикации нами были представлены основные дифференциально-диагностические признаки, позволяющие отличить охроотическую спондилопатию от анкилозирующего спондилита [13].

Обычно спустя несколько лет после поражения позвоночника в процесс вовлекаются крупные суставы – наиболее часто коленные (в 64% случаев), затем – плечевые (в 43%), реже – тазобедренные суставы (в 35%). Отложение алкаптона в хрящевой ткани приводит к потере эластичности и растрескиванию хряща, развитию и прогрессированию ОА, нередко сопровождающемуся хроническим персистирующим воспалением суставов. При этом пациенты могут предъявлять жалобы на боли в суставах, возникающие как во второй половине дня после физической нагрузки, так и в утренние часы, сопровождающиеся скованностью и тугоподвижностью (связанные с развитием синовиита). Одновременное наличие болей в суставах «механического» и «воспалительного» (реже) характера может затруднить постановку правильного диагноза.

Охроотическая артропатия неминуемо приводит к развитию в них тяжелых вторичных ОА, являющихся причиной инвалидизации пациентов и неизбежности в дальнейшем эндопротезирования (ЭП) крупных суставов [12, 14–19]. Описаны случаи, когда ЭП тазобедренных суставов потребовалось спустя 5 мес. [20] и 2 года [9] после появления болей в суставах. Мелкие периферические суставы при этом заболевании, как правило, не поражаются.

Кроме поражения хрящевой ткани возможно вовлечение в процесс и костной ткани. Так, ряд авторов отмечает, что у пациентов с охронозом может развиваться выраженный системный остеопороз [21, 22], который, вероятно, является одним из проявлений осложнения данной патологии и ограничивает возможности тотального ЭП крупных суставов.

Представляем собственное клиническое наблюдение охроотической спондило- и артропатии, осложнившейся развитием вторичного ОА и остеопороза у мужчины в возрасте 53 лет.

Клинический случай № 1.

Пациент В., 1962 г. р., с ноября 2013 г. находится под наблюдением врачей травматологов-ортопедов Федерального центра травматологии, ортопедии и эндопротезирования (ФЦТОЭ) г. Чебоксары. С интервалом в 22 мес. пациенту было выполнено ЭП обоих коленных суставов вследствие развития двустороннего вторичного гонартроза III рентгенологической стадии с вальгусной деформацией голеней, выраженным нарушением функции суставов.



Рис. 1. Потемнение мочи (контейнер слева) при стоянии на воздухе в течение 3 ч. Для сравнения – моча здорового человека (контейнер справа) после такой же экспозиции

Первый симптом заболевания – потемнение мочи при контакте с воздухом – был замечен родителями пациента еще в раннем возрасте. Изменение цвета ушных раковин и появление темно-серой пигментации склер (рис. 2) присоединились в возрасте 22 лет. В возрасте 37 лет впервые появились боли механического характера в поясничном отделе позвоночника, по поводу которых пациент за медицинской помощью не обращался, лекарственные препараты не принимал. Спустя 8 лет произошло значительное усиление болей, появились скованность и ограничение движений в поясничном отделе позвоночника, в тот же период присоединились боли и стойкая припухлость правого коленного сустава. Наблюдался у терапевта по месту жительства с диагнозами «первичный остеоартроз», «остеохондроз поясничного отдела позвоночника». Повышение артериального давления до максимальных цифр 215/110 мм рт. ст. стало поводом для исключения вторичного характера гипертонии, при ультразвуковом исследовании почек выявлены признаки мочекаменной болезни и пиелонефрита.

Через 4 года присоединились боли в левом коленном суставе, сопровождавшиеся его деформацией. Отмечалось лишь небольшое повышение острофазовых показателей крови – скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 22 мм/ч и С-реактивного белка до 12 мг/л.



Рис. 2. Пациент В., 53 года. Пигментные отложения на склерах

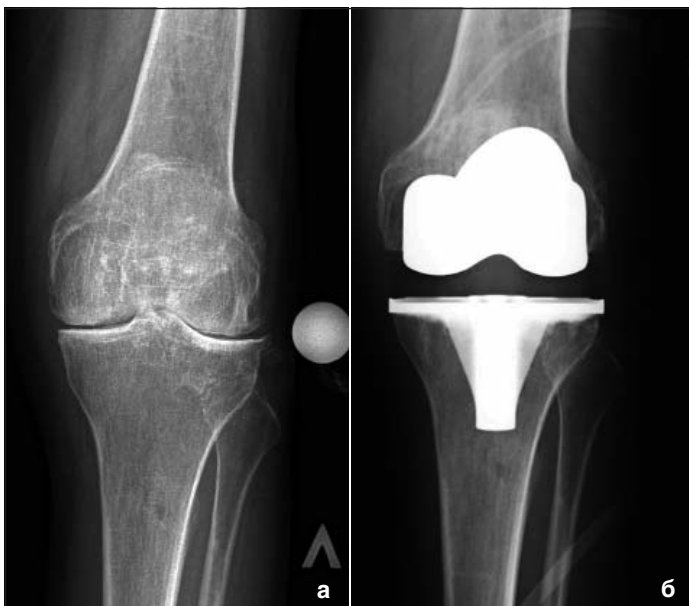


Рис. 3. Пациент В., 53 года. Рентгенограмма левого коленного сустава: до операции (а), после тотального ЭП (б)

В периоды обострения заболевания назначались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хондропротекторы, проводились курсы физиотерапевтического лечения с временным положительным эффектом. В возрасте 51 года был признан инвалидом третьей группы. Первая операция – тотальное цементное ЭП правого коленного сустава эндопротезом Zimmer LPS-Flex было проведено в возрасте 51 года, спустя 22 мес. в сентябре 2015 г. выполнено хирургическое вмешательство на контрлатеральном суставе – тотальное цементное ЭП левого коленного сустава (эндопротез Zimmer NexGen LPS) по поводу гонартроза III рентгенологической стадии (рис. 3а, 3б).

В обоих случаях после артротомии эвакуировано умеренное количество синовиальной жидкости, в синовиальной оболочке, связках, в толще суставного хряща, менисков, на субхондральной кости определялись отложения черного пигмента; при этом суставной хрящ был истончен, а местами отсутствовал (рис. 4а, 4б).

В послеоперационном периоде выполнен качественный тест на алкаптонирию (появление черного цвета мочи при добавлении раствора щелочи), который оказался положительным. С учетом указаний в анамнезе на боли в нижней части спины пациенту была выполнена рентгенография поясничного отдела позвоночника в боковой проекции (рис. 5), на которой выявлены сглаженность поясничного лордоза, кальцификация межпозвонковых дисков с уменьшением их высоты, обызвествление передней продольной связки позвоночника, повышение прозрачности тел позвонков.

В октябре 2014 г. при падении с высоты собственного роста получил закрытый чрезвертельный перелом правой бедренной кости, консолидация которого достигнута путем скелетного вытяжения. При проведении рентгенографии костей таза по поводу перелома также были выявлены рентгенологические признаки



Рис. 4. Пациент В., 53 года. Интраоперационная картина левого коленного сустава после выполнения артротомии (а), макроскопические изменения резецированных тканей суставного хряща и капсулы коленного сустава (б)

двустороннего коксартроза, соответствующие II стадии (сужение суставной щели, единичные остеофиты).

На этапе катамнеза через 1 год после второй операции ЭП пациент передвигается без опоры. Послеоперационные рубцы окрепли. Объем движений в оперированных суставах составил: сгибание – 110°, разгибание – 180°. На контрольных рентгенограммах положение компонентов эндопротезов стабильное.

Выявленные клинические (указание на выделение мочи, темнеющей на воздухе, наличие пигментации кожи ушных раковин и склер, прогрессирующее поражение позвоночника и крупных суставов, стойкий персистирующий синовит коленных суставов, положительный тест на алкаптонурию), рентгенологические (кальцификация межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника с уменьшением их высоты) и интраоперационные изменения хрящевой и соединительной ткани позволили диагностировать охроноз с поражением кожи, склер, суставов, позвоночника, почек и, вероятно, с развитием остеопороза.

Таким образом, охроноз был установлен спустя 30 лет после клинической манифестации заболевания в возрасте 22 лет. В 45 лет отмечено вовлечение в процесс коленных суставов с развитием в них вторичного гонартроза и персистирующего синовита, а уже спустя 6 лет наблюдалась стойкая утрата трудоспособности, и пациент нуждался в проведении ЭП коленных суставов.

Особенностью этого случая также явилось наличие клинического маркера остеопороза – низкоэнергетического перелома бедренной кости, произошедшего в возрасте 52 лет. При проведении перед вторым ЭП коленного сустава впервые двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выявлено выраженное снижение минеральной плотности в бедренной кости (Т-критерий составил -2,8 SD) при отсутствии изменений минеральной плотности в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий +0,6 SD). Лабораторные показатели фосфорно-кальциевого обмена были в пределах референсных значений. «Нормальное» значение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника является, вероятно, ложно завышенным, обусловленным кальцификацией межпозвонковых дисков и другими дегенеративными изменениями, в частности, формированием остеофитов и оксификацией связок позвоночника.

Было показано, что при охронозе наблюдается повышение экскреции с мочой N-концевого (аминотерминального) телопептида коллагена I типа [23, 24], являющегося чувствительным и специфичным маркером резорбции костной ткани. Авторы предположили, что отложение алкаптона в костный матрикс и клетки костной ткани могут

приводить к их повреждению, нарушению метаболизма коллагена и ускоренной потере костной массы.

О.С. Авдеева и соавт. описали случай развития вторичного остеопороза у пациента 48 лет, страдающего охронозом [22]. Однако причиной остеопороза, по мнению авторов, стали гипогонадизм и злоупотребление алкоголем. В нашем случае исключены эндокринные причины для развития вторичного остеопороза, также пациент отрицал наличие вредных привычек, не было длительного ограничения активности как фактора риска иммобилизационного остеопороза.

Для охроноза не характерен сцепленный с полом тип наследования, но заболевание чаще выявляется у мужчин, описания же «женского» варианта охроноза крайне редки [4, 25-27]. Ранее мы представили собственное клиническое наблюдение охронотической спондило- и артропатии у женщины 64 лет [13]. В настоящей статье мы приводим еще один клинический случай развития охроноза у женщины, осложнившегося развитием не только вторичного коксартроза, но и асептического некроза головки бедренной кости.

Клинический случай № 2.

Пациентка М., 1955 г. р., впервые обратилась в ФЦТОЭ в 2015 г. с жалобами на боли, ограничение движений в правых тазобедренном и коленном суставах, боли в поясничном отделе позвоночника с иррадиацией по задней поверхности правого бедра вплоть до стопы, укорочение правой нижней конечности, хромоту на правую ногу и затруднения при ходьбе. Боли в суставах и позвоночнике носили механический характер.

При физикальном осмотре обращали на себя внимание черно-серая пигментация склер, серый цвет ушных раковин (рис. 6). Анталгическая поза с опорой на левую нижнюю конечность, походка неуверенная, для опоры использовались две трости. Ось правой конечности изменена – варусная деформация правой голени. Выявлено ограничение активных движений в правом коленном суставе: сгибание – 85°, разгибание – 170°. Движения в тазобедренном суставе резко ограничены, укорочение правой нижней конечности на 1,5 см.

При активном расспросе удалось выяснить, что потемнение цвета мочи отмечалось еще с раннего детства, изменение цвета склер и ушных раковин присоединилось позднее – в возрасте 30 лет. Боли в поясничном отделе позвоночника беспокоят с 50-летнего возраста, боли в тазобедренных и коленных суставах стала отмечать в последние 5–6 лет с усилением их интенсивности



Рис. 6. Пациентка М., 60 лет. Серо-голубое окрашивание кожи ушной раковины



Рис. 5. Пациент В., 53 года. Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника в боковой проекции. Кальцификация межпозвонковых дисков, сращение тел позвонков, обызвествление передней продольной связки позвоночника

на протяжении последних 3 лет. Пациентка находилась под наблюдением терапевта, травматолога-ортопеда, невролога с диагнозами «полиостеоартроз с преимущественным поражением суставов нижних конечностей» и «хроническая правосторонняя люмбоишиалгия с радикулопатией на фоне дегенеративных изменений поясничного отдела позвоночника с нарушением двигательного стереотипа».

За период наблюдения не отмечалось повышение острофазовых показателей крови. Лечение НПВП, хондропротекторами, миорелаксантами в первые годы заболевания приводило к длительным эпизодам ремиссии. Однако болевой синдром и ограничение функции суставов прогрессивно нарастали, возникла необходимость использования средств дополнительной опоры в виде двух тростей. Изменение характера болей в правом тазобедренном суставе и укорочение правой ноги заставили врачей заподозрить асептический некроз головки правой бедренной кости, который был подтвержден на обзорной рентгенограмме таза (рис. 7). Отмечались уплощение, деформация и смещение головки правой бедренной кости с кистозно-склерозной перестройкой костной структуры, множественными остеофитами,

значительным уменьшением ширины суставной щели тазобедренного сустава, локальным остеопорозом вертлужной впадины и вертелов правой бедренной кости.

В 2015 г. (в возрасте 59 лет) пациентке была установлена третья группа инвалидности. В том же году было проведено тотальное цементное ЭП правого тазобедренного сустава эндопротезом Smith&Nephew Mueller Cup-Muller Lat Stem-CoCr head с компенсацией длины конечности.

Пациентке до проведения оперативного вмешательства на правом тазобедренном суставе была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия центральных отделов скелета, при этом Т-критерий в проксимальном отделе правой бедренной кости составил -2,5 SD, тогда как в поясничном отделе позвоночника он, как и в первом клиническом случае, оказался существенно выше (-0,3 SD).

С учетом жалоб пациентки на потемнение мочи при стоянии ее на открытом воздухе, изменение цвета ушных раковин и склер, появление характерной пигментации кожи лица, боли и тугоподвижность в поясничном отделе позвоночника, крупных суставах была заподозрена охронотическая спондилоартропатия с разви-

Таблица 1. Основные признаки охроноза и особенности собственных клинических наблюдений

№ п/п	Основные признаки охроноза	Пациентка А., 64 года	Пациент В., 53 года	Пациентка М., 60 лет	Пациентка В., 63 года
1	Указание больного на потемнение мочи при стоянии ее на открытом воздухе	С рождения	С раннего детства	С раннего детства	С раннего детства
2	Появление характерной пигментации кожи лица, особенно в области глаз, спинки носа, ушных раковин, естественных складок кожи	С 35-летнего возраста	С 22-летнего возраста	С 30-летнего возраста	С 33-летнего возраста
3	Периодические боли и тугоподвижность в поясничном отделе позвоночника, крупных суставах	В позвоночнике с 17 лет В суставах с 27 лет	В позвоночнике с 37 лет В суставах с 45 лет	В позвоночнике с 50 лет В суставах с 55 лет	В позвоночнике с 54 лет В суставах с 59 лет
4	Упорный реактивный синовит коленного сустава	—	+	—	—
5	Выявление ГТК и ее дериватов в моче при лабораторном исследовании / качественный тест на алкаптонурию	+	+	+	+
6	Кальцификация межпозвонковых дисков	+	+	+	+
7	Обнаружение в синовиальной жидкости кристаллических масс темно-коричневого цвета	Не проводилось*	Не проводилось*	Не проводилось*	Не проводилось*
8	Гистологически выявляемые в биопсийном материале синовиальной оболочки полиморфные кристаллы и мало выраженные признаки воспаления	Не проводилось*	Не проводилось*	Не проводилось*	Не проводилось*
9	Поражение коленных суставов, рентгенологическая стадия (по Келлгрону): справа/слева	III/III	III/III	III/II	II/III
10	Поражение тазобедренных суставов, рентгенологическая стадия (по Келлгрону): справа/слева	III/II	II/II	III/II	II/II
11	Развитие асептического некроза головки бедренной кости	+	—	+	—
12	Характерные макроскопические изменения при артротомии	+	+	+	+
13	Т-критерий в проксимальном отделе бедренной кости	-2,4 SD	-2,8 SD	-2,5 SD	-2,5 SD
14	Т-критерий в поясничном отделе позвоночника	-1,1 SD	+0,6 SD	-0,3 SD	-1,4 SD

* Исследование синовиальной жидкости и гистологическое исследование биопсийного материала не проводилось в связи с ясностью диагноза (характерная клинко-рентгенологическая картина, положительный тест на алкаптонурию, макроскопические изменения в тканях суставов при артротомии)

тием вторичного коксартроза III рентгенологической стадии и асептического некроза головки правой бедренной кости. Подтверждение диагноза было получено при проведении качественного теста на алкаптонирию, а также в ходе артротомии. Интраоперационно отмечались деформация вертлужной впадины, отсутствие хрящевого покрытия, склероз суставной поверхности, выраженная остеопорозная головка и шейки правой бедренной кости, множество пятнистых участков черного цвета в пределах собственной фасции, мышц, проксимального эпиметафиза бедренной кости, вертлужной впадины.

Через 19 мес., в конце ноября 2016 г., пациентке было выполнено тотальное цементное ЭП правого коленного сустава эндопротезом Zimmer NexGen LPS по поводу вторичного гонартроза III рентгенологической стадии с восстановлением оси конечности и функции сустава. Макроскопические изменения тканей пораженного коленного сустава напоминали изменения в правом тазобедренном суставе, описанные выше. Послеоперационный период протекал без осложнений. На момент выписки амплитуда движений в коленном суставе была в полном объеме.

Рентгенологические изменения, выявленные в левых тазобедренном и коленном суставах, соответствовали II стадии ОА по классификации Келлгрена и Лоуренса.

Особенностью второго клинического случая явилось развитие асептического некроза головки правой бедренной кости. В отечественной литературе нами найдено описание только одного случая развития асептического некроза головки бедренной кости у мужчины 51 года, страдающего охронозом [14]. Другими отличительными моментами нашего наблюдения были женский пол и поражение двух крупных суставов с одной стороны при относительной сохранности контрлатеральных суставов.

Механизмом развития нетравматических остеонекрозов может быть отек костного мозга и/или субхондрально расположенных отделов кости с реактивным воспалением, в исходе которого лежит замещение костного мозга жировой тканью с последующим сдавлением сосудов микроциркуляторного русла и развитием некроза. Аналогичные изменения наблюдаются и



Рис. 7. Пациентка М., 60 лет. Обзорная рентгенограмма таза. Уплотнение, деформация и смещение головки правой бедренной кости с кистозно-склерозной перестройкой костной структуры, множественными остеофитами, значительным уменьшением ширины суставной щели тазобедренного сустава, локальным остеопорозом вертлужной впадины и вертелов правой бедренной кости. На фоне субхондрального склероза смежной суставной поверхности вертлужной впадины видны множественные кистовидные просветления

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.

в случае микропереломов костных трабекул при субхондральном остеопорозе [28].

Диагностические критерии охроноза не разработаны, однако выделен ряд специфических симптомов [11, 14], являющихся ключевыми в постановке диагноза (пункты 1–8 в таблице 1). В таблице 1 приводятся особенности клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных курируемых нами пациентов с охронозом.

Потенциально патогенетическим препаратом для лечения охроноза может являться нитизинон, ингибирующий катаболизм аминокислоты тирозина за счет подавления активности диоксигеназы 4-гидроксифенилпировиноградной кислоты, которая в свою очередь является предшественницей ГТК. Снижение выработки ГТК ведет к уменьшению образования алкаптона и его импрегнации в соединительной и хрящевой тканях [1, 2, 10], при этом образуются менее токсичные метаболиты, чем алкаптон.

Ограничение потребления продуктов питания, содержащих в большом количестве ароматические аминокислоты – тирозин и фенилаланин, применение высоких доз аскорбиновой кислоты до 3–6 г/сут [29], фолиевой кислоты и цианокобаламина являются лишь вспомогательными средствами, направленными на уменьшение алкаптонурии.

Для уменьшения интенсивности боли в суставах и позвоночнике при развитии вторичного синовита могут использоваться НПВП с обязательным учетом основных факторов риска НПВП-ассоциированных осложнений. Применение амтолметин гуацила (Найзилат), обладающего НО-ассоциированным гастропротекторным эффектом, антиоксидантными свойствами, а также лучшей переносимостью в сравнении с другими представителями НПВП, наиболее оправдано в данной ситуации.

Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты, по мнению ряда авторов, является малоэффективным [11, 15, 30] либо в случае небольшой давности охронотической артропатии демонстрирует кратковременную эффективность [1].

В лечении остеопороза, развившегося на фоне охроноза, потенциально полезными могли бы стать бисфосфонаты, направленные на снижение костной резорбции и повышение минеральной плотности костной ткани. Однако отдаленные результаты применения бисфосфонатов в терапии остеопороза у пациентов с охронозом малообнаделяющие. I.C. Paniagua et al. продемонстрировали, что повышение минеральной плотности кости в поясничных позвонках на фоне терапии алендронатом 70 мг/нед. не способствует уменьшению риска низкоэнергетических вертебральных переломов [23]. Аналогичные результаты приводятся в работе и других авторов [31]. В случае развития низкоэнергетических переломов, связанных с остеопорозом, у больных охронозом препаратом выбора может рассматриваться аналог паратиреоидного гормона, стимулирующий образование новой костной ткани на трабекулярной и кортикальной поверхностях костей, – терипаратид [23].

В позднюю стадию охроноза, исходом которого является развитие и прогрессирование вторичного ОА, радикальным методом лечения становится ЭП крупных суставов. В большинстве работ продемонстрирована эффективность тотального ЭП тазобедренных и коленных суставов по поводу ОА на фоне охроноза как в ближайшем, так и отдаленном послеоперационном периоде [2, 12, 16, 17,

19, 32]. Результат последовательно проведенного ЭП суставов у наших пациентов тоже можно признать удовлетворительным, проведенное оперативное вмешательство способствовало улучшению качества жизни, восстановлению способности к самообслуживанию.

Литература

1. Aquaron R. Alkaptonuria: a very rare metabolic disorder // *Indian J Biochem Biophys*. 2013. Vol. 50(5). P. 339–344.
2. Gil J.A., Wawrzynski J., Waryasz G.R. Orthopedic manifestations of ochronosis: pathophysiology, presentation, diagnosis, and management // *Am J Med*. 2016. Vol. 129(5): 536.e1–6.
3. Fernandez-Caballero J.M., Granadino B., Beltrán-Valero de Bernabé D. et al. The molecular basis of alkaptonuria // *Nat Genet*. 1996. Vol. 14(1). P. 19–24.
4. Барсуков А.В., Багаева З.В., Свеклина Т.С. Аортальный стеноз алкаптонурического генеза // *Кардиология*. 2010. № 5. С. 92–95 [Barsukov A.V., Bagaeva Z.V., Sveklina T.S. Aortic stenosis of alkaptonuric genesis // *Cardiology*. 2010. Vol. 5. P. 92–95 (in Russian)].
5. Butany J.W., Naseemuddin A., Moshkowitz Y., Nair V. Ochronosis and aortic valve stenosis // *J Card Surg*. 2006. Vol. 21(2). P. 182–184.
6. Ревматические болезни: Рук-во для врачей / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука // М.: Медицина, 1997. С. 468–471 [Rheumatic diseases: guideline for doctors / Edited by V.A. Nasonova, N.V. Bunchuk // M.: Medicine, 1997. P. 468–471 (in Russian)].
7. Кузин А.В. Алкаптонурия в практике интерниста // *Consilium medicum*. 2007. № 7. С. 5–6 [Kuzin A.V. Alkaptonuria in internist's practice // *Consilium medicum*. 2007. Vol. 7. P. 5–6 (in Russian)].
8. Doganavsargil B., Pehlivanoglu B., Bicer E.K. et al. Black joint and synovia: histopathological evaluation of degenerative joint disease due to ochronosis // *Pathol Res Pract*. 2015. Vol. 211. P. 470–477.
9. Araki K., Sudo A., Hasegawa M., Uchida A. Devastating ochronotic arthropathy with successful bilateral hip and knee arthroplasties // *J Clin Rheumatol*. 2009. Vol. 15. P. 138–140.
10. Ревматические заболевания. В 3 т. Т. II. Заболевания костей и суставов: [руководство] / под ред. Д.Х. Клиппелла, Д.Х. Стоуна, Л.Дж. Кроффорда, П.Х. Уайта; пер. с англ. / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой, Ю.А. Олонина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 407–410 [Klippel J.L., Stoum J.H., Krofford P.J., Uait P.H. Rheumatic diseases. Vol. 2. Diseases of bones and joints. Nasonov E.L., Nasonova V.A., Olyunin Yu.A., editors. M.: GEOTAR-Media, 2012. P. 459–471 (in Russian)].
11. Чепой В.М. Диагностика и лечение болезней суставов. М., 1990. С. 225–230 [Chepoi V.M. Diagnosis and treatment of joint diseases // M., 1990. P. 225–230 (in Russian)].
12. Григоровский В.В., Бабко А.Н. Дифференциальная диагностика и лечение охронотической артропатии (описание клинического случая и современное состояние вопроса) // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2006. № 4. С. 42–48 [Grigorevskiy V.V., Babko A.N. Differential diagnosis and treatment of ochronotic arthropathy (case report and current state review) // *Reporter of traumatology and orthopedics named Priorov*. 2006. Vol. 4. P. 42–48 (in Russian)].
13. Башкова И.Б., Кичигин В.А., Безлюдная Н.В. и др. Охроноз: трудности постановки диагноза в практике врача-клинициста // *Трудный пациент*. 2016. № 10–11. С. 40–45 [Bashkova I.B., Kichigin V.A., Bezludnaya N.V. et al. Ochronosis: difficulties in diagnosing in clinician's practice // *Difficult patient*. 2016. Vol. 10–11. P. 40–45 (in Russian)].
14. Агзамов Д.С., Сайковский Р.С. Охроноз, его последствия и возможности хирургического лечения // *Клиническая практика*. 2010. № 1. С. 21–24 [Agzamov D.S., Sajkowski R.S. Ochronosis, its after-effects and possibilities of surgical treatment // *Clinical practice*. 2010. Vol. 1. P. 21–24 (in Russian)].
15. Близиных В.В., Коваленко А.Н., Румакин В.П. Вторичный деформирующий гонартроз на фоне охроноза (случай из клинической практики) // *Травматология и ортопедия*. 2013. № 2(68). С. 111–115 [Bliznyukov V.V., Kovalenko A.N., Rumakin V.P. Knee degenerative osteoarthritis secondary to ochronosis (case report) // *Traumatology and orthopedics*. 2013. Vol. 2(68). P. 111–115 (in Russian)].
16. Шаповалов В.М., Исмаилов Х.Г., Маздыков А.Ф. и др. Опыт тотального эндопротезирования при вторичном артрозе на почве алкаптонурического охроноза // *Восстановительная медицина*. 2011. № 3(40). С. 230–233 [Shapovalov V.M., Ismailov H.G., Mazdykov A.F. et al. The experience of total hip replacement with secondary osteoarthritis in the basis of alkaptonuric ochronosis // *Rehabilitation medicine*. 2011. Vol. 3(40). P. 230–233 (in Russian)].
17. Маланин Д.А., Сучилин И.А., Снигур Г.Л., Горчаков К.Н. Охронотическая артропатия: клиническое наблюдение // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2011. № 4. С. 53–56 [Malanin D. A., Suchilin I. A., Snigur G. L., Gorchakov K. N. Ochronotic arthropathy: clinical case // *Volgograd scientific and medical journal*. 2011. Vol. 4. P. 53–56 (in Russian)].
18. Ventura-Ros L., Hernandez-Diaz C., Gutierrez-Perez L. et al. Ochronotic arthropathy as a paradigm of metabolically induced degenerative joint disease. A case-based review // *Clin Rheumatol*. 2014. Vol. 33(3). P. 1389–1395.
19. Ozmanevra R., Guran O., Karatosun V., Gural I. Total knee arthroplasty in ochronosis: a case report and critical review of the literature // *Eklemler Hastalik Cerrahisi*. 2013. Vol. 24(3). P. 169–172.

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

Случай множественного инфекционного артрита у пациентки с анкилозирующим спондилитом

К.м.н. П.А. Глазунов, профессор Е.В. Жилыев

Европейский медицинский центр, Москва

РЕЗЮМЕ

Дифференциальная диагностика лихорадки неясного генеза в сочетании с суставным синдромом проводится между инфекционными и аутовоспалительными заболеваниями и представляет значительные трудности для клинициста. При сочетании двух самостоятельных нозологий постановка правильного диагноза может стать еще более затруднительной.

Приведено наблюдение пациентки, страдающей множественным инфекционным артритом на фоне впервые диагностированного анкилозирующего спондилита. Пациентка предъявляла жалобы на отечность и боль в правом коленном суставе, повышение температуры тела до 38,5° С, выраженную боль в позвоночнике на уровне грудного отдела и нижней части спины, а также послабление стула и общую слабость. Диагностический поиск включал обострение хронической мочевого инфекции, злокачественное новообразование, множественный инфекционный артрит, обострение спондилоартрита, спровоцированного предшествующим инфекционным процессом. Для достижения стойкого клинического эффекта потребовалось применение антибиотиков, нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов. После достижения контроля над инфекционным процессом, с учетом отсутствия дальнейшего улучшения было принято решение назначить ингибитор фактора некроза опухоли α .

Случай иллюстрирует сложные взаимоотношения между инфекцией и аутовоспалением и может служить примером успешного разрешения такой ситуации.

Ключевые слова: лихорадка неясного генеза, суставной синдром, анкилозирующий спондилит.

Для цитирования: Глазунов П.А., Жилыев Е.В. Случай множественного инфекционного артрита у пациентки с анкилозирующим спондилитом // РМЖ. 2017. № 7. С. 481–484.

ABSTRACT

Multiple infectious arthritis in ankylosing spondylitis: case report

Glazunov P.A., Zhilyaev E.V.

European Medical Center, Moscow

In patients with the fever of unknown origin associated with articular syndrome, differential diagnosis between infectious and inflammatory disorders is challenging for a practitioner. The combination of two independent conditions makes correct diagnosis even more difficult.

This paper reports on a woman with multiple infectious arthritis and primarily diagnosed ankylosing spondylitis. The patient presented with complaints of right knee swelling and pain, high body temperature (38.5°C), severe thoracic and low back pain, diarrhea, and general weakness. Differential diagnosis included exacerbation of chronic urinary infection, cancer, multiple infectious arthritis, and exacerbation of spondyloarthritis due to the prior infection. Antibacterial agents, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and glucocorticoids were prescribed to achieve stable clinical effect. Considering the lack of further improvement, tumor necrosis factor α inhibitor was prescribed when infectious process was under control.

This case report illustrates complex relations between infection and autoimmune inflammation and successful resolution of this situation.

Key words: fever of unknown origin, articular syndrome, ankylosing spondylitis.

For citation: Glazunov P.A., Zhilyaev E.V. Multiple infectious arthritis in ankylosing spondylitis: case report // RMJ. 2017. № 7. P. 481–484.

Лихорадка неясного генеза, сопровождаемая суставным синдромом, представляет известную сложность в проведении дифференциальной диагностики между инфекционными и аутовоспалительными заболеваниями. Постановка правильного диагноза может быть еще более затруднительной при сочетании двух самостоятельных нозологий. Представленный клинический пример такого сочетания наглядно иллюстрирует сложный диагностический поиск и непростой выбор эффективного лечения.

Больная К., 65 лет, была госпитализирована в Европейский медицинский центр (ЕМЦ) в декабре 2015 г. в свя-

зи с жалобами на отечность и боль в правом коленном суставе, повышение температуры тела до 38,5° С, послабление стула, общую слабость, выраженную боль в позвоночнике на уровне грудного отдела и нижней части спины.

Из анамнеза известно, что неинтенсивная боль в нижней части спины беспокоила пациентку в течение многих лет, однако ранее не доставляла значимого дискомфорта и существенно не снижала качества жизни. Ухудшение самочувствия началось за 2 нед. до госпитализации, когда на фоне относительного здоровья появилась боль в области правой лопатки и значительно усилилась в пояснице. Боль носила постоянный тянущий характер, не позволяла долго

находиться в одном положении, но также усиливалась при движении. Последние дни перед госпитализацией отмечала послабление стула. Обратилась в ЕМС для обследования и лечения.

Среди перенесенных ранее операций и заболеваний – трансуретральная резекция новообразования мочевого пузыря в 2005 г. по поводу рака. Эпидемиологический анамнез без особенностей.

При осмотре на момент поступления состояние пациентки средней тяжести в связи с выраженным болевым синдромом, повышением температуры тела до 38,3° С. Выраженная болезненность при пальпации области крестцово-подвздошных суставов с обеих сторон, паравертебральных точек на уровне Th4 и Th10 справа.

При первичном лабораторном обследовании в крови обнаружен лейкоцитоз, повышение СОЭ, повышение креатинина, мочевины, мочевой кислоты, с-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) (табл. 1). Ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду не выявлены.

В клиническом анализе мочи обращала на себя внимание лейкоцитурия до 25–30 лейкоцитов в поле зрения, небольшое количество бактерий. Была предложена связь лихорадки с обострением хронической мочевой инфекции, начата антибактериальная терапия левофлоксацином 500 мг/сут парентерально. Пациентка была осмотрена урологом, проведена цистоскопия:

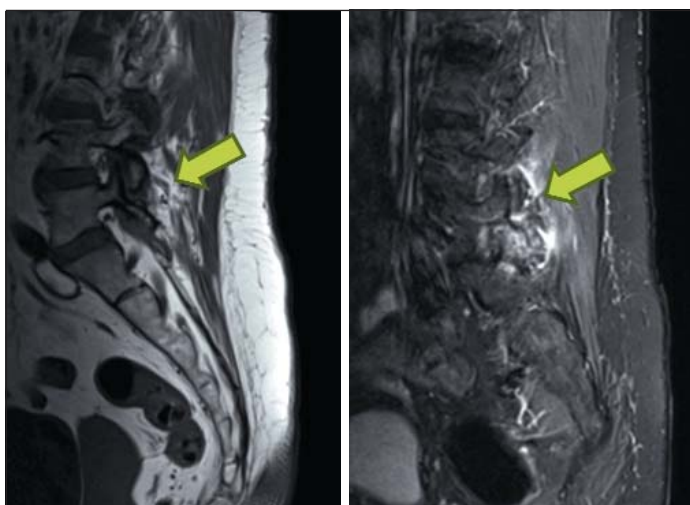


Рис. 1. Результаты МРТ позвоночника пациентки К.

На изображениях, полученных при МРТ на последовательностях T1 (левая панель) и T2 с подавлением сигнала от жировой ткани (правая панель), выявлены признаки синовита дугоотростчатых сочленений, костномозговой отек отростков сегментов L₃–L₄, L₄–L₅, L₅–S₁, отек паравертебральных мягких тканей

данных за рецидив новообразований мочевого пузыря нет.

В связи с болями в проекции крестцово-подвздошных сочленений проведено локальное введение смеси 20 мг триамцинолона ацетонида и 10 мл 0,5% раствора лидокаина в полость крестцово-подвздошных сочленений, после чего боли этой локализации не беспокоили.

С диагностической целью проведено магнитно-резонансное исследование шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника, где обнаружен выпот в суставных щелях фасеток дугоотростчатых суставов преимущественно в поясничном отделе (сегменты L₃–L₄, L₄–L₅ и, особенно, L₅–S₁ справа). Интенсивность МР-сигнала от мягких тканей, окружающих дугоотростчатые суставы в нижнепоясничном отделе, была повышена за счет отека. Аналогичное повышение МР-сигнала в боковых отделах паравертебральных мягких тканей обнаружено на уровне Th₈–Th₉ позвонков, более выраженное слева (рис. 1).

На фоне лечения левофлоксацином в течение 4-х дней в состоянии пациентки наблюдалась выраженная положительная динамика в виде нормализации температуры тела в течение 2-х суток, значительного регресса болевого синдрома в позвоночнике и суставах. Отмечались изменения лабораторной картины в виде снижения уровня СРБ до 84,9 мг/л, снижения лейкоцитурии до 10–15 клеток в поле зрения и прекращения бактериурии, по данным микроскопии осадка. В крови выявлен антиген HLA-B27.

На 4-е сутки госпитализации пациентка чувствовала себя хорошо, в связи с чем перед планируемой выпиской была переведена на прием левофлоксацина внутрь.

На следующий день больная отметила ухудшение самочувствия: появились интенсивные боли в коленных суставах. При осмотре отмечена припухлость обоих суставов, левого – в большей мере.

При УЗИ констатирован выпот в левом коленном суставе. С диагностической целью была выполнена пункция, в ходе которой эвакуировано 15 мл непрозрачной ярко-желтой синовиальной жидкости. При ее микроскопическом исследовании обнаружены в большом количестве лейкоциты, преимущественно нейтрофилы, грамположительные кокки. Посев жидкости, однако, роста микрофлоры не дал.

По лабораторным данным в периферической крови наблюдалось увеличение общего числа лейкоцитов до $15,9 \times 10^3/\text{мл}$, СРБ до 140 мг/л, появился тромбоцитоз $517 \times 10^3/\text{мл}$. На этом основании на 6-й день госпитализации у больной диагностирован инфекционный артрит коленных суставов. Левофлоксацин был отменен. С учетом данных бактериоскопии назначены цефоперазон/сульбактам в дозе 4 г/сут и клиндамицин в дозе 1,8 г/сут парентерально.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей у пациентки К.

Показатель	Норма	Единицы измерения	Дата								
			13.12	17.12	19.12	22.12	25.12	02.01	15.01	18.01	26.07
Лейкоциты	3,8–11,0	$\times 10^3/\text{мл}$	13,9	11,9	11,59	11,4	14,12	10,25			
Тромбоциты	150–400	$\times 10^3/\text{мл}$				486	521	636			
СОЭ (по Вестергрену)	2–30 мм/ч	мм/ч	60	52	62		79	44			
СРБ	<5	мг/л	199	84,93	140	108,16	261,67	66	92,34	16	0,70
ПКТ	<0,1	нг/мл	0,12	0,06			0,22	0,05			

На фоне терапии наблюдался кратковременный положительный эффект: снижение уровня СРБ до 108,2 мг/л, лейкоцитоза до $11,4 \times 10^3/\text{мл}$, тромбоцитоза до $486 \times 10^3/\text{мл}$ (табл. 1).

Пациентку продолжала беспокоить боль в коленных суставах, вернулась боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, а также появилась боль в левом плечевом суставе. При ежедневном осмотре коленные суставы оставались припухшими, болезненными при пальпации. В динамике вновь появилась лихорадка до 38°C . По лабораторным данным: увеличение уровня СРБ до 261,7 мг/л, лейкоцитоза до $14,1 \times 10^3/\text{мл}$, с преобладанием сегментоядерных нейтрофилов 77,3%, ($10,9 \times 10^3/\text{мл}$), повышение СОЭ до 92 мм/ч, уровень ПКТ возрос до 0,22 нг/мл (см. табл. 1).

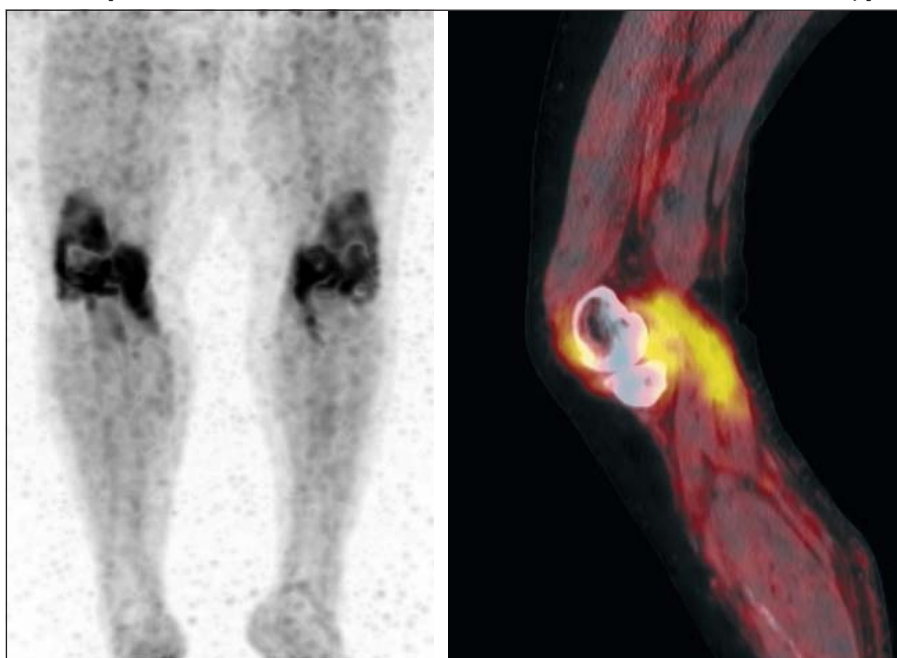


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой, меченной F18, совмещенная с компьютерной томографией коленных суставов. Выраженное накопление радиофармпрепарата (фтордезоксиглюкозы) в синовиальной оболочке коленных суставов, свидетельствующее о повышенном метаболизме в этой области, с отеком периартикулярных мягких тканей, выпотом в полость сустава

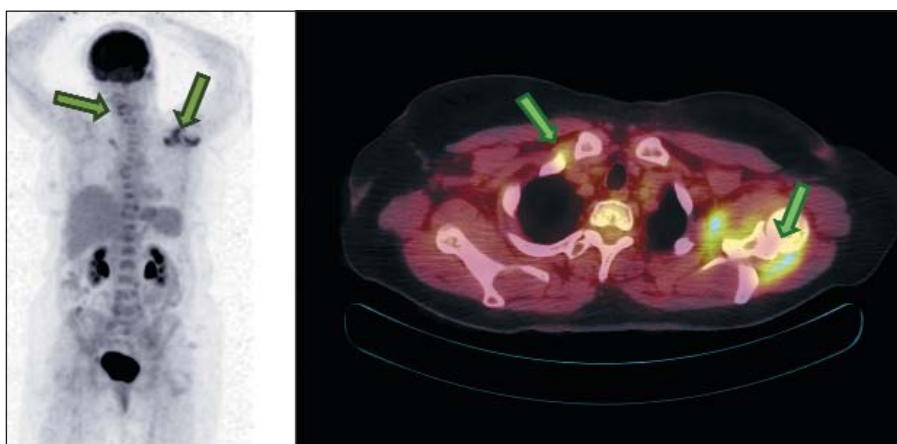


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой, меченной F18, совмещенная с компьютерной томографией, позвоночника и плечевых суставов. Повышенное накопление радиофармпрепарата (фтордезоксиглюкозы) в области реберно-грудинного сочленения I ребра справа и левого плечевого сустава, отек периартикулярных мягких тканей и выпот в полость сустава

В связи с тем что за время лечения улучшение состояния больной отмечалось дважды, но затем сменялось значимым ухудшением как клинически, так и по лабораторным данным, с целью выявления нераспознанных очагов воспаления и возможного злокачественного новообразования пациентке проведена позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой, меченной F18, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ). Отмечалось выраженное повышение накопления радиофармпрепарата (РФП) в области коленных суставов (рис. 2), в суставе и периартикулярных мягких тканях $\text{C}_3\text{-C}_4$, реберно-грудинного сочленения I ребра, реберно-позвоночных сочленений на уровне VII ребра справа, XI ребер с обеих сторон; XII ребра справа, (рис. 2) и левого плечевого суставов и окружающих мягких тканей (рис. 3), а также умеренное накопление РФП в крестцово-подвздошных сочленениях.

С учетом клинической, лабораторной картины и данных ПЭТ/КТ диагноз оставлен прежним – множественный инфекционный артрит. В качестве альтернативного диагноза выдвинуто предположение о фебрильной форме анкилозирующего спондилита. В пользу последнего свидетельствовал длительный анамнез воспалительной боли в спине, выявление двустороннего сакроилеита II степени, антигена HLA-B27, хороший ответ на лечение нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС, кетопрофен).

В связи с неэффективностью проводимого лечения на 9-й день госпитализации была произведена замена антибактериальной терапии на линезолид 1,2 г/сут, эртапенем 1 г/сут, амикацин 1,5 г/сут, а также назначена плановая терапия кетопрофеном 200 мг/сут. После смены терапии в течение недели состояние пациентки прогрессивно улучшалось, что проявлялось в снижении температуры тела до субфебрильных значений (максимально до $37,2^\circ\text{C}$), уменьшении интенсивности болей в суставах, слабости, потливости, в появлении аппетита. По лабораторным данным наблюдалось снижение СРБ до 66 мг/л, нормализация уровня ПКТ.

На 20-й день госпитализации была произведена попытка постепенной отмены антибиотиков, с постепенным переводом на прием доксициклина в дозе 200 мг/сут внутрь. При дальнейшем наблюдении в течение 13 дней, несмотря на нормотермию, сохранялась регулярная потребность в применении НПВС (кетопрофен 0,2 г/сут), не снижался СРБ (92 мг/л). Коллективно принято решение о назначении метилпреднизолон в стартовой дозе 250 мг внутривенно, с

последующей ежедневной деэскалацией дозы (125,75 мг), а затем переводом на прием метипреда в дозе 16 мг внутрь.

На фоне предпринятых мер состояние пациентки значительно улучшилось, снизилась интенсивность боли в позвоночнике и суставах, регрессировала слабость, снизился СРБ до 16 мг/л.

Контроль над инфекционным процессом представлялся удовлетворительным. Однако пациентку продолжали беспокоить боли в спине, сохранялась потребность в приеме кетопрофена. С учетом отсутствия дальнейшего улучшения состояние больной расценено как обострение спондилоартрита, спровоцированного предшествующим инфекционным процессом. Начато лечение этанерцептом (генно-инженерный биологический препарат, растворимый рецептор к фактору некроза опухоли α) 50 мг 1 р./нед. подкожно. На фоне лечения самочувствие улучшилось, и пациентка была выписана для продолжения лечения амбулаторно.

Через 1 мес. терапии боли в суставах не беспокоили, нормализовался уровень СРБ. Было рекомендовано снизить дозу метилпреднизолона по альтернативной схеме, и в течение последующих 6 мес. метилпреднизолон удалось полностью отменить.

Через 3 мес. при сохраняющейся клинко-лабораторной ремиссии доза этанерцепта была снижена до 25 мг/нед. На момент написания статьи состояние пациентки удовлетворительное, клинических и лабораторных признаков воспалительных заболеваний нет, планируется отмена этанерцепта.

Обсуждение

Развитию инфекционного артрита нередко предшествует ряд факторов риска, прямым или косвенным образом способствующих проникновению инфекции внутрь сустава. Известно, что предшествующее заболевание, сопровождаемое асептическим синовитом, например у больных ревматоидным артритом, подагрой, системной красной волчанкой или остеоартритом, повышает риск присоединения бактериальной инфекции. Возможным объяснением такой предрасположенности является снижение естественных бактерицидных свойств синовиальной жидкости за счет нарушения механизмов хемотаксиса и фагоцитарной функции лейкоцитов [1–4].

В представленном случае жалобы пациентки, результаты лабораторного и инструментального методов обследования были характерны для инфекционного процесса. В частности, об этом свидетельствовало наличие воспали-

тельных изменений в фасеточных суставах, отек паравертебральных мягких тканей, наличие грамположительных кокков при бактериоскопии синовиальной жидкости, повышение уровня прокальцитонина, лейкоцитоз в периферической крови. Лечение антибиотиками привело к значительному улучшению, что также ретроспективно может рассматриваться как подтверждение инфекции.

В то же время у больной были признаки предшествовавшего хронического воспалительного заболевания опорно-двигательного аппарата (боль в нижней части спины, признаки сакроилеита при рентгенографии, наличие антигена HLA-B27, выраженный эффект от применения НПВС). На этом основании был диагностирован анкилозирующий спондилит, который сегодня принято считать аутовоспалительным заболеванием. Следует также заметить, что по одной из гипотез в запуске манифестации заболевания ключевую роль может играть инфекция.

В данном случае есть основание считать, что пациентка страдала анкилозирующим спондилитом, обусловившим предрасположенность к развитию инфекционного артрита, а тот, в свою очередь, вызвал тяжелое обострение, клинически соответствующее фебрильной форме анкилозирующего спондилита.

Несмотря на то что наблюдался отчетливый эффект от максимальных доз НПВС (кетопрофена), полного купирования симптомов достичь не удалось, что побудило к использованию глюкокортикоидов (метилпреднизолона) и ингибитора фактора некроза опухоли α (этанерцепта). Последовавшая продолжительная ремиссия, сохраняющаяся по сей день, внушает уверенность в верно поставленном диагнозе.

Особенность данного случая, по нашему мнению, состоит в том, что он иллюстрирует сложные взаимоотношения между инфекцией и аутовоспалением и может служить примером успешного разрешения ситуации, в которой были представлены оба процесса.

Литература

1. Mor A., Mitnick H.J., Greene J.B., Azar N., Budnah R., Fetto J. Relapsing oligoarticular septic arthritis during etanercept treatment of rheumatoid arthritis // J Clin Rheumatol. 2006. Vol. 12(2). P. 87.
2. Nadarajah K., Pritchard C. *Listeria monocytogenes* septic arthritis in a patient treated with etanercept for rheumatoid arthritis // J Clin Rheumatol. 2005. Vol. 11(2). P. 120.
3. Schett G., Herak P., Graninger W., Smolen J.S., Aringer M. *Listeria*-associated arthritis in a patient undergoing etanercept therapy: case report and review of the literature // J Clin Microbiol. 2005. Vol. 43(5). P. 2537.
4. Katsarolis I., Tsiodras S., Panagopoulos P., Giannitsioti E., Skarantavos G., Ioannidis T., Giamarellou H. Septic arthritis due to *Salmonella enteritidis* associated with infliximab use // Scand J Infect Dis. 2005. Vol. 37(4). P. 304.

Дебют синдрома Маршалла во взрослом возрасте

К.М.Н. К.А. Лыткина, Е.Ю. Ильина

ГБУЗ «ГКБ № 4» Департамента здравоохранения г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Синдром Маршалла, или PFAPA-синдром, – периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, лимфаденит. Заболевание носит циклический характер, в большинстве случаев эпизоды повторяются в течение 4–8 лет с интервалами между приступами от 2 до 12 нед. Этиология синдрома Маршалла неизвестна. Дебют обычно приходится на 5-летний возраст, однако в редких случаях заболевание начинается в возрасте 40–50 лет. Наследственная предрасположенность синдрома Маршалла не доказана, поэтому он не входит в группу периодических синдромов, но чаще всего рассматривается в этой группе заболеваний.

В статье приводится клинический случай развития синдрома Маршалла у пациентки в возрасте 50 лет с жалобами на боли в горле, суставах, приступы лихорадки, сопровождавшиеся ознобами. В связи с выявлением высоких титров АСЛ-О и анамнезом перенесенного рожистого воспаления обсуждалась роль стрептококковой инфекции в развитии заболевания.

В статье подробно разобраны критерии диагноза PFAPA-синдрома, а также возможные пути медикаментозной терапии. На клиническом примере продемонстрировано проведение дифференциального диагноза между синдромом Маршалла и болезнью Стилла.

Ключевые слова: синдром Маршалла, PFAPA-синдром, периодические синдромы, лихорадка, стрептококковая инфекция.

Для цитирования: Лыткина К.А., Ильина Е.Ю. Дебют синдрома Маршалла во взрослом возрасте // РМЖ. 2017. № 7. С. 485–487.

ABSTRACT

Marshall syndrome onset in adults: case report

Lytkina K.A., Il'ina E.Yu.

City Clinical Hospital No. 4, Moscow

Marshall syndrome (PFAPA syndrome) is characterized by periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis. In most patients, the episodes of the disease recur for 4 to 8 years with the intervals between the recurrences of 2 to 12 weeks. The etiology of Marshall syndrome is still elusive. The disease usually manifests at age 5. However, in rare cases, the onset of this disorder occurs at age 40–50. Hereditary predisposition to Marshall syndrome is not evident, therefore, this disease is not included into the group of periodic syndromes. Nevertheless, PFAPA syndrome is regarded as a periodic syndrome. The paper discusses Marshall syndrome in 50-year woman with complaints of sore throat, joint pain, and episodes of fever and shivering. Considering high titers of ASO and prior erysipelas inflammation, possible role of streptococcal infection was discussed.

The paper describes in detail diagnostic criteria for PFAPA syndrome and potential approaches to medical therapy. Case report illustrates differential diagnosis between Marshall syndrome and Still disease.

Key words: Marshall syndrome, PFAPA syndrome, periodic syndromes, fever, streptococcal infection.

For citation: Lytkina K.A., Il'ina E.Yu. Marshall syndrome onset in adults: case report // RMJ. 2017. № 7. P. 485–487.

Синдром Маршалла (G.S. Marshall), или PFAPA-синдром (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis), – периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, аденит – был впервые описан в 1987 г. [1]. В симптомокомплекс заболевания входит лихорадка до 40°С с ознобом, лихорадочный приступ продолжается около 5 дней, в дальнейшем температура самостоятельно снижается. Заболевание носит циклический характер, с интервалами между приступами от 2 до 12 нед. [2]. Дебют заболевания наблюдается обычно в 5-летнем возрасте [3], однако в редких случаях заболе-

вание начинается в возрасте 40–50 лет. Средняя длительность между первым и последним эпизодами составляет 3 года 7 мес. $\pm 3,5$ года. В большинстве случаев эпизоды повторяются в течение 4–8 лет [4].

Этиология синдрома Маршалла неизвестна. Обсуждалась возможная роль в возникновении заболевания активации латентной вирусной инфекции. Возможен аутоиммунный механизм развития заболевания (на это указывает быстрый эффект от применения кортикостероидов (ГКС)). Эффективность тонзиллэктомии у детей в прекращении лихорадочных приступов говорит о возможной роли стрептококковой инфекции [3].

Синдром Маршалла формально не входит в группу периодических синдромов, т. к. его наследственная предрасположенность не доказана. Тем не менее PFAPA-синдром обычно рассматривается именно в этой группе заболеваний.

Критерии диагноза PFAPA-синдрома (Thomas et al., 1999) [5]:

- периодическая фебрильная лихорадка;
- начало заболевания в раннем возрасте (до 5 лет);
- симптомы поражения респираторного тракта при отсутствии инфекции;
- афтозный стоматит;
- шейный лимфаденит;
- фарингит/тонзиллит;
- исключена циклическая нейтропения;
- наличие бессимптомных интервалов;
- нормальный рост и развитие.

Критерии разработаны для детей, поэтому в редких случаях возникновения данного синдрома у взрослых не все из них применимы.

Клинический случай

В ревматологическое отделение ГKB № 4 в июле 2015 г. поступила пациентка Б., 56 лет, с жалобами на боли в мышцах, периодические боли и першение в горле, покаш-



Рис. 1. Пятно, оставшееся на голени пациентки после рожистого воспаления

ливание, слабость, утомляемость, периодическое повышение температуры до фебрильных цифр с ознобом, продолжающиеся в течение 1–7 дней, проходящие самостоятельно, эпизоды стоматита, появление фиолетового пятна на правой голени.

Из анамнеза известно, что впервые повышение температуры до фебрильных цифр, сопровождающееся лимфаденопатией, болями в горле, наблюдалось в 1996 г. и было расценено как проявление стрептококковой инфекции (возможно, ревматизма).

В 2009 г. (в возрасте 50 лет) перенесла эпизод болей в горле, увеличение шейных и подчелюстных лимфоузлов, лихорадку до 40° С, сопровождавшуюся ознобом, явления стоматита. Приступ длился около суток, пациентка получала антибактериальную терапию. Через несколько месяцев повторился эпизод фебрильной лихорадки, вновь назначалась антибактериальная терапия. В дальнейшем отмечала периодические ознобы.

В июне 2014 г. вновь возникли боли в горле, фебрильная лихорадка в течение суток, температура нормализовалась самостоятельно. С этого времени у пациентки каждые 2–3 мес. отмечались эпизоды лихорадки, сопровождавшиеся слабостью, миалгиями, болями в горле, сухостью во рту, заложенностью носа. Длительность приступов – около 3–6 дней с дальнейшей нормализацией температуры. Последний лихорадочный эпизод наблюдался в мае 2015 г.

В сентябре 2014 г. у пациентки появилось гиперемизованное пятно на передней поверхности левой голени, расцененное как рожистое воспаление. Через несколько дней появилось аналогичное пятно на задней поверхности правой голени с отслойкой эпителия, амбулаторно было проведено вскрытие образовавшегося пузыря с эвакуацией серозной жидкости. С этого времени динамики пятна не наблюдалось (рис. 1).

Пациентка неоднократно обследовалась по поводу лихорадки в инфекционных стационарах, данных за инфекционные заболевания не получено, проводилась антибактериальная терапия. В июле 2015 г. обследована в кардиологическом отделении с подозрением на инфекционный эндокардит, однако данных за эндокардит также не получено, при биопсии поврежденного участка на голени выявлены неспецифические изменения, расцененные как гиперпигментация. В анализах мочи выявлена лейкоцитурия, по поводу чего пациентка получала антибактериальную терапию. В анализе крови было выявлено повышение титра АСЛ-О до 1223 МЕ/мл, назначена бициллинотерапия (4 инъекции бициллина-5 1,5 млн ЕД в/м).

Сопутствующие заболевания: врожденный порок сердца – дефект межжелудочковой перегородки; стеноз легочной артерии – диагностирован в детстве. В 2010 г. – травма головы, с этого времени отмечается повышение артериального давления.

В ревматологическом отделении ГKB № 4 для уточнения генеза лихорадочных приступов проведено обследование. ЭГДС: выявлен антральный эрозивный гастрит; колоноскопия: атрофический колит, хронический внутренний геморрой в стадии ремиссии; УЗИ брюшной полости и почек: гепатомегалия, диффузные изменения печени по типу жирового гепатоза, состояние после холецистэктомии, диффузные изменения поджелудочной железы, киста левой почки; УЗИ щито-

видной железы: диффузные изменения щитовидной железы, увеличение яремных лимфоузлов; Эхо-КГ: подтвержден врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки со сбросом крови слева направо, стеноз легочной артерии, легочная гипертензия с градиентом давления на легочной артерии 38 мм рт. ст.). Проведена компьютерная томография грудной клетки: КТ-картина единичных мелких плевропульмональных спаек на фоне эмфизематозных вздутий в средней доле правого легкого. Лимфатические узлы средостения в пределах нормальных величин. КТ органов брюшной полости: киста левой почки, жировой гепатоз. При МРТ головного мозга патологии не выявлено.

В клиническом анализе крови, анализах мочи (в т. ч. по Нечипоренко) патологии не выявлено. Посев крови и мочи: роста нет. В биохимическом анализе крови: уровень СРБ – 0,42 мг/л, ферритин – 171,2 мкг/л. Обращал внимание сохраняющийся высокий уровень АСЛ-О (1000 МЕ/мл). Анализы крови на другие инфекции (малярия, вирус герпеса, йерсинии, боррелии, бруцеллы, сальмонеллы) отрицательны. Иммунологический анализ крови без патологии.

Пациентке было также проведено иммунохимическое исследование белков сыворотки и мочи (показатели в пределах нормы, моноклональной секреции не выявлено) и исследование костного мозга (пунктат костного мозга гиперклеточный, состав полиморфный, гранулоцитопоз в пределах нормы. Эритроцитоз нормобластический, слегка активизирован). Иммунофенотипическая характеристика клеток костного мозга: лимфоциты aberrантного иммунофенотипа не выявлены; снижен процент субпопуляций Т- и NK-лимфоцитов.

Таким образом, основные симптомы, имевшиеся у пациентки, – это боли в горле, суставах, приступы лихорадки, сопровождавшиеся ознобами. В сочетании с высокими титрами АСЛ-О и перенесенным рожистым воспалением данные симптомы могли указывать на стрептококковую инфекцию. Однако периодичность приступов лихорадки (до мая 2015 г.), отсутствие эффекта от антибактериальной терапии, лимфаденопатия и эпизоды стоматита дали основание заподозрить один из периодических синдромов – синдром Маршалла, или PFAPA-синдром.

Симптомы, имевшие место у пациентки, соответствовали большинству критериев синдрома Маршалла (кроме второго и последнего критериев, применимых только для детей). Сомнение вызывало лишь то, что с мая 2015 г. приступов фебрильной лихорадки не наблюдалось.

Была выбрана следующая тактика лечения. Возобновление бициллинотерапии (с учетом возможного объяснения лихорадки стрептококковой инфекцией, а также этиологическим фактором PFAPA-синдрома). В случае урежения или прекращения приступов продол-

жить бициллинотерапию. В случае неэффективности – назначить блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов циметидин (в литературе описан возможный положительный эффект данного препарата при синдроме Маршалла [6]) и попытаться купировать приступ большими дозами ГКС (по литературным данным, применение больших доз ГКС при синдроме Маршалла может оказать положительный эффект и улучшить прогноз, а именно – сделать приступы более редкими и препятствовать их возникновению [7]).

С августа 2015 г. больная получает бициллин-5 1,5 млн ЕД в/м 1 р./нед. Приступы лихорадки не рецидивируют уже в течение 13 мес. Самочувствие удовлетворительное. Заболевание длилось около 7 лет. Возможно, мы можем говорить о выздоровлении пациентки, в таком случае проводимая бициллинотерапия у пациентки взрослого возраста явилась аналогом тонзиллэктомии у детей и привела к прекращению лихорадочных приступов. Интересно, что у больной остается повышенный титр АСЛ-О, поэтому лечение бициллином-5 продолжается.

Продемонстрированный клинический случай подтверждает, что, несмотря на крайне редкое возникновение PFAPA-синдрома во взрослом возрасте, болезнь Стилла не должна выпадать из дифференциально-диагностического поиска врача.

Литература

1. Marshall G.S., Edwards K.M., Louton A.R. PFAPA syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1989. Vol. 8(9). P. 658–659.
2. Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Louton A.R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis // *J. Pediatr.* 1987. Vol. 110(1). P. 43–46.
3. Thomas K.T., Feder H.M., Louton A.R., Edwards K.M. Periodic fever syndrome in children // *J. Pediatr.* 1999. Vol. 135. P. 15–21.
4. Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р. PFAPA (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный аденит – Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis), или синдром Маршалла, у детей // Научно-практическая ревматология. Ассоциация ревматологов России (М.), Институт ревматологии РАМН (М.). 2005. № 5. С. 80–83 [Kuz'mina N.N., Movsisjan G.R. PFAPA (periodicheskaja lihoradka, aftoznyj stomatit, faringit, shejnyj adenit – Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis), ili sindrom Marshalla, u detej // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija. Associacija revmatologov Rossii (M.), Institut revmatologii RAMN (M.). 2005. № 5. S. 80–83 (in Russian)*].
5. Thomas K.T., Edwards K.M. Periodic fever syndrome // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999. Vol. 18(1). P. 68–69.
6. Фёдоров А.М., Таточенко М.Д., Бакрадзе М.Д., и др. Синдром PFAPA (лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита) // Медицинский научный и учебно-методический журнал. 2006. № 6. URL: <http://www.medicus.ru/stomatology/specialist/sindrom-pfapa-lihoradki-aftoznogo-stomatita-faringita-i-shejnogo-limfadenita-32526.phtml> (дата обращения: 28.08.2016) [Fedorov A.M., Tatochenko M.D., Bakradze M.D., i dr. Sindrom PFAPA (lihoradki, aftoznogo stomatita, faringita i shejnogo limfadenita) // *Medicinskij nauchnyj i uchebno-metodicheskij zhurnal.* 2006. № 6. URL: <http://www.medicus.ru/stomatology/specialist/sindrom-pfapa-lihoradki-aftoznogo-stomatita-faringita-i-shejnogo-limfadenita-32526.phtml> (data obrashhenija: 28.08.2016) (in Russian)].
7. Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р., Салугина С.О., Федоров Е.С. Современный взгляд на вопросы диагностики и лечения аутовоспалительных заболеваний у детей // Лечащий врач. 2008. № 4. URL: <http://www.lvrach.ru/2008/04/5001158/> (дата обращения: 28.08.2016) [Kuz'mina N.N., Movsisjan G.R., Salugina S.O., Fedorov E.S. Sovremennyj vzgljad na voprosy diagnostiki i lechenija avtovospalitel'nyh zabolevanij u detej // *Lechashhij vrach.* 2008. № 4. URL: <http://www.lvrach.ru/2008/04/5001158/> (data obrashhenija: 28.08.2016) (in Russian)].

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

Журнал «Ревматология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры, 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 международно-го непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность 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 список литературы по фамилии первого автора, при этом указывают 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., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

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

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in 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.



120
лет

со дня рождения
В.Х. Василенко

- 16-17 февраля, **Саратов**, 29-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.saratov.rnmot.ru
- 2-3 марта, **Курск**, 30-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.kursk.rnmot.ru
- 23-24 марта, **Великий Новгород**, 31-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.vnovgorod.rnmot.ru
- 13-14 апреля, **Пермь**, 32-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.perm.rnmot.ru
- 20-21 апреля, **Нижний Новгород**, IV Съезд терапевтов Приволжского федерального округа
www.nnovgorod.rnmot.ru
- 16-17 мая, **Москва**, I Всероссийская конференция молодых терапевтов
www.moloditerapevti.rnmot.ru
- 25-26 мая, **Пятигорск**, 33-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.pytigorsk.rnmot.ru
- Даты уточняются, **Саранск**, Конференция РНМОТ,
посвященная 50-летию Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева
- 8-9 июня, **Владивосток**, I Съезд терапевтов Дальневосточного федерального округа
www.vladivostok.rnmot.ru
- 22-23 июня, **Махачкала**, 34-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.dagestan.rnmot.ru
- 14-15 сентября, **Владикавказ**, 35-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.vladikavkaz.rnmot.ru
- 21-22 сентября, **Казань**, Съезд терапевтов Республики Татарстан
www.kazan.rnmot.ru
- 5-6 октября, **Ростов-на-Дону**, V Съезд терапевтов Южного федерального округа
www.rostov.rnmot.ru
- 19-20 октября, **Тюмень**, 36-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.tyumen.rnmot.ru
- 26-27 октября, **Вологда**, 37-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.vologda.rnmot.ru
- 22-24 ноября, **Москва**, XII Национальный Конгресс терапевтов
www.congress.rnmot.ru
- 14-15 декабря, **Уфа**, 38-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
www.ufa.rnmot.ru

Подробности на сайте www.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



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.



-Heel

www.traumeel.com